

**IV. ULUSLARARASI
BİLİMSEL VE MESLEKİ
ÇALIŞMALAR KONGRESİ – FEN VE SAĞLIK
(BILMES SH 2019 - ANKARA)
TAM METİN BİLDİRİ KİTABI**



**IV. INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND VOCATIONAL
STUDIES CONGRESS – SCIENCE AND HEALTH
(BILMES SH 2019 - ANKARA)
FULL PAPER BOOK**

ARALIK / DECEMBER 2019

Kitabın Adı: IV. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar
Kongresi -Fen ve Sağlık Tam Metin Bildiri Kitabı

ISBN: 978-605-80297-2-9

Hazırlayanlar: Tolga YÜCEHAN

e-mail: tolgayucehan@gmail.com

Umut SARAY

e-mail: umutsaray@gmail.com

Yayın Tarihi: 18.12.2019



DÜZENLEME KURULU / ORGANIZING COMMITTEES

Düzenleme Kurulu Başkanı / Organizing Committee Chairman

PhD. Cem Cüneyt Ersanlı Sinop University

Düzenleme Kurulu Başkan Yardımcısı / Organizing Committee Vice-Chairman

Lect. Umut Saray Tokat Gaziosmanpaşa University

Düzenleme Kurulu Üyeleri / Organizing Committee Members

PhD.	Doğan Bozdoğan	Tokat Gaziosmanpaşa University
PhD.	Canan Başlak	Selçuk University
PhD.	Özlem Toprak	Tokat Gaziosmanpaşa University
PhD.	Altuğ Çağatay	Tokat Gaziosmanpaşa University
PhD.	Dilek Aydemir	Tokat Gaziosmanpaşa University
Lect.	Anıl Sağlam	Tokat Gaziosmanpaşa University
Lect.	Atiye Kaş	Pamukkale Üniversitesi
Lect.	Celal Altıntaş	Tokat Gaziosmanpaşa University
Lect.	Erdem Kanişlı	Tokat Gaziosmanpaşa University
Lect.	Onur Dal	Tokat Gaziosmanpaşa University
-	Bahar Terzioğlu	-
	Sinem Gülşen	

Düzenleme Kurulu Sekreteryası / Organizing Committee Secretariat

Öğr. Gör.	Umut Saray	Tokat Gaziosmanpaşa University
Öğr. Gör.	Tolga Yücehan	Afyon Kocatepe University
Öğr. Gör.	Süheyla Biriz Duman	Tokat Gaziosmanpaşa University



BİLİM KURULU / SCIENTIFIC COMMITTEES

Phd. Cem Cüneyt Ersanlı	Sinop University
Phd. Canan Başlak	Selçuk University
Phd. Öznur Gölbashi	Cumhuriyet University
Phd. Nacima Memic	University of Sarajevo
Phd. Salim A. Messaoudi	King Fahd University of Petroleum and Minerals
Phd. Ya. Lepikh	Odessa I.I.Mechnikov National University
Phd. Yousef Nazzal	Zayed University
Phd. Alexey Babushkin	Ural Federal University
Phd. Mine Kürkçuoğlu	Anadolu University
Phd. Fatih Polat	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. Nihan Kaya	Hitit University
Phd. Selçuk Arık	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. İlhami Karataş	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. Serpil Halıcı	Pamukkale University
Phd. Sait Altıkata	Dumlupınar University
Phd. Elif Tezel Ersanlı	Sinop University
Phd. Özer Özdemir	Eskisehir Technical University
Phd. Mehmet Şenol	Nevşehir Hacı Bektaş Veli University
Phd. Tülay Yağmur	Aksaray University
Phd. İlhami Karataş	Gaziosmanpaşa University
Phd. Necmi Dege	Ondokuz Mayıs University
Phd. Nermin Kahveci Yağcı	Kırıkkale University
Phd. Fethi Dağdelen	Fırat University
Phd. Neslihan Özbek	Kırşehir Ahi Evran University
Phd. Özlem Afacan	Kırşehir Ahi Evran University
Phd. İshak Afşin Kariper	Erciyes University
Phd. Zehra Küçükbay	İnönü University
Phd. Uğur Sarı	Kırıkkale University
Phd. Yusuf Sert	Bozok University
Phd. Mehmet Ali Balcı	Muğla Sıtkı Koçman University
Phd. Sevgi Ünal	Bartın University
Phd. Çiğdem Yüksektepe Ataol	Çankırı Karatekin University
Phd. Zehra Küçükbay	İnönü University
Phd. Süleyman Kaplan	Ondokuz Mayıs University
Phd. Mine Kürkçuoğlu	Anadolu University
Phd. Nuray Bayar Muluk	Kırıkkale University
Phd. Göknur Aktay	İnönü University
Phd. Adnan Özçetin	Düzce University
Phd. Ferhan Soyuer	Nuh Naci Yazgan University
Phd. Funda Demirtürk	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. Ayhan Altıntaş	Anadolu University
Phd. Özgür Alparslan	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. Özgür Kemal	Ondokuz Mayıs University
Phd. Azra Husic-Selimovic	University of Sarajevo
Phd. Sait Altıkata	Dumlupınar University
Phd. Şengül Cangür	Düzce University
Phd. Çiğdem Yücel	Erciyes University
Phd. Gökçe Şeker Karatoprak	Erciyes University



Phd. Pınar Etiz	Çukurova University
Phd. Nil Doğruer Ünal	Mersin University
Phd. Selda Doğan Çalhan	Mersin University
Phd. Aslıhan Ardıç Çobaner	Mersin University
Phd. GÜNGÖR Çağdaş Dinçel	Aksaray University
Phd. Meriç Lütfi Avsever	Aksaray University
Phd. Erhan Devrilmez	Karamanoğlu Mehmetbey University
Phd. Sabri Demir	Kırıkkale University
Phd. Faruk Pehlivanlı	Kırıkkale University
Phd. Mehmet Ali Sungur	Düzce University
Phd. Nuriye Yıldırım Şişman	Düzce University
Phd. Shiv Prakash Sharma	Rajasthan University of Health Science
Phd. Chandra Jeet Singh Chandel	Rajasthan University of Health Science
Phd. Göknil Pelin Coşkun	Cumhuriyet University
Phd. Serkan Yıldırım	Atatürk University
Phd. Ebru Derici Eker	Mersin University
Phd. Ayhan Erciyes	Aksaray University
Phd. Fethi Dağdelen	Fırat University
Phd. Halis Bilgil	Aksaray University
Phd. Tunçar Şahan	Aksaray University
Phd. Sedat Temel	Recep Tayyip Erdoğan University
Phd. Emin Aygün	Erciyes University
Phd. Aydın Keskinrüzgar	Adıyaman University
Phd. Ayla Balaban Gündüzalp	Gazi University
Phd. Altuğ Çağatay	Tokat Gaziosmanpaşa University
Phd. Ali Aytekin	Pamukkale University
Phd. Seyda Şahin	Cumhuriyet University



KONGRE PROGRAMI / CONGRESS SCHEDULE

ORAL PRESENTATION

07 November 2019 - Thursday

Opening Speech

Time	Company	Speaker
10:00 - 10:15	TURKISH AIRCRAFT INDUSTRIES CORPORATION (TUSAŞ)	Scientific and Technological Collaboration Chief - Ph.D. Onur Jane
10:15 - 10:30	SANKO HOLDING	Research and Development Unit Chief - Seval Ayata Konukoğlu

Session 1

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Elif Tezel Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Erdem Kanışlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
10:30 - 10:45	OVERVIEW OF WATER FRAMEWORK DIRECTIVE AND APPLICATIONS IN INLAND WATERS	Nevra Erin, Elif Tezel Ersanlı	Elif Tezel Ersanlı	Elif Tezel Ersanlı
10:45 - 11:00	A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF CASSIDA SANGUIOLENTA MÜLLER, 1776 (COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROM TURKEY	Neslihan Bal, Hüseyin Özdikmen, Fatih Ataş	Neslihan Bal	Neslihan Bal
11:00 - 11:15	EVALUATION OF PESTICIDE RESIDUE IN APPLE SAMPLES WITH GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY	Hacer Sibel Karapınar*, Fevzi Kılıçel	Hacer Sibel Karapınar	Hacer Sibel Karapınar
11:15 - 11:30	MINERAL ANALYSIS OF NATURAL SPRING WATERS USED AS DRINKING WATER IN KARAMAN PROVINCE	Hacer Sibel Karapınar*, Fevzi Kılıçel	Hacer Sibel Karapınar	Hacer Sibel Karapınar
11:30 - 11:45	THE PROTECTIVE EFFECT OF CURCUMIN ON ACRYLONITRILE-INDUCED RAT NERVE TISSUE	Nil Doğruer Ünal, Metin Yıldırım	Nil Doğruer Ünal	Nil Doğruer Ünal

Session 2 - Invited Speakers

Hall Name: Meeting Hall 4

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Bahar Terzioğlu

Time	Title of Study	Authors	Presenter	Country
10:30 - 10:45	CHALLENGES IN ADOPTION OF RENEWABLE ENERGY IN UGANDA	Wahab Kassim, Abubakar Atiku	Abubakar Atiku	Uganda
10:45 - 11:00	NUMERICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF MHD NON-NEWTONIAN NANOFLUID FLOW	Fateh Mebarek-Oudina	Fateh Mebarek-Oudina	Algeria
11:00 - 11:15	(E)-N'-(2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE)ISONICOTINOHYDRAZIDE MONOHYDRATE: A REDETERMINATION OF ITS SYNTHESIS AND X-RAY CRYSTAL STRUCTURE	Khalid Karrouchi, Cem Cüneyt Ersanlı, Necmi Dege	Khalid Karrouchi	Morocco
11:15 - 11:30	ISOQUINOLIN-1(2H)-ONE: A REDETERMINATION	Md. Serajul Haque Faizi, Cem Cüneyt Ersanlı, Necmi Dege	Serajul Haque Faizi	India
11:30 - 11:45	A REDETERMINATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF (ACETATO-K ₂ O,O')(DI-2-PYRIDYLAMINE-KN)(ACETATO-KO)ZINC(II)	Rasha Rawajfeh, Cem Cüneyt Ersanlı, Necmi Dege	Rasha Rawajfeh	Jordan
11:45 - 12:00	MARINE CREATURES AS PHARMACEUTICAL SOURCES	Gisele Ferreira Souza, Süheyla Biriz Duman Avşar	Gisele Ferreira Souza	Brazil



Lunch

Session 3

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Elif Tezel Ersanlı
Meeting Hall Vice-Chairman: Pelin Kanışlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
13:00 - 13:15	A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF CASSIDA PALAESTINA REICHE, 1858 (COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROM TURKEY	Neslihan Bal, Hüseyin Özdikmen, Fatih Ataş	Neslihan Bal	Neslihan Bal
13:15 - 13:30	A STUDY ON MORPHOLOGICAL IDENTIFICATION OF CYSTOSEIRA SPECIES OF SINOP COAST	Elif Tezel Ersanlı, Fatih Gümüş, Dilek Gümüş	Elif Tezel Ersanlı	Elif Tezel Ersanlı
13:30 - 13:45	THE EFFECT OF COLD STORAGE PERIODS ON THE BIOLOGY OF ZOPHOBAS MORIO (FABRICIUS, 1776) (COLEOPTERA: TENEBRIONIDAE)	Evrım Sönmez, Yeşim Koç	Evrım Sönmez	Evrım Sönmez
13:45 - 14:00	VITAMIN B3 (NIACINE) ANALYSIS IN APPLE MOLASSES BY HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD	Hacer Sibel Karapınar*, Fevzi Kılıçel	Hacer Sibel Karapınar	Hacer Sibel Karapınar

Coffee Break

Session 4

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Cem Cüneyt Ersanlı
Meeting Hall Vice-Chairman: Bahar Terzioğlu

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
14:30 - 14:45	THE EFFECTS OF MISSPECIFIED RANDOM EFFECTS MODEL IN THE JOINT MODELLING OF LONGITUDINAL AND SURVIVAL DATA: A SIMULATION STUDY	Gonca Buyrukoglu, Pete Philipson	Gonca Buyrukoglu	Gonca Buyrukoglu
14:45 - 15:00	IDENTIFICATION OF LONGITUDINAL BIOMARKERS FOR CONVERSION TO ALZHEIMER'S DISEASE	Gonca Buyrukoglu, Pete Philipson	Gonca Buyrukoglu	Gonca Buyrukoglu
15:00 - 15:15	ON DETERMINATION OF THE MOST EFFICIENT DECISION MAKING UNIT IN DATA ENVELOPMENT ANALYSIS: PERFORMANCE ANALYSIS OF METU TECHNOPOLIS COMPANIES	Özge Sevim, H. Hasan Örkücü	H. Hasan Örkücü	Özge Sevim
15:15 - 15:30	AN APPROXIMATE METHOD OF OBTAINING PROBABILITY DENSITY FUNCTION OF SOLUTION OF STOCHASTIC DIFFERENTIAL EQUATION	Aladdin Shamilov, Nihal İnce	Nihal İnce	Nihal İnce

Coffee Break

Session 5

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Hasan İnaç
Meeting Hall Vice-Chairman: Pelin Kanışlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
16:00 - 16:15	DETERMINATION OF LEARNING DIFFICULTIES IN EDUCATION OF PHYSICAL TOPICS IN SECONDARY EDUCATION	Hasan İnaç	Hasan İnaç	Hasan İnaç



16:15 - 16:30	FIRST-GRADE SCIENCE TEACHER CANDIDATES LINE GRAPH DRAWING READING AND INTERPRETING LEVELS	Hasan İnaç	Hasan İnaç	Hasan İnaç
16:30 - 16:45	FABRICATION OF GOLD-POLYSTYRENE JANUS PARTICLES AND THE CHARACTERIZATION OF THEIR HYDRODYNAMIC MOTION IN A MICRO-CHANNEL UNDER DC ELECTRICAL FIELD	Saime Çiğdem Yorulmaz	Saime Çiğdem Yorulmaz	Saime Çiğdem Yorulmaz
16:45 - 17:00	MOLECULAR STRUCTURE AND SUPRAMOLECULAR ARCHITECTURE OF ONE DIMENSIONAL COORDINATION POLYMER WITH ISOPHTHALIC ACID	Tuğba Aycan, Hümeysra Paşaoğlu	Tuğba Aycan	Tuğba Aycan
17:00 - 17:15	SYNTHESIS, SPECTRAL, THERMAL AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF MIXED LIGAND CU(II) COMPLEX CONTAINING [N-(2-HYDROXYETHYL)-ETHYLENEDIAMINE] WITH TEREPHTHALATE	Tuğba Aycan, Hümeysra Paşaoğlu	Tuğba Aycan	Tuğba Aycan
17:15 - 17:30	INVESTIGATION OF BENZOIC ACID IN TERMS OF MOLECULAR STRUCTURE, SUPRAMOLECULAR ARCHITECTURE AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES	Tuğba Aycan	Tuğba Aycan	Tuğba Aycan

08 November 2019 - Friday

Session 6

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Phd. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Erdem Kanişlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
10:30 - 10:45	GAINNAS-BASED RESONANT CAVITY LIGHT EMITTER AND PHOTODETECTOR FOR OPTICAL COMMUNICATION AT 1.3µM	Fahrettin Sarcan, Ayse Erol, Yue Wang, Tulin Erucar, Thomas F. Krauss	Ayşe Erol	Ayşe Erol
10:45 - 11:00	INVESTIGATION OF STABILITY OF C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ COMPOUND	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu
11:00 - 11:15	INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ COMPOUND WITH MEP, FUKUI FUNCTIONS AND DNA BASES	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu
11:15 - 11:30	INVESTIGATION OF SOLVENT EFFECT ON ULTRAVIOLET SPECTRUM OF C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ COMPOUND	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu	Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu
11:30 - 11:45	DIMERIC COPPER(II) COMPLEX WITH BENZOIC ACID: SYNTHESIS, STRUCTURAL AND SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION	Filiz Öztürk	Filiz Öztürk	Filiz Öztürk
11:45 - 12:00	SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC, STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND MAGNETIC STUDIES OF CD(II) - SULFAMETHOXAZOLE COMPLEX WITH 2,2'-BIPYRIDINE LIGAND	Filiz Öztürk	Filiz Öztürk	Filiz Öztürk

Lunch

Session 7

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Phd. Ferhan Soyuer

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Erdem Kanişlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
13:00 - 13:15	THE RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY AND BODY MASS INDEX IN 12-13 YEARS OLD GROUP STUDENTS	Ferhan Soyuer, Gürkan Demirtaş	Ferhan Soyuer	Gürkan Demirtaş
13:15 - 13:30	EVALUATION OF NURSES 'ORGANIZATIONAL CULTURE PERCEPTIONS	Altuğ Çağatay, Ümit Arslan	Altuğ Çağatay	Ümit Arslan
13:30 - 13:45	ASBESTOS EXPOSURE AND HEART HEALTH	Betul Ozdemir	Betul Ozdemir	Betul Ozdemir
13:45 - 14:00	A RARE CASE OF LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH METAMIZOLE	Burcu Almacan, Fatih İnce, Sanem Gökçen Merve Kılınç	Burcu Almacan	Burcu Almacan



Coffee Break

Session 8

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Neslihan Özbek

Meeting Hall Vice-Chairman: Sinem Gülşen

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
14:30 - 14:45	NEURON PROTECTIVE EFFECT OF PHOSPHODIESTERASE 3 INHIBITOR CILOSTAZOL IN RAT CEREBELLUM: PRELIMINARY STUDY	Elif Nedret Keskinöz, Merve Acikel Elmas, Gamze Tumentemur	Elif Keskinöz	Elif Keskinöz
14:45 - 15:00	IDENTIFICATION OF SALMONELLA SPECIES BY MALDI-TOF MS AND COMPARISON OF RESULTS WITH CONVENTIONAL SEROTYPING	Tugrul Hosbul, Sinem Kaya	Tugrul Hosbul	Tugrul Hosbul
15:00 - 15:15	SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2,2'-(PIPERAZINE-1,4-DIYL)BIS(N ³ -(Z)-2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE)ACETOHYDRAZIDE	Neslihan Özbek, Ayla Balaban Gündüzalp	Ayla Balaban Gündüzalp	Neslihan Özbek
15:15 - 15:30	NEW AROMATIC PIPERAZINE COMPOUND: SYNTHESIS, PHYSICAL PROPERTIES, COMPUTATIONAL STUDIES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY	Neslihan Özbek, Ayla Balaban Gündüzalp	Ayla Balaban Gündüzalp	Neslihan Özbek
15:30 - 15:45	SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2,2'-(PIPERAZINE-1,4-DIYL)BIS N ³ -(Z)-1-(2-HYDROXY NAPHTHALEN-1-YL)ETHYLIDENE)ACETOHYDRAZIDE AND COMPUTATIONAL NMR STUDIES	Ayla Balaban Gündüzalp, Neslihan Özbek	Ayla Balaban Gündüzalp	Neslihan Özbek

Session 9

Hall Name: Meeting Hall 5

Meeting Hall Chairman : Lect. Tolga Yücehan

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Celal Altıntaş

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
14:30 - 14:45	COMPARISON OF RAINBOW TROUT AND BROWN TROUT KISPEPTIN LEVELS	Aslı Çilingir Yeltekin	Aslı Çilingir Yeltekin	Aslı Çilingir Yeltekin
14:45 - 15:00	OLIVE LEAF EXTRACT (OLEA EUROPAEA L.) RESTORES LIVER FUNCTIONS FROM CADMIUM INDUCED LIVER INJURY	Gülşah Yıldız Deniz	Gülşah Yıldız Deniz	Gülşah Yıldız Deniz
15:00 - 15:15	ALCOHOL INDUCE CELL DAMAGE IN RAT PANCREAS	Gülşah Yıldız Deniz	Gülşah Yıldız Deniz	Gülşah Yıldız Deniz
15:15 - 15:30	CLASSIFICATION, REPRODUCTION AND ENVIRONMENTAL RELATIONS OF AQUATIC PLANTS	Muhammet Doğan	Muhammet Doğan	Muhammet Doğan
15:30 - 15:45	ANALYSIS OF RAT BLOOD PLASMA AFTER ACUTE EPILEPTIC SEIZURES BY INFRARED SPECTROSCOPY	Sevgi Türker-Kaya, Gül İlbağ	Sevgi Türker-Kaya	Sevgi Türker-Kaya

Coffee Break

Session 10

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Bahar Terzioğlu

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
------	----------------	---------	----------------------	-----------



16:00 - 16:15	DIFFERENCES IN PHYSICAL FITNESS BETWEEN SECONDARY AND HIGH SCHOOL STUDENTS BY AGE AND GENDER	Ferhan Soyuer, Alihan Karaüzüm	Ferhan Soyuer	Alihan Karaüzüm
16:15 - 16:30	THE RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY AND FUNCTIONAL BALANCE IN HEALTHY 12-14 AGE GROUP	Ferhan Soyuer, Alihan Karaüzüm	Ferhan Soyuer	Alihan Karaüzüm
16:30 - 16:45	EVALUATION OF BCL-2 AND E-CADHERIN EXPRESSIONS IN RENAL CELL CARCINOMA	Tuba Devrim	Tuba Devrim	Tuba Devrim
16:45 - 17:00	THE EFFECT OF EMOTIONAL LABOR BEHAVIOR OF NURSES ON BURNOUT PERCEPTION	Zekai Öztürk, Gülhan Gök	Zekai Öztürk	Gülhan Gök
17:00 - 17:15	DETERMINATION OF NURSES' BURNOUT PERCEPTION LEVELS (A COMPARATIVE RESEARCH IN PUBLIC AND PRIVATE HEALTH INSTITUTIONS)	Zekai Öztürk, Gülhan Gök	Zekai Öztürk	Gülhan Gök

Session 11

Hall Name: Meeting Hall 5

Meeting Hall Chairman : Lect. Tolga Yücehan

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Celal Altıntaş

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
16:00 - 16:15	INVESTIGATION OF THE KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF THE LAST YEAR MEDICAL STUDENTS ABOUT MEDICAL WASTES	Türkan Kaygusuz ,Burkay Yakar,	Burkay Yakar	Burkay Yakar
16:15 - 16:30	GRAPHENE BASED BIOSENSORS AND THEIR MEDICAL APPLICATIONS	Oguz Cakir	Oguz Cakir	Oguz Cakir
16:30 - 16:45	EVALUATION OF CASES APPLIED TO OUTPATIENT PSYCHIATRY CLINIC: A RETROSPECTIVE STUDY	Oya Bozkurt	Oya Bozkurt	Oya Bozkurt
16:45 - 17:00	TOPLUM 5.0 VE DIJITAL SAĞLIK	Selma Büyükgöze, Ebru Dereli	Selma Büyükgöze	Selma Büyükgöze
17:00 - 17:15	DIJITAL SAĞLIK UYGULAMALARINDA YAPAY ZEKA	Selma Büyükgöze, Ebru Dereli	Selma Büyükgöze	Selma Büyükgöze
17:15 - 17:30	A CASE OF ATRIAL SEPTAL ANEURYSM THAT CANNOT BE IMAGED IN TRANS THORACIC ECOCARDIOGRAPHY: CASE REPORT	Ülkü Figen Demir	Ülkü Figen Demir	Ülkü Figen Demir
17:30 - 17:45	GIANT PRIMARY ORBITAL EWING SARCOMA: A CASE REPORT	İdris Sertbaş	İdris Sertbaş	İdris Sertbaş

09 November 2019 - Saturday

Session 12

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : PhD. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Erdem Kanişlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
10:30 - 10:45	ELECTROCHEMICAL DETERMINATION OF ETODOLAC IN PHARMACEUTICAL SAMPLE USING BORON-DOPED DIAMOND ELECTRODE	Pınar Talay Pınar	Pınar Talay Pınar	Pınar Talay Pınar
10:45 - 11:00	ANTICANCER EFFETS OF BOSWELLIA SERRATA	Elif Taşdemir, Nurcan Bektaş Türkmen	Elif Taşdemir	Elif Taşdemir
11:00 - 11:15	EVALUATION OF INFORMATION AND BEHAVIOUR OF HEALTHCARE WORKERS ABOUT RATIONAL DRUG USE	Elif Taşdemir, Sibel Küçüköğlü	Elif Taşdemir	Elif Taşdemir
11:15 - 11:30	POLYMER COATINGS FOR THE REGULATION OF DRUG DELIVERY FROM SURFACE MESOPOROUS TITANIA CAPSULES	Dilek Şura Özden, Erhan Piskin, Svetlana Ulasevich, Ekaterina V. Skorb	Dilek Şura Özden Dinç	Dilek Şura Özden Dinç
11:30 - 11:45	MONITORING OF GENOTOXIC POLLUTANTS IN AQUATIC ECOSYSTEMS USING BIOINDICATOR SPECIES	Selma Katalay, A. Çağlan Günel	Selma Katalay	Selma Katalay
11:45 - 12:00	EVALUATION OF PROBIOTIC AND STARTER CULTURE CHARACTERISTICS OF LACTOBACILLUS PARACASEI ISOLATED FROM CHEESE	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu



12:00 - 12:15	PROBIOTICS AS COMPLEMENTARY THERAPY IN DERMATOLOGY	Süheyla Biriz Duman Avşar	Süheyla Biriz Duman Avşar	Süheyla Biriz Duman Avşar
---------------	--	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Lunch

Session 13

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Arzu Ay

Meeting Hall Vice-Chairman: Sinem Gülşen

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
13:00 - 13:15	ON FAINTLY E*-CONTINUOUS FUNCTIONS	Burcu Sünbül Ayhan	Burcu Sünbül Ayhan	Burcu Sünbül Ayhan
13:15 - 13:30	ON THE RULED SURFACES GENERATED BY QUASI VECTORS	Gül Uğur Kaymanlı, Seda Okur, Cumali Ekici	Gul Ugur Kaymanlı	Gul Ugur Kaymanlı
13:30 - 13:45	TOPOLOGICAL CROSSED SEMIMODULES AND CAT ⁿ -MONOIDS	Sedat Temel	Sedat Temel	Sedat Temel
13:45 - 14:00	PHYLOGENETIC ANALYSIS OF HALOACTINOPOLYSPORA SP. GA1AY ISOLATED FROM THE ABDULLAH PLATEAU LOCATED NEAR ÇORUM PROVINCE	Demet Tatar, Aysel Veyisoğlu	Demet Tatar	Demet Tatar
14:00 - 14:15	SIRNA MEDIATED GENE SILENCING USING GOLD NANOPARTICLE IN THE CAPAN-1 CELL LINE	F. Azize Budak Yıldırım, Büşra Küçükekmeçci	F. Azize Budak Yıldırım	Büşra Küçükekmeçci

Session 14

Hall Name: Meeting Hall 5

Meeting Hall Chairman : Lect. Tolga Yücehan

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Celal Altıntaş

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
13:00 - 13:15	EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ORTHODONTIC APPLIANCES	Betül Yüzbasıoğlu Ertuğrul, İlknur Veli, Abdullah Seçkin Ertuğrul	Betul Yuzbasioglu Ertugrul	Betul Yuzbasioglu Ertugrul
13:15 - 13:30	TREATMENT OF ORTHODONTICALLY STIMULATED GINGIVAL ENLARGEMENTS	Betül Yüzbasıoğlu Ertuğrul, Abdullah Seçkin Ertuğrul	Betul Yuzbasioglu Ertugrul	Betul Yuzbasioglu Ertugrul
13:30 - 13:45	FOREIGN BODY REACTION EFFECTS IN ORAL TISSUES	Özge Özdal Zincir, Ahmet Bülent Katiboğlu	Özge Özdal Zincir	Özge Özdal Zincir
13:45 - 14:00	SUBEPITHELIAL CONNECTIVE TISSUE GRAFT OF GINGIVAL RECESSON ASSOCIATED WITH ORTHODONTIC TREATMENT: A CASE REPORT WITH LONG-TERM FOLLOW UP	Tuba Sert	Tuba Sert	Tuba Sert
14:00 - 14:15	SMILE AESTHETICS AND SMILE DESIGN	Umut Özdal, Ayşegül Kurt	Umut Özdal	Umut Özdal

Coffee Break

Session 15

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Erdem Kanişlı

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
14:30 - 14:45	BILATERAL MALIGNANT SEMINOMAS IN DOGS	Arda Selin Tunç	Arda Selin Tunç	Arda Selin Tunç
14:45 - 15:00	MULTICENTRIC HEMANGIOSARCOMA IN A DOG	Gözde Yücel Tenekeci	Gözde Yücel Tenekeci	Gözde Yücel Tenekeci
15:00 - 15:15	PERIPHERAL ODONTOGENIC FIBROMA IN IRANIAN CAT	Gokhan Akcakavak, Ozgur Ozdemir, M. Kemal Ciftci, Ertan Oruc	M. Kemal Ciftci	M. Kemal Ciftci



15:15 - 15:30	FELINE INJECTION-SITE SARCOMA (FIBROCHONDROSARCOMA) IN A TABBY CAT	Mustafa Ortatatlı, Gökhan Akçakavak, Fatih Hatipoğlu, M. Kemal Çiftçi	Mustafa Ortatatlı	Mustafa Ortatatlı
15:30 - 15:45	A CASE OF ACANTHOLYTIC AND POORLY DIFFERENTIATED OCULAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A SIMMENTAL COW	Fatih Hatipoglu, Mustafa Ortatatlı, Ozgur Ozdemir, M. Burak Ates	Ozgur Ozdemir	Ozgur Ozdemir

Session 16

Hall Name: Meeting Hall 5

Meeting Hall Chairman : Lect. Tolga Yücehan

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Celal Altıntaş

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
14:30 - 14:45	SOME EXTENSIONS OF DIMONONDS	Canan Akın, Ayşe Ekiz	Canan Akın	Canan Akın
14:45 - 15:00	ON THE LOCAL STABILITY OF A THIRD ORDER DIFFERENCE EQUATION	Erkan Taşdemir, Tülin Erdoğan Taşdemir	Erkan Taşdemir	Erkan Taşdemir
15:00 - 15:15	ON THE LOCAL STABILITY OF A SYSTEM OF DIFFERENCE EQUATIONS	Erkan Taşdemir	Erkan Taşdemir	Erkan Taşdemir
15:15 - 15:30	ON THE RELATION BETWEEN JACOBI-TYPE VECTOR FIELDS AND CONFORMAL KILLING VECTOR FIELDS	Yasemin Soylu	Yasemin Soylu	Yasemin Soylu
15:30 - 15:45	BOVINE COLOSTRUM, IMMUNOGLOBULIN G AND ITS USE IN FOOD SUPPLEMENTS	İnci Söğütlü, Handan Mert, Nihat Mert	İnci Söğütlü	İnci Söğütlü

Coffee Break

Session 17

Hall Name: Meeting Hall 3

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Nevra Alkanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Ph.D. Arzu Ay

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
16:00 - 16:15	EXAMINATION OF THE EFFECTS OF SERUM IRON, COPPER AND ZINC LEVELS IN DEMENTIA DISEASE DEVELOPMENT	Arzu Ay, Nevra Alkanlı	Arzu Ay	Arzu Ay
16:15 - 16:30	DETERMINATION OF ROLE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE G1793A GENE VARIATION AND SERUM IRON LEVELS IN THE DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE	Nevra Alkanlı, Arzu Ay	Nevra Alkanlı	Nevra Alkanlı
16:30 - 16:45	EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SURFACE ANATOMY KNOWLEDGE AND PALPATION SKILLS OF MEDICAL FACULTY PERIOD 2 STUDENTS	Seda Sertel Meyvacı	Seda Sertel Meyvacı	Seda Sertel Meyvacı
16:45 - 17:00	INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN BIACROMIAL, BITROCHANTERIC AND BILIAC DIAMETERS AND BODY HEIGHT BY USING MULTIVARIATE ADAPTIVE REGRESSION SPLINES	Seda Sertel Meyvacı, Handan Ankaralı	Seda Sertel Meyvacı	Seda Sertel Meyvacı
17:00 - 17:15	EFFECT OF FOOT ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS ON POSTURAL STABILITY	Seda Sertel Meyvacı, Turgut Meyvacı, Rengin Kosif, Murat Dıramalı, Handan Ankaralı	Seda Sertel Meyvacı	Seda Sertel Meyvacı
17:15 - 17:30	THE ROLE OF CURRENT TECHNIQUES USED IN DRUG DELIVERY IN THE TREATMENT OF DISEASES	Süleyman Serdar Alkanlı, Işıl Albeniz	Süleyman Serdar Alkanlı	Süleyman Serdar Alkanlı

Session 18

Hall Name: Meeting Hall 4

Meeting Hall Chairman : Ph.D. Cem Cüneyt Ersanlı

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Erdem Kanişlı



Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
16:00 - 16:15	MULTIPLE REACTIVE HISTIOCYTOSIS IN A 5-YEAR-OLD GOLDEN RETRIEVER BREED DOG	Zeynep Celik, M. Kemal Ciftci, M. Burak Ates, Ozgur Ozdemir	M. Kemal Ciftci	M. Kemal Ciftci
16:15 - 16:30	ACUTE COENUROSIIS CASE IN A LAMB HERD	M. Kemal Ciftci, Ertan Oruç, Faruk Akarslan, Zeynep Celik	M. Kemal Çiftçi	M. Kemal Çiftçi
16:30 - 16:45	A CASE OF CUTANEOUS PLASMACYTOMA WITH FOCAL AMYLOID DEPOSITION IN A MALTESE POODLE BREED DOG	Mehmet Burak Ateş, Mustafa Ortatatlı, Ertan Oruç, Fatih Hatipoğlu	Mustafa Ortatatlı	Mustafa Ortatatlı
16:45 - 17:00	A CASE OF CHRONIC ULCERATIVE GASTRITIS IN A TERRIER DOG	Faruk Akarslan, Fatih Hatipoğlu, Mustafa Ortatatlı, Özgür Özdemir	Mustafa Ortatatlı	Mustafa Ortatatlı
17:00 - 17:15	A CASE OF EMBOLIC-PURULENT NEPHRITIS ASSOCIATED WITH COLICEPTICEMIA AND CRYPTOSPORIDIOSIS IN A NEONATAL CALF	Ertan Oruc, Fatih Hatipoglu, Mustafa Ortatatli, Ozgur Ozdemir	Ozgur Ozdemir	Ozgur Ozdemir
17:15 - 17:30	CASE OF ANAPLASTIC CARCINOMA IN AN ANATOLIAN SHEPHERD DOG	Ozgur Ozdemir, M.Burak Ates, Fatih Hatipoglu, Mustafa Ortatatli	Ozgur Ozdemir	Ozgur Ozdemir

Session 19

Hall Name: Meeting Hall 5

Meeting Hall Chairman : Lect. Tolga Yücehan

Meeting Hall Vice-Chairman: Lect. Celal Altıntaş

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
16:00 - 16:15	DETERMINATION OF SITTING POSTURE PREFERENCES OF INDIVIDUALS LIVING IN TURKEY	Ece Acar, Özlem Özer, Tuba Zoroğlu	Ece Acar	Ece Acar
16:15 - 16:30	QUANTUM CHEMICAL STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE	Hatice Vural	Hatice Vural	Hatice Vural
16:30 - 16:45	MOLECULAR DOCKING AND DFT STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE	Hatice Vural	Hatice Vural	Hatice Vural
16:45 - 17:00	CALCULATION OF GAMMA-RAY KERMA COEFFICIENTS FOR SOME CONCRETE MATERIALS	Murat Şirin	Murat Şirin	Murat Şirin
17:00 - 17:15	THE DETERMINATION OF HANDGRIP STRENGTH OF FEMALE WEIGHTLIFTING ATHLETES	Kenan Erdağı	Kenan Erdağı	Kenan Erdağı
17:15 - 17:30	INVESTIGATION OF HANDGRIP STRENGTH OF ELITE AND SUB-ELITE OLYMPIC STYLE WEIGHTLIFTING ATHLETES	Kenan Erdağı	Kenan Erdağı	Kenan Erdağı
17:30 - 17:45	SERUM BIOCHEMICAL ANALYSIS OF A HORSE INFECTED WITH BABESIA CABALLI	Uğur Özdek, Bekir Oğuz, Yeter Değer*	Bekir Oğuz	Bekir Oğuz
17:45 - 18:00	INVESTIGATION OF KISSPEPTIN LEVELS IN RAINBOW TROUTS TAKEN AT DIFFERENT TIMES	Leyla Mis	Leyla Mis	Leyla Mis

POSTER PRESENTATION

07 November 2019 - Thursday

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
17:00 - 18:00	EFFECTS OF PROPOLIS ON OXIDATIVE PARAMETERS IN RATS ADMINISTERED CHRONIC UNPREDICTABLE HEALTH STRESS	Rabia Keloğlan, Fevzi Uçkan, Zülbiye Demirtürk	Rabia Keloğlan	Rabia Keloğlan

08 November 2019 - Friday

Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
------	----------------	---------	----------------------	-----------



15:00 - 15:45	SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NEW OXIME METAL COMPLEXES CONTAINING NEW QUINOLINE GROUP	Hakan Koyuncu, Bilge Taner, Fatih Sevgi	Bilge Taner	Bilge Taner
15:45 - 16:30	SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF NEW OXIME NI (II) AND PD (II) METAL COMPLEXES	Nameer Dheyab, Bilge Taner, Fatih Sevgi	Bilge Taner	Bilge Taner
16:30 - 17:15	SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF A NOVEL FERROCENYL-COUMARINE DERIVATIVE	Aysha Mahmood, Bilge Taner	Bilge Taner	Bilge Taner
17:15 - 18:00	SYNTHESIS, ANTIOXIDANT AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF NOVEL N,N'-BIS-[3-ALKYL(ARYL)-4-[4-(4-NITROBENZOXY)-BENZYLIDENAMINO]-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-ON-1-YL-METHYL]-PIPERAZINES	Haydar Yüksek, Gül Özdemir, Sevda Manap, Muzaffer Alkan, Özlem Gürsoy Kol	Haydar Yüksek	Haydar Yüksek
09 November 2019 - Saturday				
Time	Title of Study	Authors	Corresponding Author	Presenter
13:00 - 14:00	DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF PROBIOTIC LACTIC ACID BACTERIA ISOLATED FROM SOME DAIRY PRODUCTS	Buket Kunduhoğlu, Seda Hacıoğlu	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu
14:00 - 15:00	DETERMINATION OF GLUTEN HYDROLYSIS ABILITY OF PROBIOTIC LACTIC ACID BACTERIA ISOLATED FROM SOME DAIRY PRODUCTS	Buket Kunduhoğlu, Seda Hacıoğlu	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu
15:00 - 16:00	BIODEGRADATION OF 2,4-DICHLOROPHENOXYACETIC ACID HERBICIDE WITH PSEUDOMONAS PUTIDA, ISOLATED FROM SOIL	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu
16:00 - 17:00	ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DIFFERENT SOLVENT EXTRACTS OBTAINED FROM PTERIS SP.	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu	Buket Kunduhoglu
17:00 - 18:00	APOPTOSIS AND INFLAMATION IN PTERYGIUM PATHOGENESIS	Eda Köse, Necmiye Canacankatan, Erdem Dinç, Mustafa Vatansever, Deniz Kibar, Banu Çoşkun Yılmaz, Semra Erdoğan	Necmiye Canacankatan	Necmiye Canacankatan



AÇILIŞ KONUŞMASI / OPENING SPEECH

Sayın Akademisyenler,

Değerli Katılımcılar,

Dördüncüsünü gerçekleştireceğimiz Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi - Fen ve Sağlık (BILMES SH 2019) organizasyonuna öncelikle vesile olan kongre düzenleme kurulumuza, bildirilerin değerlendirme aşamasında katkılarını esirgemeyen değerli bilim kurulu üyelerimize, bugün bilimsel birikimlerini bizlerle paylaşmaya gelen siz değerli akademisyenlerimize, meslek çalışanlarımıza ve bu bilgi ve birikimlerden istifade edecek değerli öğrencilerimize kongremize katılımlarınız ve destekleriniz için şimdiden teşekkürü şahsım ve kongre düzenleme kurulum adına bir borç bilirim.

Bilimin de teknolojinin de ortak hedefi, insanın yaşamını kolaylaştırmak, doğması muhtemel engeller karşısında onu etkin kılmaktır. Bu konuda evrensel ve ulusal politikaların sağlıklı olarak üretilmesi; bilim ve teknolojinin her zaman birlikte ele alınmasına bağlıdır. İnsanlığın mutluluğu ve geleceğe güvenle bakabilmesi, bu temel ilkenin doğru varoluş açısından sağlıklı ilişkilendirilmesiyle mümkün olabilmektedir.

Dünya tarihine baktığımızda, fen ve teknoloji alanında gelişimin daha çok 18. Yüzyılla hızlanmaya başladığı anlaşılmaktadır. Ülkemizde de ise, ilk kapsamlı bilim ve teknoloji politikası çalışması 1983 yılında gerçekleştirilmiştir. Bilim ve teknoloji alanında yetkinleşmek, ekonomik ve toplumsal gelişme açısından yaşamsal anlamda her geçen gün stratejik bir önem kazanmaya devam etmektedir. Bilim ve teknolojinin en temel girdisini oluşturan bilginin üretilmesi ve üretilen bilginin hizmete dönüşmesi, bilimsel araştırmalarla mümkün olabilmektedir. Bu süreç, bilimsel gelişmeler, pek çok teknolojik icat ve yeniliklerin temelini oluşturmaktadır. Şunu asla göz ardı edemeyiz. Bilim ve teknoloji alanından gelişmelerin hızı kadar; bilgi ve teknolojinin eskimesi de o kadar hızlı olmakta ve beraberinde de yeni sorunlar getirmektedir. O halde doğması muhtemel bu açığı kapatabilmek ve yeni çözümler üretebilmek için, araştırmalara daha çok ağırlık vermenin yanında bilim ve teknoloji alanında yeni paradigmalara da oluşturmak zorundayız. Bilim kongrelerinden de beklenen bu değil mi? Bu kongrelerde; Üretilen bilgiler paylaşılır ve tartışılır. Yeni denencelerin oluşmasıyla yeni araştırma konuları ortaya çıkar. Katılanlar arasında yeni dostlukların yanında yeni bilimsel çalışma gruplarının oluşması ortamı doğar. İşte o zaman, bilim ve teknoloji statiklikten kurtularak gelişimini hızlandıracak yeni anlayışların ve paradigmalara ortaya çıkmasına yol açar. Günümüzde ülkelerin rekabet güçleri, pazarlanabilir mal ve hizmet üretimlerinin ötesinde, bunların ne ölçüde ileri teknolojiye dayalı yüksek katma değer taşıdıklarına bağlı hale gelmesini dikkate aldığımızda bilim ve teknoloji kongreleri daha da bir önem kazanmaktadır.

Dünya nüfusunun 7.7 milyarı aştığı günümüzde başta beslenme ve sağlık alanında olmak üzere tüm alanlarda arzu edilen bilimsel ve teknolojik gelişmeyi sağlayabilmek için, yeni bilimsel paradigmalara oluşmasına her geçen günden bu gün daha çok ihtiyacımız var. Bu sağlık alanında olduğu gibi her hizmet alanında oluşturulacak çözümlerin ülkemiz ve dünyamız için önemini, bırakın yadsımayı hafife dahi alamayız. Tüm bu değerlendirilmeler ışığında, kongremizin ne denli önemi bir kongre olduğunu gönül rahatlığıyla söyleyebiliriz.

Değerli katılımcılar,

Yurtiçi ve yurt dışındaki üniversitelerden gelerek katkıda bulunan siz değerli bilim insanlarının yapacakları katkılarıyla gerçekleştireceğimiz kongremizin, bilim literatürünü zenginleştirmesinin yanında, burada sunulan çalışmaların pek çok bilimsel faaliyete ve ortak çalışma alanlarına zemin hazırlayacağı, bilimle uğraşan meslektaş ve öğrencilerimize ışık tutacağına inanıyor, özverileriniz için teşekkür ediyor ve kongremizin başarılı geçmesini temenni ediyorum. Hizmetleriniz daim ve makbul olsun.

Saygılarımla.

Prof .Dr. Cem Cüneyt ERSANLI

Kongre Başkanı

Sinop University



DAVETLİ KONUŞMACILAR / INVITED SPEAKERS

CHALLENGES IN ADOPTION OF RENEWABLE ENERGY IN UGANDA

Dr. Abubakar Atiku

Wahab Kassim, LLM, Lecturer school of law Kampala International University,

wah.kas@gmail.com, atiku.abubakar@kiu.ac.ug

Abstract

The paper analyses the renewable energy sector of Uganda and the challenges faced in the adoption of renewable energy. Biomass contributes a substantial percentage of Uganda's energy sector though endowed with massive natural resources. Uganda's population highly depends on wood fuel as the cheapest energy source however In the East African region, Uganda is known for a conducive weather and natural resources that could be harnessed to provide solar and wind energies. Hydropower has been extensively promoted to solve the electricity shortage but it's not enough to meet the huge energy security needs.

In a bid to promote renewable energy in Uganda, several energy policies have been developed such as the 2007 renewable energy policy and Public private partnerships have been attracted among companies and individuals. However multiple challenges such as technical capacity and adequate legal framework still exist in the utilization of renewable energy that need to be addressed.

Keywords: *Renewable Energy; Energy consumption; Sustainable Energy*

NUMERICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF MHD NON-NEWTONIAN NANOFLUID FLOW

Dr. Fateh Mebarek-Oudina

Department of Physics, Faculty of Sciences, University of 20 août 1955 – Skikda, B.P 26 Route El-Hadaiek, Skikda 21000, Algeria

oudina2003@yahoo.fr, f.mebarek_oudina@univ-skikda.dz

Abstract

The interaction effects of a transverse magnetic field and slip effects of Casson nanofluid over a nonlinear stretching surface are examined. Numerical solution of the system of multi-degree ordinary differential equations (ODEs) is presented using shooting method.

Numerical code used is validated. The results with their discussion are highlighted for the different physical parameters of the fluid flow.

The importance of this kind of studies appears practically in many fields such as : biomedical, food security, cooling of nuclear reactors, aerodynamics and next-generation solar film collectors.

The Casson nanofluid flow inspection with a permeable nonlinear stretching surface has good signification for the above industries.

Keywords: *Nanofluids, Statistical analysis, Nonlinear stretching sheet, Casson fluid.*



MARINE CREATURES AS PHARMACEUTICAL SOURCES

Gisele Ferreira Souza^{1*}, Süheyla Biriz Duman Avcı²

¹ University of São Paulo, Departamento de Medicina Preventiva, São Paulo, Brazil

semfungos@gmail.com

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Prog. Tokat, Türkiye

Suheylabiriz.duman@gop.edu.tr

*Corresponding Author

Abstract

Drugs are therapeutic products used for the purpose of eliminating some symptoms, diagnosing and eliminating diseases from past to present. Drugs used in the treatment of many diseases, natural and synthetic ways can be produced. Today, thanks to the developing technological conditions, the production of synthetic-based drugs is becoming widespread, but they are often confronted with the negative effects of these drugs. This leads us to search for natural resources. Plants, animals and microorganisms are included in the literature as natural drug sources. Although the history of experimental studies on land-dwelling creatures dates back to ancient times, researches on marine creatures have recently taken place. In the screening, some marine bacteria (bryostatin, discodermolide, eleutherobin, sarcodiktin), marine fungi (Acremonin A, Xanthon), microalgae (Curacin A, Aprotoxin A), produced by marine plants (phenolic acids, flavonoids, anthocyanin, Secondary metabolites such as catechin, epicatechin, epigallocatechin, gallic acid, etc.) are bioactive and may be effective in the treatment of a particular disease.

Keywords: Drug Source, Marine Organisms, Secondary Metabolites

E-*N'*-(2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE)ISONICOTINOHYDRAZIDE MONOHYDRATE: A REDETERMINATION OF ITS SYNTHESIS AND X-RAY CRYSTAL STRUCTURE

Khalid Karrouchi¹, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹Laboratory of Plant Chemistry, Organic and Bioorganic Synthesis, Faculty of Science, Mohammed V University, Rabat, Morocco

khalid.karrouchi@um5s.net.ma

²Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Sinop University, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

Abstract

The title compound, C₁₃H₁₁N₃O₃.H₂O, was synthesized again by our study group. In the variant isonicotinohydrazide, azomethine C = N double bond has an *E* configuration. The hydrazide link bridge is (C=O) - (NH) - N = (CH) almost planar. In the hydrazide connection bridge; The torsion angles C - N - N = C and C - C - N - N are 176.85 (12) and 179.44 (12)°, respectively. The titled Schiff base molecule crystallizes with cell parameters in the monoclinic space group *P*2₁/*n*: *a* = 8.3524 (9) Å, *b* = 12.7399 (10) Å, *c* = 12.3782 (12) Å, β = 98.891 (8)°, *Z* = 4, *V* = 1301.3 (2) Å³, *R*₁ = 0.0487, *wR*₂ = 0.1114, 1556 for the observed reflection. Intramolecular O-H...N hydrogen bond is presented in molecule. The molecule structure, intermolecular O-H...N, O-H...O, C-H...O and N-H...O hydrogen bonds and more stable stabilization with stable π ... π stacking interaction [3.6986 (12) Å].

Keywords: Schiff base, Isonicotinohydrazide, 2,4-dihydroxybenzylidene, X-ray study



ISOQUINOLIN-1(2H)-ONE: A REDETERMINATION

Md. Serajul Haque Faizi¹, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹Department of Chemistry, Langat Singh College, University of B.R.A. Bihar, Muzaffarpur, Bihar, India

faizichemittg@gmail.com

²Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Sinop University, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

Abstract

The titled compound, C₉H₇NO, was determined by X-ray spectroscopy. The crystal structure crystallizes with the cell parameters in the *P2₁/n* and monoclinic space group: *a* = 11.6286 (18) Å; *b* = 5.2883 (7) Å; *c* = 12.366 (3) Å; β = 111.676 (14)°; *V* = 706.70 (22) Å³; *Z* = 4; *R*₁ = 0.0527; *wR*₂ = 0.1096 for 1119 observed reflexions. The title molecule is nearly planar [max. deviation = 0.0113 (2) Å]. The structure is stabilized by an intermolecular N-H...O hydrogen bond. In the compound, the two molecules form an *R*₂²(8) centrosymmetric dimer along N-H...O hydrogen bonds. In the structure, molecules form a three-dimensional structure with weak C-H...O hydrogen bonds, π ... π [3.8621 (15) Å] and C-H... π stacking interactions.

Keywords: Isoquinoline, Single-crystal X-ray study, C-H... π , π ... π

A REDETERMINATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF (ACETATO-*K*²*O,O'*)(DI-2-PYRIDYLAMINE-*K**N*)(ACETATO-*K**O*)ZINC(II)

Rasha Rawajfeh¹, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Jordan, Amman, Jordan

fawwadi@yahoo.com

²Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Sinop University, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Department of Physics, Faculty of Arts and Science, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

Abstract

The title compound, C₁₄H₁₅N₃O₄Zn, was re-synthesized by our working group. One of the crystals grown was subjected to X-ray diffraction. The title compound crystallizes with cell parameters in the *P2₁/c* monoclinic space group: *a* = 10.2983 (17) Å; *b* = 8.3356 (6) Å; *c* = 17.9194 (21) Å; β = 102.256 (11)°; *V* = 1503.2 (3) Å³; *Z* = 4; *R*₁ = 0.0501; *wR*₂ = 0.1312 for the reflections observed at 1179. The title compound, [Zn(C₂H₃O₂)₂(C₁₀H₉N₃)], was prepared. The Zn^{II} cation has a square-pyramidal environment slightly skewed by a basal plane of two O atoms of the acetate group and two atoms of the di-2-pyridylamine ligand. The apical position is occupied by an O atom of the acetate group. In the complex, a three-dimensional supramolecular network is formed by the help of intermolecular N-H...O hydrogen bonds.

Keywords: Acetato, Pyridylamine, Zinc(II), Single-crystal X-ray study



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DÜZENLEME KURULU / ORGANIZING COMMITTEES	ii
BİLİM KURULU / SCIENTIFIC COMMITTEES	iii
KONGRE PROGRAMI / CONGRESS SCHEDULE	V
AÇILIŞ KONUŞMASI / OPENING SPEECH	XIV
DAVETLİ KONUŞMACILAR / INVITED SPEAKERS	XV
CHALLENGES IN ADOPTION OF RENEWABLE ENERGY IN UGANDA	XV
NUMERICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF MHD NON-NEWTONIAN NANOFLUID FLOW.....	XV
MARINE CREATURES AS PHARMACEUTICAL SOURCES	XVI
<i>E</i> - <i>N'</i> -(2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE)ISONICOTINOHYDRAZIDE MONOHYDRATE: A REDETERMINATION OF ITS SYNTHESIS AND X-RAY CRYSTAL STRUCTURE.....	XVI
ISOQUINOLIN-1(2 <i>H</i>)-ONE: A REDETERMINATION.....	XVII
A REDETERMINATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF (ACETATO- <i>K</i> ² <i>O</i> , <i>O'</i>)(DI-2-PYRIDYLAMINE- <i>KV</i>)(ACETATO- <i>KO</i>)ZINC(II)	XVII
İÇİNDEKİLER / CONTENTS	xviii
SÖZLÜ SUNUMLAR / ORAL PRESENTATION	1
HEMŞİRELERİN ÖRGÜT KÜLTÜRÜ ALGILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	2
1. Giriş.....	2
2. Bulgular:.....	3
2.1. Demografik veriler	3
2.2. Analiz Bulguları.....	4
2.3. Anket bulguları	5
3. Tartışma.....	6
4. Sonuç ve Öneriler.....	7
5. Kaynaklar	7
BILATERAL MALIGNANT SEMINOMAS IN DOGS.....	9
1. Introduction	9
2. Material and Methods.....	9
3. Results:	9
3.1. Macroscopical findings:	9
3.2. Microscopical findings:.....	9
4. Discussion	10
5. References	10
6. Figures.....	10
GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI İLE DAĞ ALABALIĞININ KİSPEPTİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	12
1. Giriş.....	12
2. Materyal ve Metot	13
2.1. Balık.....	13



2.2. Biyokimyasal Analiz.....	13
2.3. Verilerin istatistiksel analizi.....	13
3. Bulgular.....	13
4. Sonuçlar.....	14
5. Kaynakça.....	15
2,2'-(PİPERAZİN-1,4-DİİL) BIS N'-(Z)-1-(2-HİDROKSİNAFTALEN-1-İL)ETİLİDEN)) ASETOHİDRAZİD'İN SENTEZİ, ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİ VE TEORİK NMR ÇALIŞMALARI.....	16
1. Giriş.....	16
2. Materyal ve Metot.....	16
2.1. Materyal.....	16
2.2. Physical measurements.....	16
2.3. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri.....	16
2.4. Hesaplama Yöntemleri.....	17
3. Bulgular.....	17
3.1. Bileşiğin Yapısının Aydınlatılması.....	17
3.2. Yapı-Aktivite İlişkisi Analizi.....	20
3.3. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	20
4. Sonuçlar.....	21
5. Kaynaklar.....	21
BABESİA CABALLİ İLE ENFEKTE BİR ATTA SERUM BİYOKİMYASAL ANALİZİ.....	23
1. Giriş.....	23
2. Materyal ve Metot.....	24
3. Bulgular.....	24
4. Tartışma ve Sonuç.....	25
5. Kaynaklar.....	26
ORTODONTİK TEDAVİ NEDENİYLE OLUŞAN DİŞETİ BÜYÜMELERİNİN TEDAVİSİ.....	28
1. Giriş.....	28
2. Materyal ve Metot.....	28
3. Sonuçlar.....	29
4. Tartışma.....	29
5. Kaynaklar.....	30
ORTODONTİK TEDAVİ UYGULANAN HASTALARDA OKSİDATİF STRES BİYOMARKIRLARININ BELİRLENMESİ.....	32
1. Giriş.....	32
2. Materyal ve Metot.....	32
3. Sonuçlar.....	33
4. Tartışma.....	33
5. Kaynaklar.....	33
ASBEST MARUZİYETİ VE KALP SAĞLIĞI.....	35



1. Giriş.....	35
2. Asbeste bağlı pulmoner hastalıklar.....	35
3. Asbeste bağlı kardiovasküler hastalıklar	36
4. Referanslar	36
TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN BİYOMEDİKAL ATIKLAR KONUSUNDAKİ BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	
1. Giriş.....	38
2. Materyal ve metot.....	39
3. Bulgular	39
4. Tartışma.....	42
5. Kaynaklar	43
(E)-N'-(2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE) ISONICOTINOHYDRAZIDE MONOHYDRATE: A REDETERMINATION OF ITS SYNTHESIS AND X-RAY CRYSTAL STRUCTURE.....	
1. Introduction	44
2. Materials and Methods	44
2.1. Synthesis of (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide monohydrate	44
3. Instrumentation.....	45
4. Results and Discussion.....	45
5. Conclusion.....	47
6. References	47
ISOQUINOLIN-1(2H)-ONE: A REDETERMINATION.....	
1. Introduction	49
2. Materials and Methods	49
3. Crystal structure determination for compound isoquinolin-1(2H)-one	49
4. Results and Discussion.....	50
5. Conclusion.....	52
6. References	52
A REDETERMINATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF (ACETATO-K²O,O')(DI-2-PYRIDYLAMINE-KN)(ACETATO-KO)ZINC(II)	
1. Introduction	54
2. Materials and Methods	54
2.1. Synthesis of (acetato-K ² O,O')(di-2-pyridylamine-KN)(acetato-KO)zinc(II)	54
3. Instrumentation.....	55
4. Results and Discussion.....	55
5. Conclusion.....	58
6. References	58
INVESTIGATION OF STABILITY OF C₂₆H₁₈N₂O₄ COMPOUND.....	
1. Introduction	59
2. Results	60
2.1. Optimized Structure	60



2.2. Single Point Energy Calculations.....	65
3. Conclusions	65
4. References	65
INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF C₂₆H₁₈N₂O₄ COMPOUND WITH MEP, FUKUI FUNCTIONS AND DNA BASES	66
1. Introduction	66
2. Results	66
2.1. Molecular Electrostatic Potential (MEP) Analysis	66
2.2. Fukui Functions Of The Molecular Structure	67
2.3. Interactions Of The Molecular Structure With DNA Bases.....	68
3. Conclusions	72
4. References	72
INVESTIGATION OF SOLVENT EFFECT ON ULTRAVIOLET SPECTRUM OF C₂₆H₁₈N₂O₄ COMPOUND	73
1. Introduction	73
2. Results	73
3. Conclusions	75
4. References	75
PHYLOGENETIC ANALYSIS OF <i>HALOACTINOPOLYSPORA</i> SP. GA1AY ISOLATED FROM THE ABDULLAH PLATEAU LOCATED NEAR ÇORUM PROVINCE	77
1. Introduction	77
2. Materials and methods.....	77
3. Results and discussion.....	78
4. References	80
SAĞLIK ÇALIŞANLARININ AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDAKİ BİLGİ VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	81
1. Introduction	81
2. Materials and Methods	81
3. Results	82
4. Conclusions	85
5. References	85
BOSWELLIA SERRATA’NIN ANTİKANSER ETKİSİ	86
1. Introduction	86
2. Conclusion.....	87
3. References	87
SİNOP KIYILARINDA YAYILIŞ GÖSTEREN <i>CYTOSEIRA</i> TÜRLERİNİN MORFOLOJİK TANIMLAMASI ÜZERİNE ÇALIŞMA.....	89
1. Giriş.....	89
2. Materyal ve Metot	90
3. Bulgular ve Tartışma	90



4. Sonuçlar.....	90
5. Kaynaklar	91
SU ÇERÇEVE DİREKTİFİ VE İÇ SULARDA UYGULAMALARINA GENEL BAKIŞ.....	93
1. Giriş.....	93
2. Yer Üstü Sularında Ekolojik Durum	93
3. Biyolojik Kalite Unsurları	93
4. Kimyasal Durum	93
5. İç Sularda Su Çerçeve Direktifi Uygulamalarına Genel Bakış.....	94
6. Kaynaklar	96
SOĞUK UYGULAMA SÜRELERİNİN <i>ZOPHOBAS MORIO</i> (FABRICIUS, 1776) (COLEOPTERA TENEBRIONIDAE)’NUN BİYOLOJİSİNE ETKİSİ	98
1. Giriş.....	98
2. Materyal Metot.....	98
3. Bulgular	99
4. Tartışma Sonuç.....	100
5. Kaynakça.....	101
CAPAN-1 HÜCRE HATTINDA ALTIN NANOPARTİKÜL KULLANILARAK SIRNA ARACILI GEN SUSTURULMASI.....	103
1. Giriş.....	103
1.1. Kanser	103
1.2. Gen Terapi	104
2. MATERYAL/ YÖNTEM.....	105
2.1. Materyal	105
2.2. Yöntem.....	105
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	105
3.1. İkili Boyama ile Elde Edilen Nekrotik İndeks Sonuçları	105
3.2. Real Time PCR (RT-PCR) Sonuçları ve Agaroz Jel Elektroforez Değerlendirmesi	106
4. Kaynakça.....	107
THE EFFECTS OF MISSPECIFIED RANDOM EFFECTS MODEL IN THE JOINT MODELLING OF LONGITUDINAL AND SURVIVAL DATA: A SIMULATION STUDY	109
1. Introduction	109
2. Model and Notation.....	109
3. Choice of Latent Process	110
4. Simulation Study	110
5. Discussion	113
6. References	113
THE RULED SURFACES GENERATED BY QUASI VECTORS	114
1. Introduction	114
2. Preliminaries.....	114
3. The Ruled Surfaces Generated By Quasi Vectors	116



3.1. Example	117
4. References	119
ALCOHOL INDUCE CELL DAMAGE IN RAT PANCREAS	120
1. Introduction	120
2. Material and methods	120
2.1. Animals	120
2.2. Plant extract	120
3. Experimental design	121
3.1. Preparation of tissue homogenates	121
3.2. Measurement of tissue total antioxidant status and total oxidant status levels.....	121
3.3. Histopathological evaluation.....	121
3.4. Statistical Analysis.....	121
4. Results	121
4.1. Body weights	121
4.2. TOS and TAS levels	121
4.3. Histological evaluations	122
5. Discussion	123
6. References	124
OLIVE LEAF EXTRACT (OLEA EUROPAEA L.) RESTORES LIVER FUNCTIONS FROM CADMIUM INDUCED LIVER INJURY	125
1. Introduction	125
2. Material and methods	125
2.1. Chemicals.....	125
2.2. Extraction of <i>O. europaea</i> leaves	125
2.3. Experimental animals.....	126
2.4. Blood Sampling	126
2.5. Preparation of tissue homogenates	126
2.6. Measurement of tissue total antioxidant status and total oxidant status levels.....	126
2.7. Histological Analysis	126
2.8. Statistical Analysis	126
3. Results	126
3.1. Results and significant differences of liver parameters.....	126
3.2. Hepatic injury induced by Cd	128
4. Discussion	130
5. References	130
VERİ ZARFLAMA ANALİZİNDE EN ETKİN KARAR VERME BİRİMİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNE: ODTÜ TEKNOKENT FİRMALARININ PERFORMANS ANALİZİ İNCELEMESİ	132
1. Giriş.....	132
2. Klasik Veri Zarflama Analizi	133
3. En Etkin Birimi Belirlemek İçin Önerilen Veri Zarflama Analizi Modelleri	134



4. ODTÜ Teknokent Firmalarının Performans Değerlendirmesi: En Etkin Firmanın Belirlenmesi	136
5. Sonuçlar.....	137
6. Kaynaklar	137
EVALUATION OF PESTICIDE RESIDUE IN APPLE SAMPLES WITH GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY	138
1. Introduction	138
2. Materials and methods.....	138
3. Results and Discussion.....	139
4. References	141
VITAMIN B3 (NIACINE) ANALYSIS IN APPLE MOLASSES BY HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD.....	142
1. Introduction	142
2. Materials and methods.....	142
3. Results and Discussion.....	142
4. References	144
MINERAL ANALYSIS OF NATURAL SPRING WATERS USED AS DRINKING WATER IN KARAMAN PROVINCE	146
1. Introduction	146
2. Materials and methods.....	146
3. Results and Discussion.....	146
4. References	148
ORTA ÖĞRETİM FİZİK EĞİTİMİNDE ÖĞRENME GÜÇLÜKLERİNİN BELİRLENMESİ ...	149
1. Giriş.....	149
2. Yöntem	149
3. Bulgular ve Yorumlar.....	150
3.1. Öğretmen Anketi verileri	150
4. Sonuçlar ve öneriler.....	160
4.1. Öneriler	161
5. Kaynaklar	162
I. SINIF FEN BİLGİSİ ÖĞRETMEN ADAYLARININ ÇİZGİ GRAFİĞİ ÇİZME, OKUMA VE YORUMLAMA DÜZEYLERİ.....	166
1. Giriş.....	166
2. Yöntem ve Metot.....	167
3. Bulgular ve Sonuç	167
3.1. Örnek şekiller.....	168
4. Öneriler.....	173
5. Kaynakça.....	173
QUANTUM CHEMICAL STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE	175
1. Introduction	175
2. Theoretical Method	175



3. Results and Discussion	175
3.1. Geometry optimization	175
3.2. IR Assignment	176
3.3. Nonlinear optical (NLO) effects	177
4. Conclusions	178
5. References	178
MOLECULAR DOCKING AND DFT STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE	180
1. Introduction	180
2. Theoretical Method	180
3. Results and Discussion	180
3.1. Electronic Properties	180
3.2. Molecular Docking	182
4. Conclusions	184
5. References	184
SİĞİR KOLOSTRUMU, İMMUNGLOBULİN G VE TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANIMI	186
1. Giriş	186
2. Kolostrumda bulunan immunoglobulinler ve immunglobulin G:	186
3. Üst solunum yolu enfeksiyonu üzerine kolostrumun Etkisi:	187
4. Kolostrum ve Rotavirüs üzerine etkisi:	187
5. Kolostrum ve influenza üzerine etkisi:	188
6. Kolostrumun sporcularda kullanımı:	188
7. Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA)' ne yapılan sağlık beyanı başvuruları:	188
8. Sonuç	189
9. Kaynakça	189
FARKLI ZAMANLARDA ALINAN GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARINDA KİSSPEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ	191
1. Giriş	191
2. Materyal Metot	193
3. Bulgular	194
4. Tartışma ve Sonuç	195
5. Kaynaklar	195
PERIPHERAL ODONTOGENIC FIBROMA IN IRANIAN CAT	197
1. Introduction	197
2. Case history	198
3. Conclusion	198
4. References	199
ACUTE COENUROSIS CASE IN A LAMB HERD	201
1. Introduction	201
2. Materials and Methods	202



3. Findings.....	202
3.1. Macroscopic findings.....	202
3.2. Microscopic findings.....	202
4. Discussion and Conclusion.....	203
5. References.....	204
MULTIPLE REACTIVE HISTIOCYTOSIS IN A 5-YEAR-OLD GOLDEN RETRIEVER BREED DOG	205
1. Introduction	205
2. Case history	205
3. Material and Method	205
4. Macroscopic and Microscopic Findings.....	206
5. Discussion and Conclusion.....	207
6. References	208
SUCUL BİTKİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI, ÜREMESİ VE ÇEVRESEL İLİŞKİLERİ	209
1. Su Bitkilerinin Sınıflandırılması.....	209
2. Su Bitkilerinde Üreme.....	210
3. Su Bitkilerinin Çevresel İlişkileri (Ekolojisi).....	211
4. Kaynakça.....	211
CALCULATION OF GAMMA-RAY KERMA COEFFICIENTS FOR SOME CONCRETE MATERIALS	213
1. Introduction	213
2. Materials and methods.....	213
3. Results and discussion.....	214
4. References	215
BİR TEKİR KEDİDE ENJEKSİYON YERİ SARKOMU (FIBROKONDROSARKOM) OLGUSU	217
1. Giriş.....	217
2. İnsidans, yaş ve cinsiyet	217
3. Yerleşim yeri ve makroskopik görünüm	218
4. Histolojik özellikler.....	218
5. Prognoz ve tedavi.....	218
6. Olgunun Tanımı	219
7. Sonuç.....	220
8. Kaynakça.....	221
A CASE OF CUTANEOUS PLASMACYTOMA WITH FOCAL AMYLOID DEPOSITION IN A MALTESE POODLE BREED DOG	222
1. Introduction	222
2. Case History	222
3. Material and Methods.....	222
4. Results and Discussion.....	223



5. Conclusion.....	225
6. References	225
A CASE OF CHRONIC ULCERATIVE GASTRITIS IN A TERRIER DOG	227
1. Introduction	227
2. Case Description.....	228
3. Conclusion.....	230
4. References	230
A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF <i>CASSIDA PALAESTINA</i> REICHE, 1858(COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROM TURKEY	232
1. Introduction	232
2. Materials and Methods	232
3. Results and Discussion.....	233
3.1. Species <i>Cassida palaestina</i> Reiche, 1858 (Fig. 1)	233
3.2. Material examined:Turkey, Aksaray prov.:	233
3.3. Aedeagus (Fig. 2).....	233
3.4. Spermateka (Fig. 3):.....	234
3.5. Diagnostic external morphological characters of adults for <i>Cassida nebulosa</i> and <i>Cassida palaestina</i> :.....	234
3.6. Aedeagus of <i>Cassida nebulosa</i> Linnaeus, 1758(Fig. 4):.....	234
3.7. Spermatheca of <i>Cassida nebulosa</i> Linnaeus, 1758 (Fig. 5, 6):	235
3.8. Diagnostic characters of spermatheca for <i>Cassida nebulosa</i> and <i>Cassida palaestina</i> :	235
4. Conclusion.....	236
5. References	236
A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF <i>CASSIDA SANGUINOLENTA</i> MÜLLER, 1776 (COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROMTURKEY	238
1. Introduction	238
2. Materials and Methods	238
3. Results and Discussion.....	239
3.1. Species:	239
3.2. Material examined: Turkey, Çankırı prov.:.....	239
3.3. Aedeagus (Fig. 2).....	239
3.4. Spermateka (Fig. 3):.....	240
3.5. Diagnostic external morphological characters of adults for <i>Cassida nebulosa</i> and <i>Cassida sanguinolenta</i> :.....	240
3.6. Aedeagus of <i>Cassida nebulosa</i> Linnaeus, 1758(Fig. 4):.....	241
3.7. Diagnostic characters of aedeagus for <i>Cassida nebulosa</i> and <i>Cassida sanguinolenta</i> :	241
3.8. Spermatheca of <i>Cassida nebulosa</i> Linnaeus, 1758(Fig. 5, 6):	241
3.9. Diagnostic characters of spermatheca for <i>Cassida nebulosa</i> and <i>Cassida sanguinolenta</i> :	242
4. Conclusion.....	242
5. References	242



2,2'-(PİPERAZİN-1,4-DİİL)BİS(N'-(Z)-2,4-DİHİDROKSİBENZİLİDEN)ASETOHİDRAZİT) BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ, YAPISININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ.....	244
1. Giriş.....	244
2. Materyal ve Metot.....	244
2.1. Materyal.....	244
2.2. Fiziksel Ölçümler.....	244
2.3. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri.....	244
2.4. 2,2'-(Piperazin-1,4-diil)bis(n'-(z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazit'in Sentezi.....	245
3. Bulgular.....	245
3.1. Bileşiğin Yapısının Aydınlatılması.....	245
3.2. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	247
4. Sonuçlar.....	248
5. Kaynaklar.....	248
YENİ AROMATİK PİPERAZİN BİLEŞİĞİ: SENTEZİ, FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ, HESAPLAMA ÇALIŞMALARI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE.....	249
1. Giriş.....	249
2. Materyal ve Metot.....	249
2.1. Materyal.....	249
2.2. Fiziksel Ölçümler.....	249
2.3. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri.....	249
2.4. Hesaplama Yöntemleri.....	250
2.5. 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-(Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit'in Sentezi.....	250
3. Bulgular.....	250
3.1. Bileşiğin Yapısının Aydınlatılması.....	250
3.2. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	252
3.3. Yapı-Aktivite İlişkisi Analizi.....	253
4. Sonuçlar.....	254
5. Kaynaklar.....	254
AN APPROXIMATE METHOD OF OBTAINING PROBABILITY DENSITY FUNCTION OF SOLUTION OF STOCHASTIC DIFFERENTIAL EQUATION.....	255
1. Introduction.....	255
2. Material and Methods.....	255
2.1. Euler-Maruyama(EM) Method.....	255
2.2. Generalized Entropy Optimization Methods.....	255
2.3. Application of Developed Method on Stock Price.....	256
2.4. Estimation of model parameters.....	256
2.5. Numerical Solution.....	256
3. Conclusion.....	260
4. Kaynakça.....	260
A CASE OF EMBOLIC-PURULENT NEPHRITIS ASSOCIATED WITH COLISEPTICEMIA ACCOMPANYING CRYPTOSPORIDIOSIS IN A NEONATAL CALF.....	261



1. Introduction	261
2. Material and method.....	261
2.1. Case story.....	261
2.2. Histopathology process	261
3. Results	261
3.1. Gross findings	261
3.2. Histopathological findings	262
4. Discussion	263
5. References	265
SİMENTAL IRKI BİR İNEKTE AKANTOLİTİK VE AZ DİFERENSİYE OKÜLER YASSI HÜCRELİ KARSİNOM OLGUSU	266
1. Giriş.....	266
2. Olgunun Tanımı	267
3. Sonuç.....	267
4. Kaynakça.....	267
CASE OF ANAPLASTIC CARCINOMA IN AN ANATOLIAN SHEPHERD DOG.....	271
1. Introduction	271
2. Case history	271
3. Conclusion.....	272
4. References	272
TOPLUM 5.0 VE DİJİTAL SAĞLIK.....	276
1. Giriş.....	276
2. Toplum 5.0 ve Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri.....	277
2.1. Toplum 5.0’da Dijital Sağlık Uygulamaları.....	278
3. Sonuçlar.....	280
4. Kaynakça.....	280
DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARINDA YAPAY ZEKA	282
1. Giriş.....	282
2. Dijital Sağlık	282
3. Yapay Zeka(Artificial Intelligence-AI).....	283
4. Yapay Zeka Uygulamaları.....	284
5. Sonuçlar.....	286
6. Kaynakça.....	286
TRANS TORASİK EKOKARDİOGRAFİDE GÖRÜNTÜLENEMEYEN ATRİAL SEPTAL ANEVRİZMA VAKASI, OLGU SUNUMU.....	288
1. Giriş.....	288
2. Olgu.....	288
3. Tartışma.....	288
4. Referanslar	289



HEMŞİRELERİN TÜKENMİŞLİK ALGISI DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ (KAMU VE ÖZEL SAĞLIK KURUMLARINDA KARŞILAŞTIRMALI BİR ARAŞTIRMA).....	290
1. Giriş.....	290
2. Yöntem.....	292
2.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	292
2.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	292
2.3. Araştırmanın Modeli	292
2.4. Araştırmanın Gereç ve Yöntemi	292
2.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	293
3. Bulgular.....	293
4. Sonuç ve Tartışma.....	297
5. Kaynakça.....	299
HEMŞİRELERİN DUYGUSAL EMEK DAVRANIŞININ TÜKENMİŞLİK ALGISINA ETKİSİ	301
1. Giriş.....	301
2. Duygusal Emek	302
3. Tükenmişlik Sendromu	303
4. Yöntem.....	303
4.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	303
4.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	304
4.3. Araştırmanın Gereç ve Yöntemi	304
4.4. Araştırmanın Sınırlılıkları	305
4.5. Araştırmanın Hipotezleri.....	305
5. 3. Bulgular.....	305
6. Sonuç ve Tartışma.....	307
7. Kaynakça.....	308



SÖZLÜ SUNUMLAR / ORAL PRESENTATION

SÖZLÜ SUNUMLAR ORAL PRESENTATION



HEMŞİRELERİN ÖRGÜT KÜLTÜRÜ ALGILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Altuğ Çağatay¹, Ümit Arslan²

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi/ Almus Meslek Yüksekokulu/Tokat/Türkiye

altug.cagatay@gop.edu.tr

² PhD. /Sağlık Bakanlığı

umitars@hotmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışmada devlet hastanesinde çalışan hemşirelerin örgüt kültürü algısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Tokat ilinde bir devlet hastanesinde yapılmıştır. Veri toplama aracı olarak anket yöntemi kullanılmıştır. Ölçme aracının güvenilirliği 0.87 olarak bulunmuştur. Çalışmada 74 hemşireye örgüt kültürü anketi uygulanmıştır. Veriler normal dağılıma uyduğundan t testi ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmada hemşirelerin demografik özellikleri ile örgüt kültürü algısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, toplam hizmet yılı ve hastane hizmet süresi ile örgüt kültürü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte eğitim düzeyi bakımından yüksek lisans eğitimi alanların örgüt kültürü puan ortalamaları diğer eğitim düzeylerinden daha düşük bulunmuştur. Hemşirelerin % 63.4'ü kendisinin hastanenin bir üyesi olarak görmektedir. Hemşirelerin % 66.2'si hastanenin verimli bir hastane olduğunu düşünmektedir. Hemşirelerin % 60.8'i başarılı personelin ödüllendirilmediğini, % 67.6'sı ise ödüllendirmenin adil yapılmadığını düşünmektedir. Hemşirelerin örgüt kültürü algısı ortalama puanı 3.17 olarak orta düzeyde bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmaya göre hemşirelerin demografik özellikleri ile örgüt kültürü algıları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte eğitim düzeyi arttıkça (özellikle yüksek lisans ve üzeri) hemşirelerin örgüt kültürü algısı azalmaktadır. Hemşirelerin hizmet yılı arttıkça örgüt kültürü algısı artmaktadır. Hemşirelerin çoğunluğu kendisini çalıştığı kurumun üyesi olarak görmektedir. Bununla birlikte hemşirelerin hastanede ödüllendirmenin adil yapılması, başarılı personelin ödüllendirilmesi, personele yakın ilgi gösterilmesini ve yükselme olanaklarının geliştirilmesini istediği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Örgüt Kültürü Algısı, Hemşire, Devlet Hastanesi.

1. Giriş

Örgüt kültürü; bir grup, kurum ve işletmeyi ayakta tutan paylaşılan temel değerler ideolojiler, varsayımlar, tutumlar ve normlardan oluşan ortak inançlar, beklentiler olarak tanımlanabilir.

Bir başka tanımda ise “örgüt kültürü, semboller, sembolik hareketler ve örgütsel davranış biçimleri vasıtasıyla somutlaşarak örgüt içerisinde çalışanların davranış, karar ve tutumlarına tesir eden ortak değerlerin, inançların ve normların bütünüdür” şeklinde tanımlanmıştır (Ertaş, 2019).

Bir kurumda çalışan tüm bireylerin ortak değerler ve inançlar etrafında birleşmeleri neticesinde güçlü kurum kültürü ortaya çıkar. Kurum çalışanlarının ortak bir vizyona sahip olmaları, yaratıcılıklarının ön plana çıkmasına ve takım çalışmasının güçlenerek daha verimli olmalarına imkân verir. Kaliteli ve verimli hizmet sunumu için güçlü kurum kültürünün olması ve olumlu çalışma ortamlarına ihtiyaç vardır (Yazıcı, 2001; Ardahan ve Alp, 2015).

Örgüt kültürü bir grupta veya işletmede kişilerin gruba veya işletmeye ne kadar bağlı olduğunu gösterir. Literatürde bir çok çalışmada örgüt kültürü ile örgütsel bağlılık arasındaki ilişki ortaya konmuştur (Aydın vd., 2016; Yıldız, 2017; Tökez, 2019) Bu çalışmalar sağlık kurumlarında yapılmış olup, sağlık kurumlarında örgüt kültürü ile örgütsel bağlılık arasındaki ilişki olduğunu göstermektedir.

Sağlık kurumları hizmet üreten işletmelerdir. Bu nedenle insan sermayesi ön plandadır. “Sağlık meslekleri arasında en önemli hizmet grubunu ise hemşirelik hizmetleri oluşturmaktadır. Hastanelerde hizmetin sürekliliğinin gerçekleştiren hemşireler, hem hasta memnuniyetinin sağlanması hem de kaliteli hizmet sunulmasındaki rolü, hemşirelerin iş doyumunu ve kurumsal memnuniyetini yakından ilgilidir. Hemşireler, sağlık bakım sisteminde değişimin öncüsü, planlayıcısı ve uygulayıcısı olarak önemli rol üstlenmekte, değişim sürecini sahiplenmektedir. Bu durum hemşirelerin hastanelerdeki örgüt kültürünü ve yönetim yapısını büyük ölçüde etkilediğini göstermektedir” (Cankul ve ark., 2002; Demir, 2005; Katırcı, 2005; Baytok, 2006; akt., Aydın vd., 2016).

Hastanelerde yapılan örgüt kültürü ile ilgili çalışmalarda, güç, kontrol, sorumluluk ve hiyerarşinin yoğun olduğu, bürokratik ve güç kültürünün yaygın olarak tanımlandığı görülmüştür. Çalışmada hastanelerde örgüt kültürü hakkında daha fazla çalışma yapmaya gereksinim olduğu ortaya konmuştur (Kantez ve Kurnaz, 2018).

Hastanelerde çalışanların örgüt kültürü algısının güçlü olması, hizmet süreçlerini olumlu etkileyecektir. Bu çalışmada hastanelerde sağlık hizmetlerinin sunumunda ve sürekliliğinde önemli bir görevi yapan meslek grubu olan hemşirelerin örgüt kültürü algısı araştırılmıştır.



Araştırmanın amacı ve önemi: Araştırmanın amacı, hastanelerde çalışan hemşirelerin örgüt kültürü algılarının belirlenmesi, eski çalışmalarla karşılaştırılarak farklılıkların ortaya konmasına katkıda bulunmaktır. Kantez ve Kurnaz (2018) tarafından yapılan “Türkiye’de Hastane Örgüt Kültürünü İnceleyen Çalışmalara Bakış” isimli makale çalışması sonucunda Türkiye’deki hastanelerde örgüt kültürü hakkında daha fazla çalışma yapmaya gereksinim olduğu belirtilmekte, çalışmaların daha çok büyük şehirlerde yapıldığı, geçerliği ve güvenilirliği sınanmış ölçüm araçlarının kullanılması ve farklı şehirdeki hastaneleri içeren geniş kapsamlı çalışmaların yapılması hastanelerin örgüt kültürünü anlamada yararlı olacağı belirtilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Tokat ilinde bir devlet hastanesinde yapılmıştır. Veri toplama aracı olarak anket yöntemi kullanılmıştır. Ölçme aracının güvenilirliği 0.87 olarak bulunmuştur. Çalışma Mart 2019- Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmada 74 hemşireye örgüt kültürü anketi uygulanmıştır. Veriler normal dağılıma uyduğundan t testi ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır.

Veri toplama araçları: Çalışmada, Demir (2005) tarafından “Hastanelerde örgüt kültürü ve hastane yöneticilerinin örgüt kültürü oluşturmadaki yeterlilik derecesi” isimli yüksek lisans tezinde kullanılan ve 25 sorudan oluşan örgüt kültürü anketi kullanılmıştır. Ölçek puanı değerlendirilmedi; 1.00-1.79 puan aralığı çok zayıf; 1.80- 2.59 puan aralığı zayıf; 2.60-3.39 puan aralığı orta; 3.40-4.19 puan aralığı güçlü; 4.20-5.00 puan aralığı çok güçlü örgüt kültür düzeyi olarak belirlenmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi: Araştırmadan elde edilen veriler, SPSS programında değerlendirilmiştir. Hemşirelerin sosyo demografik özellikleri ile ölçekten aldıkları puanların karşılaştırılmasında; frekans tabloları, bağımsız gruplarda t testi, ve tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır.

Araştırmanın hipotezi: H. Hemşirelerin demografik özellikleri ile örgüt kültürü algıları arasında fark vardır.

2. Bulgular:

2.1. Demografik veriler

Araştırmaya katılan 74 hemşirenin % 78.4’ü kadın, % 21.6’sı erkektir. Eğitim durumlarına göre 22 hemşire lise (% 29.7), ön lisans (%17.6), 28 hemşire (37.6) ve 11 hemşire yüksek lisans (% 14.9) mezundur. Araştırmaya katılan hemşirelerin yaşları ise 18-25 yaş grubunda 8 hemşire (% 10.8), 26-30 yaş grubunda 14 hemşire (%18.9), 31-35 yaş grubunda 18 hemşire (% 24.3), 36-41 yaş grubunda 18 hemşire (%24.3) ve 41 yaş üstü grupta 16 hemşire (% 21.6) bulunmaktadır.

Tablo 1. Hemşirelerin demografik özellikleri

Ünvan	N	%
Cinsiyet		
Kadın	58	78.4
Erkek	16	21.6
Toplam	74	100
Hastaneden memnuniyet Durumu		
Evet	51	68.9
Hayır	23	31.1
Yaş		
18-25	8	10,8
26-30	14	18,9
31-35	18	24,3
36-41	18	24,3
41 ve üstü	16	21,6
Toplam	74	100,0
Eğitim Durumu		
Lise	22	29,7
Ön lisans	13	17,6
Lisans	28	37,8
Yüksek lisans	11	14,9
Toplam	74	100,0
Toplam hizmet süresi		
0-5	7	9,5
6-10	17	23,0
11-15	15	20,3



16-20	18	24,3
21 ve üzeri	17	23,0
Toplam	74	100,0
Hastane hizmet süresi		
0-5	12	16,2
6-10	16	21,6
11-15	20	27,0
16-20	13	17,6
21 ve üzeri	13	17,6
Toplam	74	100,0

2.2. Analiz Bulguları

Tablo 2. Hemşirelerin hastane memnuniyeti ve örgüt kültürü ortalama puanları t testi sonuçları

	Hastane Memnuniyeti	N	\bar{x}	S.S.	t	Sig.
Örgüt Kültürü	Evet	51	3,1801	,52291	,251	,803
	Hayır	23	3,1461	,57532		

Tablo 2’de hemşirelerin hastaneden memnun olma durumu ile örgüt kültürü algıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaneden memnun olan hemşirelerin ortalama puanı $\bar{x}=3.18$, hastaneden memnun olmadığını belirten hemşirelerin ortalama puanı ise $\bar{x}=3.14$ ’tür. Hastaneden memnun olduğunu belirten hemşirelerin ortalama puanı daha yüksektir.

Tablo 3. Hemşirelerin hastane memnuniyeti ile örgüt kültürü ortalama puanları t testi sonuçları

	Cinsiyet	N	\bar{x}	S.S.	t	Sig.
Örgüt Kültürü	Kadın	58	3,1310	,52093	-1.178	,242
	Erkek	16	3,3089	,58349		

Tablo 3’de kadın ve erkek hemşirelerin örgüt kültürü algılarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır. Cinsiyete göre hemşireler arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla birlikte erkek hemşirelerin ortalama puanı $\bar{x}=3.30$, kadın hemşirelerden $\bar{x}=3.13$ daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4. Hemşirelerin yaşları ile örgüt kültürü ortalama puanları tek yönlü varyans analizi sonuçları

Yaş	N	\bar{x}	S.S.	F	Sig.
18-25	8	3,0950	,22822	,294	,881
26-30	14	3,1914	,41634		
31-35	18	3,2867	,54798		
36-41	18	3,1289	,57091		
41 ve üstü	16	3,1014	,69790		
Toplam	74	3,1695	,53599		

Tablo 4’te hemşirelerin yaşa göre örgüt kültürü algılarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır. Hemşirelerin yaşları ile örgüt kültürü algıları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Tablo 5. Hemşirelerin eğitim durumları ile örgüt kültürü ortalama puanları tek yönlü varyans analizi sonuçları

Eğitim durumu	N	Ortalama	S.S.	F	Sig.
Lise	22	3,1992	,53952	,241	,868
Ön lisans	13	3,1385	,50665		
Lisans	28	3,2057	,59097		
Yüksek lisans	11	3,0545	,46209		
Toplam	74	3,1695	,53599		

Tablo 5'te hemşirelerin eğitim durumuna göre örgüt kültürü algılarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır. Hemşirelerin eğitim durumu ile örgüt kültürü algıları arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla birlikte yüksek lisans eğitimi alan hemşirelerin örgüt kültürü algısı ortalaması diğer eğitim gruplarından daha düşük ($\bar{x}=3.05$) bulunmuştur.

Tablo 6. Hemşirelerin toplam hizmet yılları ile ve örgüt kültürü ortalama puanları tek yönlü varyans analizi sonuçları

Toplam Hizmet yılı	N	Ortalama	S.S.	F	Sig.
0-5	7	3,2057	,26273	,599	,664
6-10	17	3,0941	,59882		
11-15	15	3,0907	,56213		
16-20	18	3,1333	,32612		
21 ve üzeri	17	3,3378	,70197		
Toplam	74	3,1695	,53599		

Tablo 6'da hemşirelerin toplam hizmet yılı ile örgüt kültürü algılarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır. Hemşirelerin toplam hizmet yılı ile örgüt kültürü algıları arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla birlikte toplam hizmet yılı 21 yıl ve üzeri olanlarda örgüt kültürü algısı diğer daha yüksek ($\bar{x}=3.33$) bulunmuştur.

2.3. Anket bulguları

Tablo 7. Hemşirelerin örgüt kültürü algılarına ilişkin bulguları

	N	Kesimlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesimlikle katılıyorum	\bar{x}
		%	%	%	%	%	
1. Hastane personeli hastanenin örgütsel amaçlarını yeterince anlamakta ve bu amaçları geliştirmek için çaba göstermektedir.	74	4.1	21.6	16.2	43.2	14.9	3,43
2. Hastanemizde iletişim akımı yöneticiden personele, personelden yöneticiye doğru çift yönlü olarak sorunsuz işlemektedir.	74	12.2	9.5	40.5	31.1	6.8	3,10
3. Hastane personeli karar verme sürecine yeterince katılmaktadır.	74	9.5	25.7	37.8	17.6	9.5	2,91
4. Her personel kendini hastanenin bir üyesi olarak görmektedir.	74	4.1	17.6	14.9	32.4	31.1	3,68
5. Hastane personeli arasında karşılıklı bir güven ve çok sıkı bir ilişki vardır.	74	9.5	10.8	32.4	29.7	17.6	3,35
6. Hastane personelinin bilgi ve becerilerine güvenilmektedir.	74	5.4	9.5	28.4	41.9	14.9	3,51



7. Hastanemizde herkese eşit davranma temel bir değer olarak benimsenmiştir.	74	44.6	21.6	10.8	16.2	6.8	2,18
8. Hastanemizde duygusallığa dayanmayan akılcı kararlar alınmaktadır.	74	4.1	41.9	20.3	25.7	8.1	2,91
9. Personel kurumdaki eğitimin kalitesine inanmaktadır.	74	1.4	23.0	9.5	54.1	12.2	3,52
10. Hastanemiz son derece verimli bir hastanedir.	74	4.1	6.8	23.0	31.1	35.1	3,86
11. Özgün fikirlere sahip ve üretken personel ödüllendirilmektedir.	74	27.0	33.8	25.7	6.8	6.8	2,31
12. Ödüller personelin başarısına göre eşit olarak dağıtılmaktadır.	74	31.1	36.5	19.3	6.8	5.4	2,18
13. Hastanemizde bütün personele yakın bir ilgi gösterilmektedir.	74	2.7	21.6	25.7	37.8	12.2	3,34
14. Hastanemizde personel arasında düşük düzeyde çatışma vardır.	74	5.4	24.3	41.9	25.7	2.7	2,94
15. Hastanemizde personelin gelişmesi ve ilerlemesi için paylaşımcı ve güven verici bir örgütsel iklim bulunmaktadır.	74	5.4	13.5	44.6	33.8	2.7	3,14
16. Hastanemizde karar vermede ve uygulamada dürüstlük temel ilke olarak benimsenmektedir.	74	9.5	8.1	40.5	23.4	13.5	3,28
17. Hastanede personelin kişiliklerine saygı gösterilmektedir.	74	2.7	21.6	24.3	35.1	16.2	3,40
18. Hastanemiz toplumda olumlu bir imaja sahiptir.	74	1.4	8.1	18.9	54.1	17.6	3,78
19. Hastanemizin kültürel yapısı yenileşmeye yatkındır.	74	1.4	9.5	21.6	54.1	13.5	3,68
20. Hastanemiz bütün teknolojik gelişmelere uyum sağlamaktadır.	74	9.5	14.9	21.6	41.9	12.2	3,32
21. Hastane personeli en değerli insan kaynağı olarak görülmektedir.	74	16.2	17.6	35.1	18.9	12.2	2,93
22. Hastanemizde personelin yükselme olanakları fazladır.	74	13.5	44.6	21.6	14.9	5.4	2,54
23. Hastane personeli kendisini mesleğine adanmıştır.	74	10.8	13.5	21.6	39.2	14.9	3,33
24. Personel başka bir hastaneye geçme eğilimini benimsememektedir.	74	4.1	8.1	54.1	21.6	12.2	3,29
25. Personelin iş doyumu yüksektir.	74	9.5	21.6	24.3	31.1	13.5	3,17

Tablo 7’de hemşirelerin örgüt kültürü anketine verdikleri yanıtların dağılımı görülmektedir. Buna göre;

- Hemşirelerin % 63.4’ü kendisinin hastanenin bir üyesi olarak görmektedir.
- Hemşirelerin % 66.2’si hastanenin verimli bir hastane olduğunu düşünmektedir.
- Hemşirelerin % 60’8’i özgün fikirlere sahip ve üretken personelin ödüllendirilmediğini % 67.6’sı ise ödüllerin başarıya göre eşit dağıtılmadığını düşünmektedir.
- Hemşirelerin yalnızca % 26.1’i personelin karar verme süreçlerine katıldığını belirtmiştir.
- Hemşirelerin %58.1’i personelin hastanede yükselme olanaklarının olmadığını belirtmiştir.

En yüksek ortalama (\bar{x} =3.86) “Hastanemiz son derece verimli bir hastanedir” ifadesine verilmiştir. En düşük ortalamalar ise “ödülleri personelin başarısına göre eşit olarak dağıtılmaktadır” (\bar{x} =2.18), “özgün fikirlere sahip ve üretken personel ödüllendirilmektedir” (\bar{x} =2.31) ve “hastanemizde personelin yükselme olanakları fazladır” (\bar{x} =2.54) ifadelerine verilmiştir. Hemşirelerin örgüt kültürü algısının \bar{x} =3.17 orta derecede olduğu görülmüştür.

3. Tartışma

Araştırmada hemşirelerin demografik özellikleri ile örgüt kültürü algısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada; yaş, cinsiyet, toplam hizmet yılı ve hastane hizmet süresi ile örgüt kültürü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte eğitim düzeyi bakımından yüksek lisans eğitimi alanların örgüt kültürü puan ortalamaları diğer eğitim düzeylerinden daha düşük bulunmuştur. Toplam hizmet yılı ile örgüt kültürü ortalama puanları arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bununla birlikte hizmet yılı yüksek olan hemşirelerin örgüt kültürü algısı puan ortalamalarının, hizmet yılı az hemşirelerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Karakışla’nın (2012) yaptığı tez çalışmasında da benzer sonuç görülmüştür. Bu durumun hizmet yılı yüksek



hemşirelerin çalıştığı birim, mesai çalışma sistemi ve emeklilik beklentilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Hastanelerde hizmet yılı yüksek hemşireler genellikle nöbet dışı çalışmakta ve daha az iş yoğunluğu olan yerlerde görevlendirilebilmektedirler.

- Pehlivan ve Arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada hemşirelerin mesleki özelliklerinden; yaş, mesleki deneyim yılı, kurumda çalışma yılı ve serviste çalışma yılı ile örgüt kültürü temel boyut puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) Çalışmamızda da sonuçlar benzerdir.
- Karahan (2008) tarafından yapılan “çalışanların örgüt kültürünü algılamalarına yönelik ampirik bir çalışma” isimli makalesinde lisansüstü mezunları ile ilköğretim, lise ve üniversite mezunları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek lisans eğitimi alan hemşirelerin örgüt kültürü algısı puan ortalaması diğer eğitim düzeylerindeki hemşirelerin puan ortalamalarından düşük çıkmıştır. benzer durum Batga'nın (2018) çalışmasında da mevcuttur. Yüksek lisans eğitimi alanlarda örgüt kültürü algısı düşük olmasının nedeni olarak eğitilmiş personelin mevcut meslek ve pozisyonundan daha farklı pozisyon ve iş alanlarına yönelik beklentilerinin yüksek olmasının neden olabileceği düşünülmektedir.
- Batga (2018) tarafından yapılan “sağlık kurumlarında örgüt kültürü ve çalışanların örgüte güveni” isimli yüksek lisans çalışmasında toplam hizmet yılı ile örgüt kültürü arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada da toplam hizmet yılı 21 yıl ve üzeri hemşirelerin örgüt kültürü algısı ortalama puan ($\bar{x}=3.34$) diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Hizmet yılı arttıkça örgüt kültürü algısı artmaktadır denilebilir.
- Demir (2005) tarafından yapılan çalışmada hastane personelinin %71.15'i özgün fikirlere sahip ve üretken personelin ödüllendirilmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda hemşirelerde bu oran % 60.8 olarak görülmüş olup benzer sonuç bulunmuştur.
- Hemşirelerin örgüt kültürü algısı ortalama puanı 3.17 olarak orta düzeyde bulunmuştur. Yıldız (2017) tarafından yapılan çalışmada hastane personelinin örgüt kültürü algısı ile örgütsel bağlılık algısı arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yine Töker (2018) tarafından yapılan çalışmada hemşirelerin örgüt kültürü algısı ile örgütsel bağlılık algısı arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür. Örgüt kültürü algısının yüksek olması örgütsel bağlılığı da artıracaktır diyebiliriz.

4. Sonuç ve Öneriler

Hemşireler, hastanelerde tıbbi personelin büyük çoğunluğunu oluşturmakta ve sağlık hizmetinin sürekliliği, sağlık hizmetlerinde kalite ve memnuniyetin sağlanmasında çok önemli görevleri icra etmektedirler. Hemşirelerin örgüt kültürü algılarının güçlü olması aynı zamanda memnuniyetlerinin de yüksek olduğunun bir göstergesidir. Araştırmadan elde edilen sonuçlar aşağıda listelenmiştir.

- Araştırmada yaş, cinsiyet, toplam hizmet yılı ve hastane hizmet süresi ile örgüt kültürü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Hemşirelerin örgüt kültürü algılarının orta düzeyde olduğu görülmüştür.
- Hemşirelerin eğitim durumu arttıkça beklentileri de arttığından örgüt kültürü algıları azalmaktadır. Yüksek lisans eğitimi alanların hastane ile ilgili örgüt kültürü algıları düşük bulunmuştur.
- Toplam hizmet yılı yüksek olan hemşirelerin örgüt kültürü algıları daha yüksek bulunmuştur. Konunun ayrıca araştırılmasında yarar vardır.
- Hemşirelerin yarısından çoğu, başarılı personelin ödüllendirilmediğini, ödüllerin başarıya göre eşit dağıtılmadığını düşünmektedir.
- Hemşirelerin çoğunluğu, personele eşit davranılması ve yükselme olanaklarının geliştirilmesini istemektedir.

Öneriler

- Hemşirelerin kurumsal bağlılıklarını artırıcı çalışmaların yapılması örgüt kültürü algılarının artmasını sağlayacaktır.
- Ödüllendirme mekanizmasının adil işletilmesi ve başarılı personele ödül verilmesi gerekmektedir.
- Personele eşit davranılması ve yükselme olanaklarının sağlanması örgüt kültürü açısından önem arz etmektedir.
- Lisansüstü eğitim alan hemşirelerin sorumlu, yönetici gibi ünvanlarda değerlendirilmek sureti ile örgütsel bağlılıklarının artmasının sağlanması örgüt kültürü algıları açısından yararlı olacaktır.
- Hemşirelerin kurum memnuniyetlerinin sağlanması örgüt kültürü algılarını güçlendirecektir. Bu nedenle hemşirelerin iş yüklerinin azaltılması, yoğun birimlerde hemşire sayısı artırılması v.b. önlemler, hemşirelerin örgütsel bağlılıklarını, dolayısı ile örgüt kültürü algılarını artıracaktır.

5. Kaynaklar

1. Ardahan, M., Alp, Y.F. (2015) “Hemşirelik ve Kurum Kültürü” DEUHFED 2015,8 (4), 258-262
2. Batga, M. (2018) Sağlık Kurumlarında Örgüt Kültürü ve Çalışanların Örgüte Güveni, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sağlık Kurumları Yönetimi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Ankara.



3. Demir, N. (2005) “Hastanelerde örgüt kültürü ve hastane yöneticilerinin örgüt kültürü oluşturmadaki yeterlilik derecesi” Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Hastane İşletmeciliği ABD. Yüksek Lisans Tezi. Ankara.
4. Ertaş, A. (2019) Hastanelerde Örgüt Kültürünün Bilgi Yönetimi Uygulamalarına Etkisi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul.
5. Kantek, F., Kurnaz, H.(2018) ”Türkiye’de Hastane Örgüt Kültürünü İnceleyen Çalışmalara Bakış”, *Journal of Health and Nursing Management 2018;5(3):201-209* doi:10.5222/SHYD.2018.201
6. Karahan, A. (2008) “Çalışanların Örgüt Kültürünü Algılamalarına Yönelik Ampirik Bir Çalışma” *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, Sayı 20, 457-478.
7. Karakışla, Y.(2012) Kamu ve Özel Hastanelerde Çalışan Hemşirelerin İş Doyumu ve Örgüt Kültürü Algıları, T.C.Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.
8. Pehlivan, S., Lafçı, D., Demiray, G., Yaman, M. (2015) “Cerrahi Kliniğinde Çalışan Hemşirelerin Örgüt Kültürünü algılamaları”, *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*,1:2.
9. Töker, A. (2018) Hemşirelerin Örgüt Kültürüne Uyumu ve Örgüt Kültürünün Örgütsel Bağlılıklarına Etkisi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı, İşletme Yönetimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.
10. Yazıcı, S. (2001). Öğrenen Organizasyonlar, Alfa Basım Yayım, s.241-246, İstanbul.
11. Yıldız, S.(2017) “Örgüt Kültürü ve Örgütsel Bağlılık İlişkisi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Örneği”. İstanbul Gelişim Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.



BILATERAL MALIGNANT SEMINOMAS IN DOGS

Arda Selin Tunç

Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine Department of Pathology

selincoskan@yahoo.com

Abstract

The aim of the retrospective study was to better understand and describe malignant seminoma in dogs by cytopathological and histopathological findings. After macroscopical examination, cytological smears were prepared with Fine Needle Aspiration Biopsy (FNA). Air-dried slides were stained using the May Grünwald Giemsa method. As for histopathology, the tissue specimens were fixed in 10% formalin, processed routinely, sectioned at 5 µm and stained with hematoxylin-eosin (H&E). In cytopathology, polyhedral cells with clear cytoplasm were large and had round enlarged nuclei. They had multiple with prominent, large nucleoli. Some cells had multiple nuclei and mitotic activity was mostly high. In histopathology, anaplastic polyhedral-shaped cells with generally a vesicular nuclei and slightly basophilic cytoplasm were observed. Mitotic activity and a large number of giant cells were found. Whereas three of the testicles were diagnosed as malignant diffuse seminomas, only one testicle was diagnosed with malignant tubular seminoma. Malignant seminomas cases are considered worth reporting because the majority of seminomas in Turkey have benign features. Besides, these results are thought to would be useful for the treatment of cases with seminomas.

Keywords: *Cytopathology, Dog, Histopathology, Malignant Seminoma.*

1. Introduction

Seminoma is a germ cell tumor of the testis and thought to arise from basal spermatogonia. There are tubular and diffuse forms. They usually do not produce hormones. So, they are known as benign tumors. Malignant form of seminomas is very seldom (7, 8).

They are common in older dogs, especially Boxer, German shepherd and occur often in cryptorchid testes. Seminomas also occur in the male of other domestic species. They are encountered mostly unilateral and are more common within the right testis (5, 6, 8).

Macroscopically; they usually are bigger than normal testis and they have necrosis and hemorrhage. Their consistency is variable. Cross-sectional faces are seen uniform and grayish- whitish color (9, 11). Cytologically; the neoplastic cells are usually round-shaped with large-round nuclei and prominent eosinophilic nucleoli. It is rarely seen vacuolated histiocytes or cytoplasmic vacuolation (1, 2, 8). Histopathologically; the cells of seminoma are large, and polyhedral or rounds with vesicular nuclei, less basophilic cytoplasm. They have one or two prominent nucleoli. Giant cells and mitotic figures can be seen. Lymphocyte infiltration is usually encountered (7, 8).

The aim of the retrospective study was to better understand and describe malignant seminoma in dogs by cytopathological and histopathological findings

2. Material and Methods

The testicles samples were obtained from in a 13 year-old Terrier dog and in a 1,5 year -old, mixed breed dog. Cytologic smears were prepared with Fine Needle Aspiration Biopsy (FNA). Air-dried slides were stained using the May Grünwald Giemsa method. Then testes were excised surgically and sent to the Department of Pathology. The tissue specimens were fixed in formalin 10%, processed routinely, embedded in paraffin. Paraffin blocks were sectioned at 5 µm and stained with Haematoxylin-Eosin (H&E).

3. Results:

3.1. Macroscopical findings:

In the first case; one testicle was measured 7x5x3 cm and weighed 47 g, while other testicle was measured 6x1x1 cm and weighed 3 g in a 13 year-old, male Terrier dog (Figure-1). In the second case; one testicle was measured 4x2x2 cm and weighed 15 g, while other testicle was measured 2,5x1x0,5 cm and weighed 3 g in a 1,5 year -old, male, mixed breed dog. All testicles had elastic consistency, besides that, cut section was seen also lobullary and had grayish-reddish color with some areas of necrosis and hemorrhage.

3.2. Microscopical findings:

a-) Cytological Findings: Polyhedral cells with clear cytoplasm were large and had round enlarged nuclei. They had many with prominent, large nucleoli (Figure-2). Some cells had multiple nuclei and mitotic activity was usually high (Figure-3). There were presence of small lymphocytes, some macrophages and plasma cells (Figure-4).

b-)Histopathological Findings: Three of the testicles were seen as malignant diffuse seminomas (Figure-5), but it was only one testicle of the malignant tubular seminoma (Figures-6a-b). Generally, vesicular nuclei and slightly basophilic cytoplasm were observed in cells showing polyhedral-shaped, anaplastic features. Mitotic activity (Figure-7) and a large number of giant cells were found (Figure-8). In addition, necrosis, hemorrhage and focal lymphocytic infiltration were encountered.



4. Discussion

Seminoma is known to have low malignant behavior and a primary neoplasm of the testes (4, 7). They are common in older dogs, especially Boxer, German shepherd. Sometimes it may also be encountered in other breed animals. They are encountered mostly unilateral and are more common within the right testis (5, 6, 8). Seminomas rarely seem bilateral (10, 11). But one of our cases has in a 1,5 year-old, mixed breed dog. It shows that can be encountered so a young age. Additionally; we encountered as bilateral with malignant seminoma, not unilateral.

It has rarely been reported to metastasize to internal organs such as liver, kidney and heart (3, 11). In this study, only the testicles were removed surgically and no metastasis was observed in the follow-up of the animals.

Testicular tumors were encountered at 16 dogs Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine in Ankara University between 1971-2001 (5). None of them was seen diagnosis of malignant seminoma. So, we can say that only seven cases were brought to Ankara University during the period from 1971 to 2019.

In conclusion, malignant seminomas cases should be supported because a large of number seminomas have benign features in Turkey. Seven cases were brought to Ankara University during the period from 1971 to 2019. Five cases could not be diagnosed by cytology (9, 11) and only two cases were evaluated by cytopathology. The results are thought to be useful to cytopathologic and histopathologic findings for therapy decisions about tumors.

5. References

- [1] Bibbo, M. *Comprehensive Cytopathology*. 2nd edn. WB Saunders, Philadelphia, 821, 1997.
- [2] DeMay, R.M. *The Art & Science of Cytopathology*. ASCP Press, Chicago, IL, 1160-1161. 1996.
- [3] Golbar H.M., Izawa T., Kuwamura M., Yonezawa M., Ito S. and Yamate J. “Malignant Seminoma With Multiple Visceral Metastases in a Guinea Fowl (Numida Meleagris) Kept in a Zoo”, *Avian Diseases*, 53(1), 143-145, 2009.
- [4] Kennedy, P.C., Cullen, J.M., Edwards, J.F., Goldschmidt, M.H., Larsen, S., Munson, L. and Nielsen, S. *Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals*. Second Series, Volume IV, American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1998.
- [5] Kutsal, O. “1971-2001 yılları arasında incelenen köpek testis tümörleri”, *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 50, 217-218, 2003.
- [6] Ladds, P.W. The Male Genital System. In: *Pathology of Domestic Animals, Vol.3*. KYF Jubb, PC Kennedy, N Palmeri (Eds), Fourth ed. Academic Press Inc, San Diego. 471-474, 504-512, 1993.
- [7] MacLachlan, N.J. and Kennedy, P.C. Tumours of The Genital System. In: *Tumours in Domestic Animals*. Ed J. E. Moulton. Berkeley, University of California Press. 561-573, 2002.
- [8] Nielsen, S.W. and Lein, D.H. *Tumours of The Testis*. Bulletin of the World Health Organization. 50:71-78, 1974.
- [9] Özsoy, Ş.Y. and Kutsal, O. “Bir köpekte malign seminoma”, *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 54: 65-66, 2007.
- [10] Sullivan, P.J., Olufemi, O.F. and Cushing, A.C. “Bilateral Malignant Seminoma With Ventricular Metastasis in a Bald Eagle (Haliaeetus leucocephalus)”, *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 32(3), 240-245, 2018.
- [11] Yumuşak N., Çalışkan M. and Kutsal, O. “Bilaterally diffuse malignant seminoma in a dog”, *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 61, 151-152, 2014.

6. Figures

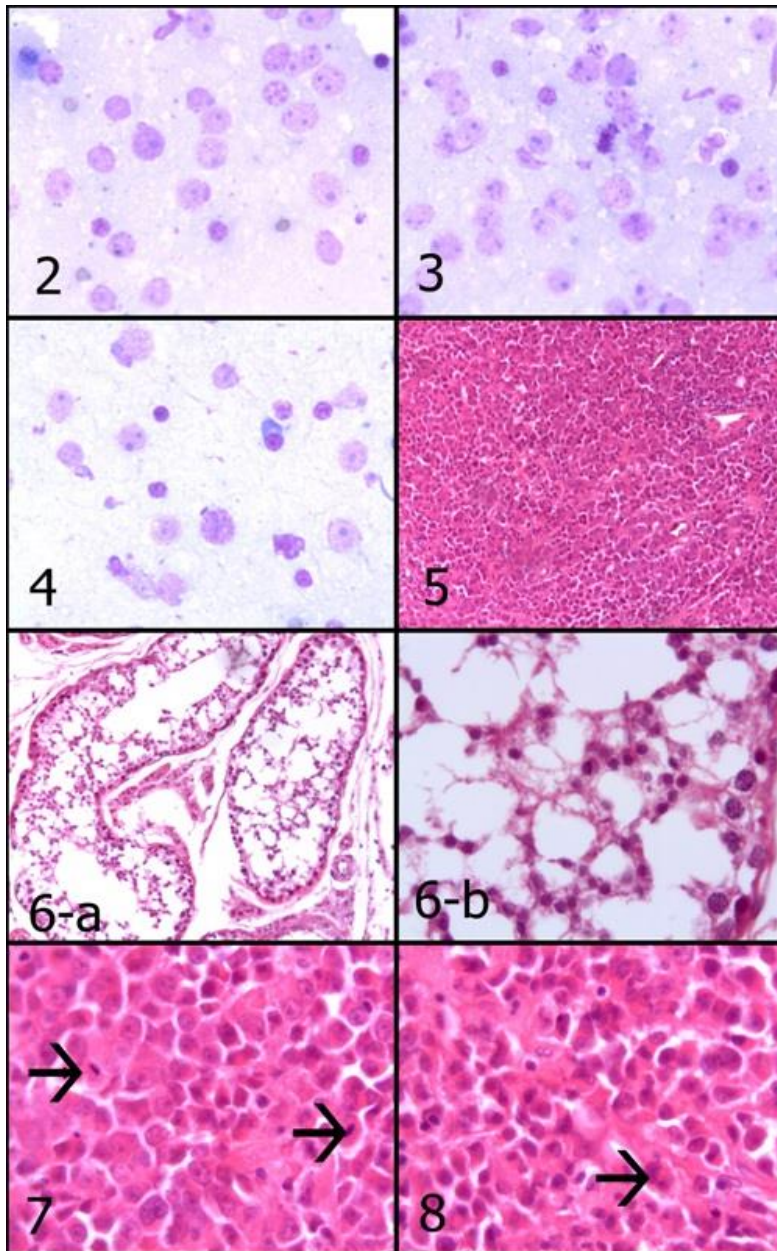
Figure-1: Macroscopical appearance of the testes.

Figures-2-4: Cytological appearances of neoplastic cells, x400, MGG.

Figures-5-6: General appearances of diffuse seminoma and tubular seminoma x200, H&E

Figures-7-8: Mitotic activity and giant cells x400, H&E





GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI İLE DAĞ ALABALIĞININ KISPEPTİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ash Çilingir Yeltekin

Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

aslicyeltelin@gmail.com

Özet

Gonadotropin salgılatıcı hormon vertebralılardaki üremeden sorumlu ana düzenleyici hormondur. Önbeyindeki GnRH sekresyonunu yapan nöronların aktivasyonu ergenlik dönemini başlatır. Artmış GnRH seviyesi hipofizden luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon sekresyonunu uyarak gonadları çalışır hale getirir. Bu yol birçok canlı türünde iyi bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen ön beyindeki bu faaliyeti başlatan moleküler ve hücresele olaylar henüz tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda üreme dönemine geçişi Kisspeptin adlı bir proteinin başlattığı bulunmuştur. Bu çalışmada da üreme yaş dilimine varmış (3-4 yaş) Gökkuşığı alabalığı ile Dağ alabalığının beyin ve karaciğer dokularında kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ticari olarak üretimi yapılan çiftliklerden temin edilen alabalıkların beyin dokuları homojenize edilmiştir. Analize uygun şekilde hazırlanan süpernatantlarda kiti ile kisspeptin düzeyleri tespit edilerek karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucun da her iki balık türünün kisspeptin düzeylerinin değişiklik gösterdiği saptanmıştır.

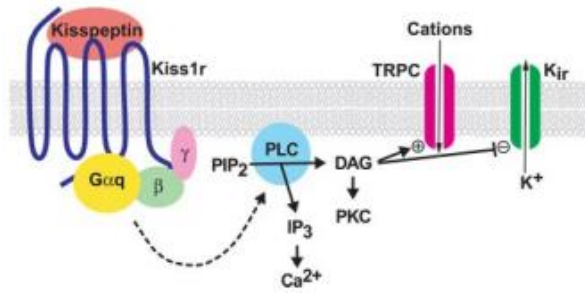
Anahtar Kelimeler: *Gökkuşığı alabalığı, Dağ alabalığı, Kisspeptin*

1. Giriş

Kisspeptin, bilimsel araştırmalarda çalışılmaya başlandığından beri, özellikle nöroendokrin üremenin düzenlenmesindeki rolüyle ilgili olarak, öne çıkmaya başlamıştır. Başlangıçta bir metastaz baskılayıcı gen olarak keşfedilmiştir 1996 (1). KISS1 bir baskılayıcı sekans (ss); “KI” harfleri, keşif lokasyonuna bağlı olarak “KISS” oluşturmak için “SS” eki, ünlülerin evi olan “Hershey Chocolate Kiss” den esinlenerek “ss” eklenmiştir. Her ne kadar metastin, Kiss1 geninin 54-amino asit ürünü için tanımlanmış olsa da, kisspeptinler Kiss1 geni tarafından kodlanan nöropeptitler ailesi olarak adlandırılan başka bir araştırma grubuna dahildir(2). Her iki terimin de kullanımı günümüzde devam etmekte olup, kanser biyologları metastin terimini büyük ölçüde tercih ederken, diğer alanlardaki araştırmacılar kisspeptin terimini tercih etmişlerdir. 2001 yılında, dört bağımsız grup, kisspeptini, daha sonra G proteinine bağlı bir membran reseptörü GPR54 (2-5) için yüksek afiniteli bir RFamid (Arg-Phe-NH₂) peptid ligand olarak tanımladı (Tablo-1). Bir kisspeptin reseptörü olarak rolünü üstlendiği için “Kiss1r” olarak adlandırılan GPR54, başlangıçta 1999’da sıçanda tarif edilmiştir ve bundan kısa bir süre sonra GPR54’ün insan homoloğu (KISS1R; daha sonra AXOR12 veya hOT7T175 olarak adlandırıldı) tanımlanmıştır (4-6). 2003 yılında, iki bağımsız araştırma grubu neredeyse aynı anda KISS1R’deki mutasyonların hastalarında bulunan idiyopatik hipotalamik hipogonadizm ve bozulmuş pubertal olgunlaşma ile ilişkili olduğunu bildirdiğinde, kisspeptin-KISS1R sinyalleri üreme fizyologlarının ilgisini çekmiştir (7, 8). Ayrıca, KISS1R’nin hedeflenmiş silmelerini taşıyan fare çalışmaları, üreme disfonksiyonunun aynı fenotipik anomalisini üretmiştir. Böylece kisspeptin-KISS1R sinyallerinin üremede hayati bir rol oynadığı fikri ortaya çıkmıştır (8,9). Gottsch ve ark. (11) kisspeptin terminolojisinde tutarlılık ihtiyacını vurgulamakta ve çeşitli araştırma alanlarındaki (ve içindeki) terimleri birleştirmek için tavsiyeler sunmaktadır. Kisspeptin reseptörü eskiden AXOR12, hOT7T75, GPR54, KISS1R, KiSS1 ve metastin reseptörü olarak adlandırılmıştır. Kisspeptin genini mRNA ve farklı türlerin proteinleri birbirinden ayırmada birtakım zorluklar vardır. Gottsch ve diğ. (11) kisspeptin teriminin kodlama gen (lerinin) protein ürünlerine atıfta bulunularak ayrılmasını önermektedir. Terminolojiyi standartlaştırmak için kurulan uluslararası komitelerden gelen önerilere dayanarak, KISS1 ve Kiss1s, sırasıyla insan ve insan dışı canlılar kisspeptin genlerini temsil etmek için kullanılmalıdır (Tablo 1). Ligand için geçerli aynı sözleşmeyi takiben, Kiss1r, insan olmayan reseptör genini veya mRNA’yı belirtir, ve KISS1R ve Kiss1r, bunun için reseptör proteinini belirtir sırasıyla insan ve insan olmayan türler (10).

G protein-bağlı reseptörler (GPCR’ler), hücre büyümesi, çoğalma ve göç gibi çeşitli fonksiyonlarda yer alan sinyalleme yollarını aktive etmek için çeşitli girdiler iletir. GPCR süper ailesi, örneğin, Rodopsin, salgı ve metabotropik glutamat reseptör benzeri aileler gibi üç alt bölüme ayrılabilir (12). Kiss1r’in Kiss1 peptidi ile bağlanması, Gq / 11-aracılı bir sinyal yolu (2, 3) düşündürerek G protein-aktifleştirilmiş fosfolipaz C’nin (PLC) aktivasyonuna yol açar (Şekil 1). PLC aktivasyonu, hücre içi ikinci habercilerin, inositol trifosfatın (IP3) ve diasilgliserolün (DAG) üretilmesine yol açar; Bu sinyal molekülleri, sırasıyla, protein kinaz C’nin hücre içi Ca⁺² salınma ve aktivasyonuna aracılık eder. Kisspeptinin, geçici alıcı potansiyel kanonik (TRPC) benzeri kanalları ve muhtemelen DAG ve / veya Ca²⁺’nin aracılık ettiği içten rektifiye edici potasyum kanallarının inhibe edilmesini aktive ederek GnRH sekresyonunu uyardığı düşünülmektedir (13, 14).





Şekil 1. Alıcıya kisspeptin bağlanarak nöronal depolarizasyonun önerilen mekanizması Kiss1r. GPCR, Kiss1'e bağlanan Kisspeptin, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2) 'nin IP3 ve DAG'ye bölünmesi için G proteinini, Gq ve PLC'yi aktive eder. DAG, PKC'yi aktive ederek bir sinyal kaskadını aktive ederken, IP3, diğer proteinleri aktive ederek kaskata katılan kalsiyum iyonlarını (Ca²⁺) harekete geçirir. Membran depolarizasyonu muhtemelen DAG'ın katılımıyla TRPC katyon kanalları ve içe doğru düzeltmenin inhibisyonu Potasyum kanalları (Kir) seçici olmayan aktivasyondan kaynaklanır.

Kisspeptinin kanser biyolojisi ve beyin dışındaki organlardaki işlevini anlamak için yapılan araştırmalar, güçlü bir keşif alanı olmasına rağmen, bu konunun ayrıntılı bir incelemesi henüz tam olarak yapılamamıştır. Bu çalışmada, Gökkuşluğu alabalıklarının ve Dağ alabalıklarının (Kırmızı benekli alabalık) özellikle üreme ile ilgili olarak beyin ve karaciğer dokularındaki kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması düşünülmüştür.

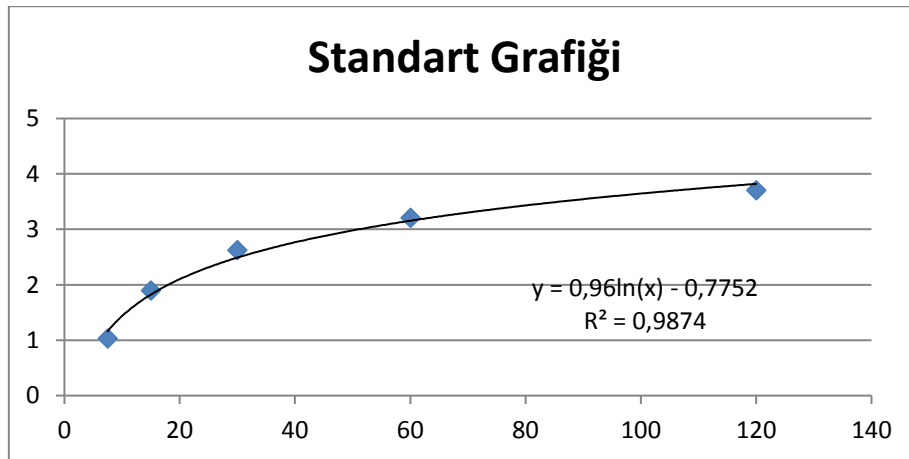
2. Materyal ve Metot

2.1. Balık

Bu çalışmada 200-250 g'lık porsiyon alabalık kullanıldı. Kullanılan balıkların 15 âdeti ticari olarak alabalık çiftliğinde yetiştirilen Dağ Alabalığı (*Salmo trutta macrostigma*) (Kırmızı Benekli alabalık) ve 15 âdeti de yine ticari olarak alabalık çiftliğinde yetiştirilen Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss Walbaum*) 'ndan oluşmaktadır. Temin edilen balıklar buz dolu termoslar ile laboratuvar ortamına getirildi. Daha sonra, laboratuvar ortamında ağırlık, boy uzunluğu ölçüldükten sonra çalışılacak dokular ayrılarak homojenize edildikten sonra -20 °C'deki derin dondurucuda analiz yapılmıncaya kadar donduruldu.

2.2. Biyokimyasal Analiz

Çalışmada Fish Kisspeptin 1 (KISS1) ELISA Kit (Cat.No: MBS049191) kullanıldı. Çalışma kit prosedürüne göre yapıldı. Kit içerisindeki standart solüsyonlar kullanılarak standart çalışması yapıldı ve değerler aşağıdaki grafiğe aktarıldı. Numunelerin konsantrasyonları da bu grafiğe göre hesaplandı.



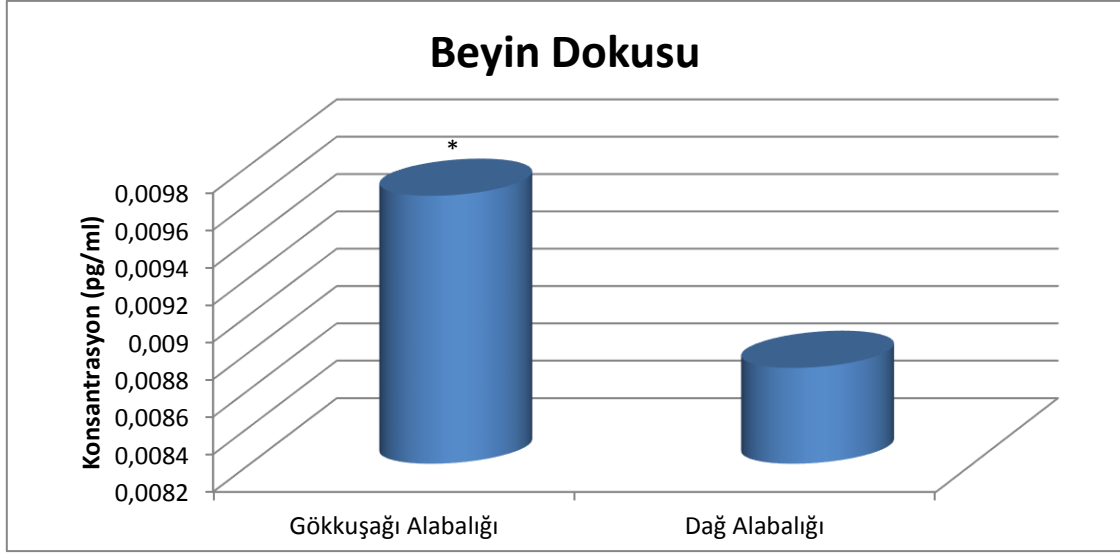
2.3. Verilerin istatistiksel analizi

Analizler sonucunda elde edilen değerler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Farklı örnekleme alanlarından ortaya çıkan değerlerinin çoklu karşılaştırmaları için ANOVA ve arkasından Tukey testi yapılarak farklılık ortaya konuldu. Değerler arasındaki fark 0.05'e göre yapıldı.

3. Bulgular

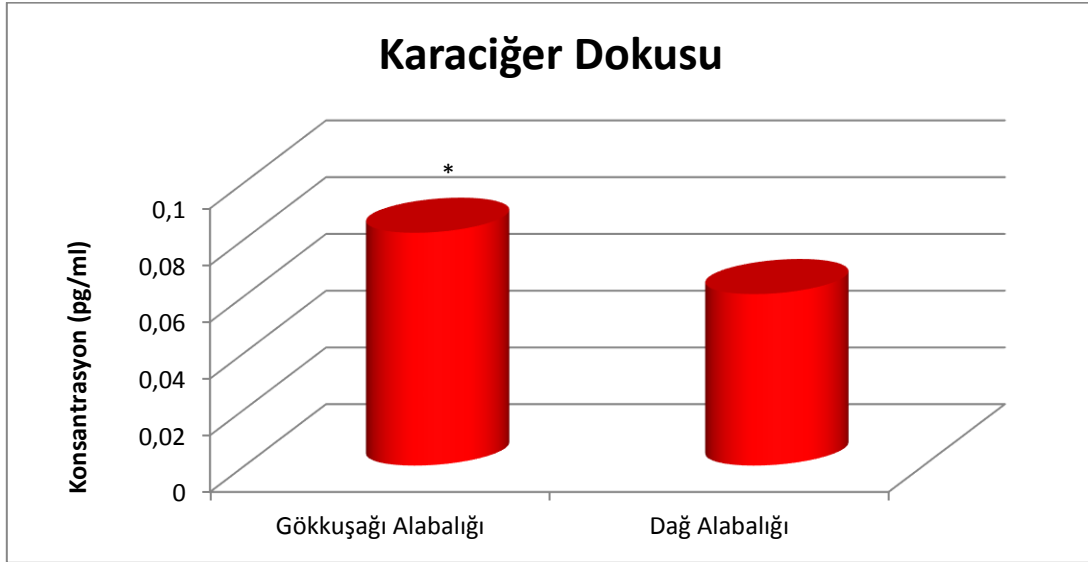
Bu çalışmada, Gökkuşluğu alabalığı ve Dağ alabalığının beyin dokusu Kisspeptin düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir.





Şekil 2. Gökkuşluğu alabalığı ve Dağ alabalığı beyin dokusu Kisspeptin düzeyinin değişim grafiği

Bu çalışmada, Gökkuşluğu alabalığı ve Dağ alabalığının karaciğer dokusu Kisspeptin düzeyinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir.



Şekil 3. Gökkuşluğu alabalığı ve Dağ alabalığı karaciğer dokusu Kisspeptin düzeyinin değişim grafiği

4. Sonuçlar

Sıçanlarda, farelerde, koyunlarda ve memelilerde olduğu gibi insanlarda hem erkek hem kadınlarda kisspeptin takviyesinin gonadotropin seviyesini yükselttiği kanıtlanmıştır. Fareler ile yapılan çalışmalar, iklim değişikliğinin üreme ve kisspeptinler arasındaki etkileşimi ortaya çıkarmış ve günlerin kısaldığı mevsimlerde arkuat çekirdekte Kiss-1 mRNA düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir. Çeşitli memelilerde kisspeptin nöronlarının beyindeki yayılışları ve diğer nöropeptid, hormon ve mediatörler ile olan kolokalizasyonları halen araştırılmaktadır. Binek hayvanlarda, kisspeptin nöronlarının özellikle arkuat çekirdekte, çekirdeğin orta kısımlarından recessus premamilleris'e doğru uzanacak şekilde yayıldıkları tespit edilmiş ve kisspeptin immunoreaktivitesi gösteren nöronal uzantıların, varikoz görünümlü boyanma özellikleri taşıdıkları ve preoptik alandan mamillar çekirdeklere doğru uzandıkları, yoğunluklarının ise periventriküler alanda ve median eminente bulunduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmaya göre; Gökkuşluğu alabalığı ve Dağ alabalığı (Kırmızı benekli alabalık) beyin ve karaciğer dokuları kisspeptin düzeyleri her iki dokuda da istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Bu durum her iki türdeki balığın aynı kökenden gelseler bile farklı üreme ile ilgili gelişim özelliklerine sahip olduklarını göstermektedir. Ayrıca çiftlik balıkçılığında Gökkuşluğu alabalığının neden daha fazla üretiminin yapıldığını açıklamaktadır.



5. Kaynakça

- [1] Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE and Welch DR., “KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene”. *J Natl Cancer Inst* . 88:1731–1737, 1996.
- [2] Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G and Parmentier M “The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54”. *J Biol Chem* 276:34631–34636, 2001.
- [3] Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, Szekeres PG, Sarau HM, Chambers JK, Murdock P, Steplewski K, Shabon U, Miller JE, Middleton SE, Darker JG, Larminie CG, Wilson S, Bergsma DJ, Emson P, Faull R, Philpott KL, and Harrison DC., “AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1”. *J Biol Chem* 276:28969–28975, 2001.
- [4] Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M., “Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor” *Nature* 411:613–617, 2001.
- [5] Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O’Dowd BF, George SR, Austin CP, and Liu Q., “FMRamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54” *Biochem Biophys Res Commun* 284:1189–1193, 2001.
- [6] Lee DK, Nguyen T, O’Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR, and O’Dowd BF “Discovery of a receptor related to the galanin receptors.” *FEBS Lett* 446:103–107, 1999.
- [7] de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, and Milgrom E., “Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54”. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10972–10976, 2003
- [8] Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O’Rahilly S, Carlton MB, Crowley Jr WF, Aparicio SA, and Colledge WH., “The GPR54 gene as a regulator of puberty” *N Engl J Med* 349:1614–1627, 2003.
- [9] Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, and Gustafson EL., “The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system.” *Biochem Biophys Res Commun* 312:1357–1363, 2003.
- [10] Harms JF, Welch DR, Miele ME., “KiSS1 metastasis suppression and emergent pathways” *Clin Exp Metastasis* 20:11–18, 2003.
- [11] Gottsch ML, Clifton DK, and Steiner RA., “From KiSS1 to kisspeptins: an historical perspective and suggested nomenclature”. *Peptides* 30:4–9, 2009.
- [12] Marchese A, George SR, Kolakowski Jr LF, Lynch KR, and O’Dowd BF. “Novel GPCRs and their endogenous ligands: expanding the boundaries of physiology and pharmacology” *Trends Pharmacol Sci* 20:370–375, 1999.
- [13] Stafford LJ, Xia C, Ma W, Cai Y, and Liu M., “Identification and characterization of mouse metastasis-suppressor KiSS1 and its G-protein-coupled receptor” *Cancer Res* 62:5399–5404, 2002.
- [14] Constantin S, Caligioni CS, Stojilkovic S, and Wray S., “Kisspeptin-10 facilitates a plasma membrane-driven calcium oscillator in gonadotropin-releasing hormone-1 neurons” *Endocrinology* 150:1400–1412, 2009.
- [15] Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. “Kisspeptin directly stimulates gonadotropin releasing hormone release via G protein-coupled receptor.” *Proc Natl Acad Sci U S A*;102:1761–6, 2005.
- [16] Pompolo S, Pereira A, Estrada KM, Clarke IJ. “Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain.” *Endocrinology*, 147:804–10, 2006.



2,2'-(PİPERAZİN-1,4-DİİL) BIS N²-((Z)-1-(2-HİDROKSİNAFTALEN-1-İL)ETİLİDEN) ASETOHİDRAZİD'İN SENTEZİ, ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİ VE TEORİK NMR ÇALIŞMALARI

Ayla Balaban Gündüzalp¹, Neslihan Özbek²

¹Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 06500, Ankara

balaban@gazi.edu.tr

²Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD 40001, Kırşehir

nozbe@ahievran.edu.tr

Özet

Azot, kükürt içeren heterosiklik bileşiklerin çoğunluğu antibakteriyel, antifungal, antikanser, antiviral, antioksidan gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Viral proteaz inhibitörü Crixivan gibi heterosiklik piperazin türevi içeren birçok ticari ilacın kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada; 1,4-piperazindiasetik, 1,4-dihidrazid'in 2-hidroksi-1-asetonafton ile tepkimesiyle 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN²-((Z)-1-(2-hidroksinaftalen-1-il)etiliden)asetohidrazid bileşiği sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Bu bileşiğin, üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711) bakterilere karşı aktivitesi disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelendi. Teorik NMR (¹H ve ¹³C) analizlerinde GIAO/ B3LYP/6-31 G(d) yöntemi kullanıldı.

Anahtar Kelimeler: *Piperazin hidrazit, Teorik NMR; Antibakteriyel aktivite.*

1. Giriş

Piperazinler, anti-fungal [1], anti-bakteriyel, antimalaral, anti-psikotik [2,3] anti-viral ajanları [4] anti inflamatuvar [5] ve antikanser [6] içeren birçok farklı terapötik alanda [7] çeşitli biyolojik olarak aktif bileşiklerde bulunur. Kolon, prostat, meme, akciğer ve lösemi tümörlerine karşı iyi bir anti-tümör aktivitesine sahip oldukları bildirilmektedir [8].

Bu çalışmada piperazin ve hidrazid grubu içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazid bileşiğinin 2-hidroksi-1-asetonafton bileşiği ile tepkimesi 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN²-((Z)-1-(2-hidroksinaftalen-1-il)etiliden)asetohidrazid bileşiği sentezlenmiş ve yapısı element analizi, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktivitesi üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711,) bakterilere karşı aktivitesi disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir. Bileşiğin aktivitesi ile bazı kuantum kimyasal parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bunun için bileşiğin en düşük enerjili konformasyonu DFT/B3LYP/6-31 G(d) yöntemi optimiz edilip kuantum kimyasal parametreleri hesaplanmıştır. Bileşiğin kimyasal kayma değerleri, GIAO/DFT/B3LYP/6-31G (d) yöntemi ile DMSO fazında hesaplanmış, denel verilerle karşılaştırılarak NMR pikleri işaretlenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlar sırasıyla; hidrazin monohidrat, piperazin, kloretilasetat, 2-hidroksi-1-asetonafton, potasyum karbonat dimetilsülfoksit, metanol ve tetrahidrofurandır. Ayrıca antibakteriyel çalışmada da Nutrient broth besiyeri ve Müller-Hinton agar besiyeri kullanılmıştır. Antibakteriyel çalışmada kullanılan bakteriler Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

2.2. Physical measurements

Element analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarlarından alınmıştır. FT-IR spektrumları Gazi Üniversitesi Kimya bölümünde bulunan Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm⁻¹ aralığında spektrometre kullanılmıştır. Kütle ölçümleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile yapılmıştır. Ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak amacıyla yüksek saflıktaki azot gazı kullanıldı. Kullanılan elektrotların yüzeylerini temizlemek amacıyla elektrot temizleme kitinden (BAS MF-2060) yararlanıldı.

2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Kullanılan bakteriler; Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Gram pozitif bakteriler; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711, Gram negatif bakteriler; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029'tür. Bunların Nutrient broth besiyeri çözeltisi kullanılarak hazırlanmış ve bulanıklıkları 0,5 McFarland standartına ayarlanmıştır. Bileşiğin az miktarda %10'luk DMSO



çözeltilinde çözülmüş ve üzerine saf su ilave edilerek 3,0 mg/mL stok çözeltileri hazırlanmış ve 0,45 µm fitlerden geçirilerek sterilize edilmiştir.

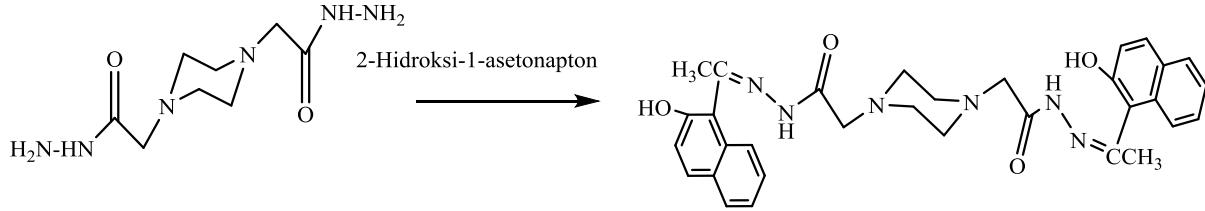
Broth Mikrodilüsyon Testi: Bakteri izolatına karşı birleşimin in vitro aktivitesinin derişim olarak belirlendiği bir testtir. Bu çalışmada ise bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılmıştır. Her bir kuyuya 100µL Nutrient Broth konulmuştur. İlk kuyuya 3,0 mg/mL dan 100µL bileşik konulmuş ve diğer kuyulara yarı yarıya seyreltme yöntemi ile sekiz derişim hazırlanmıştır. Bu sekiz derişim üzerine her bir 5 µL bakteri süspansiyonu konulmuştur ve 37°C de 24 saat bekletilmiştir. Küvetlerdeki üreme gözle değerlendirilmiş ve üremenin olmadığı son derişim MİK değeri olarak kabul edilmiştir [9].

Disk Difüzyon Testi: 1966'da Bauer tarafından tanımlanmış in vitro duyarlılık testidir. Bu çalışmada her plate 100 µL bakteri süspansiyonu yayılmıştır. Her bir plate 6 mm çapındaki GF/C kağıtları yerleştirilmiş, 35 µL bileşik her bir diske emdirilmiş,ve 24 saat sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür. Deneyler üç kez tekrar edilmiş ve ortalamaları alınmıştır [10]. DMSO çözeltisi emdirilmiş disk negatif kontrol olarak, standart Ampisilin (210 µg/disk) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. % inhibisyon değeri için standart ampisilin disk inhibisyon çapı referans olarak alınmıştır.

2.4. Hesaplama Yöntemleri

Hesaplamalarda Gaussian 03W programı ve Gauss View 3.0 grafik ara yüzü kullanılmıştır. Bileşimin en kararlı yapısının belirlenmesi için gaz fazında iki farklı torsiyon açısında DFT/B3LYP/6-31G(d,) yöntemi kullanılarak tek boyutlu potansiyel enerji taraması yapılmıştır. Molekül orbital enerji hesaplamalarında; ve teorik NMR hesaplamalarında B3LYP/6-31 G(d) temel seti kullanılmıştır.

2,2'-(Piperazin-1,4-diil) bis n'-(z)-1-(2-hidroksinaftalen-1-il)etiliden) asetohidrazid: 20 mL etanol/su (3:1) çözeltisinde 2,1 g (9,1 mmol) 1,4-piperazindiasetikasit, 1,4-dihidrazit ısıtılarak çözülmüştür. Çözelti karıştırken üzerine 30 mL etanolde çözülmüş 3,4 g 2-Hydroxy-1-acetonaphthone (18,3 mmol) çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve sıcaklığın 50 °C de kalması sağlanmıştır. Bir gün sonra çöken beyaz renkli katı ürün süzölmüş ve dimetilformamid/su (3/1) ile yeniden kristallendirilmiştir.



Verim %84, e.n.: 213-215 °C. Element analizi: C₃₂H₃₄N₆O₄ (566.66 g/mol) (hesaplanan%) C, 67,83; H,6,05; N, 14,83; O, 11,29. (bulunan %) C, 66,27; H, 6,30; N, 15,07; O, 12,36. IR (KBr) cm⁻¹: 3145 cm⁻¹ (NH), 2803 cm⁻¹ (CH)_{aliph}, 1272 cm⁻¹ (CN), 1670 cm⁻¹ (C=O).

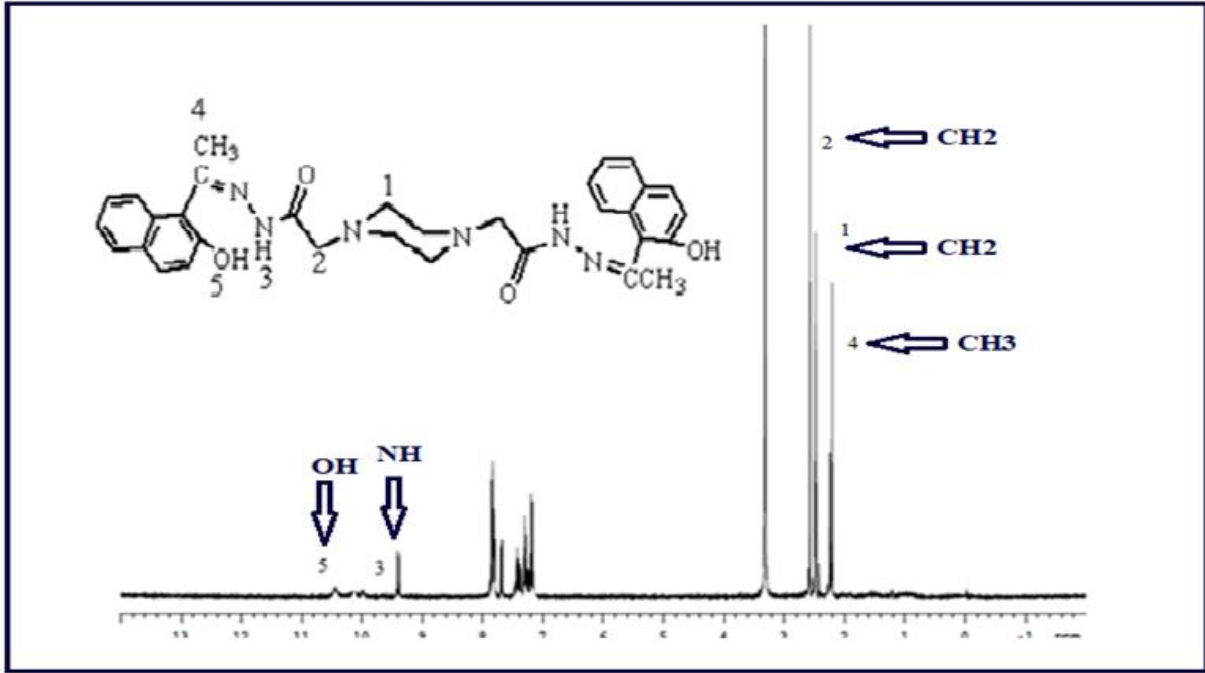
3. Bulgular

3.1. Bileşimin Yapısının Aydınlatılması

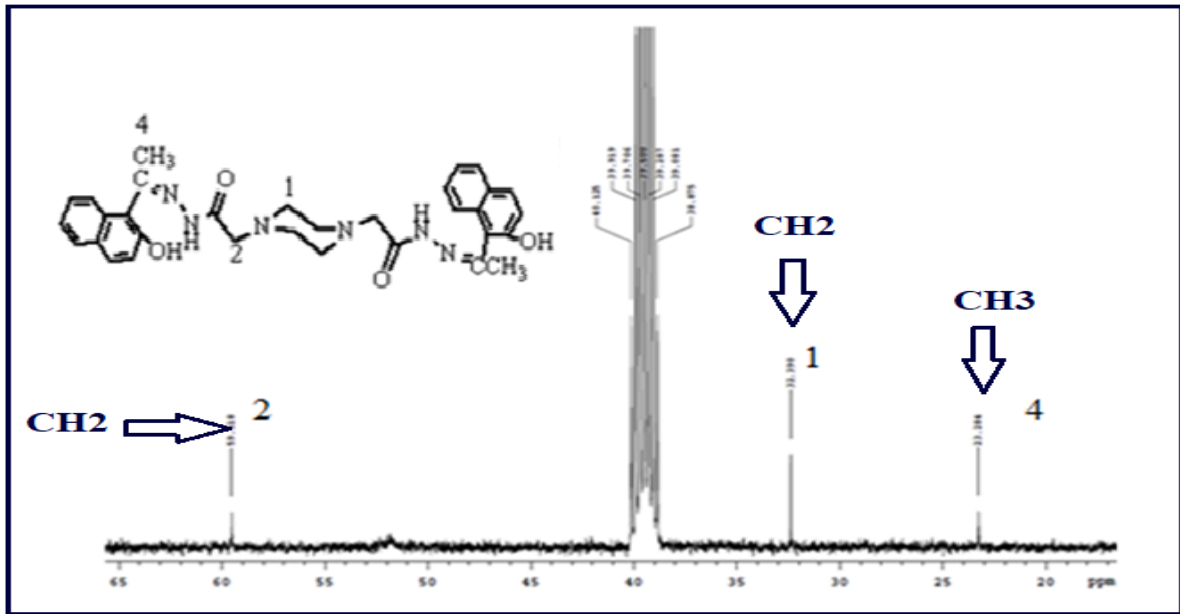
2,2'-(Piperazin-1,4-diil) bis n'-(z)-1-(2-hidroksinaftalen-1-il)etiliden) asetohidrazid'in DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 1'de, ¹³C-NMR spektrumu Şekil 2'de, Bileşimin NMR spektrumlarındaki denel kimyasal kayma değerleri ile DFT/B3LYP/6-31 G(d) ile hesaplanmış kimyasal kayma değerleri Şekil 5.3'de ve LC-MS spektrumu Şekil 4'de verilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda 2,21 ppm (hesaplanan 2,48 ppm)'deki integral değeri iki protona karşılık gelen tekli pik CH₂-N, 3,10 ppm (2,52 ppm)'deki tekli pik CH₂-C, 7,16-7,79 ppm deki pikler aromatik halkaya, 10,1 ppm'deki pik NH ve 10,48 ppm'deki pikler ise fenil halkasına bağlı OH gruplarına aittir. ¹³C-NMR spektrumunda 32,39 ppm'deki (hesaplanan 45,38 ppm) pik CH₂-N, 55,28 ppm'deki (53,7 ppm) pik CH₂-C, 168,23 ppm'deki pik ise C=O grubuna aittir. ¹³C-NMR spektrumunda 110,24-156,27 ppm aralığında aromatik halkaya ait karbon pikleri gözlenmiştir.



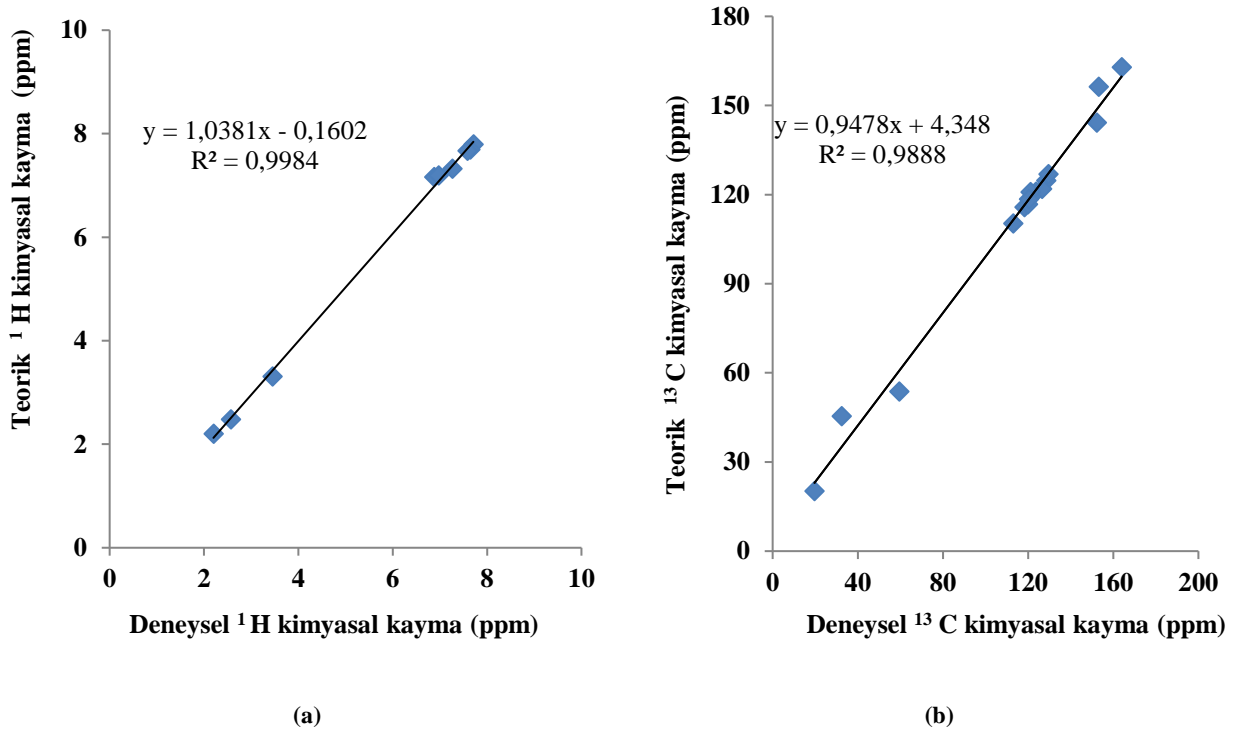


Şekil 1. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu



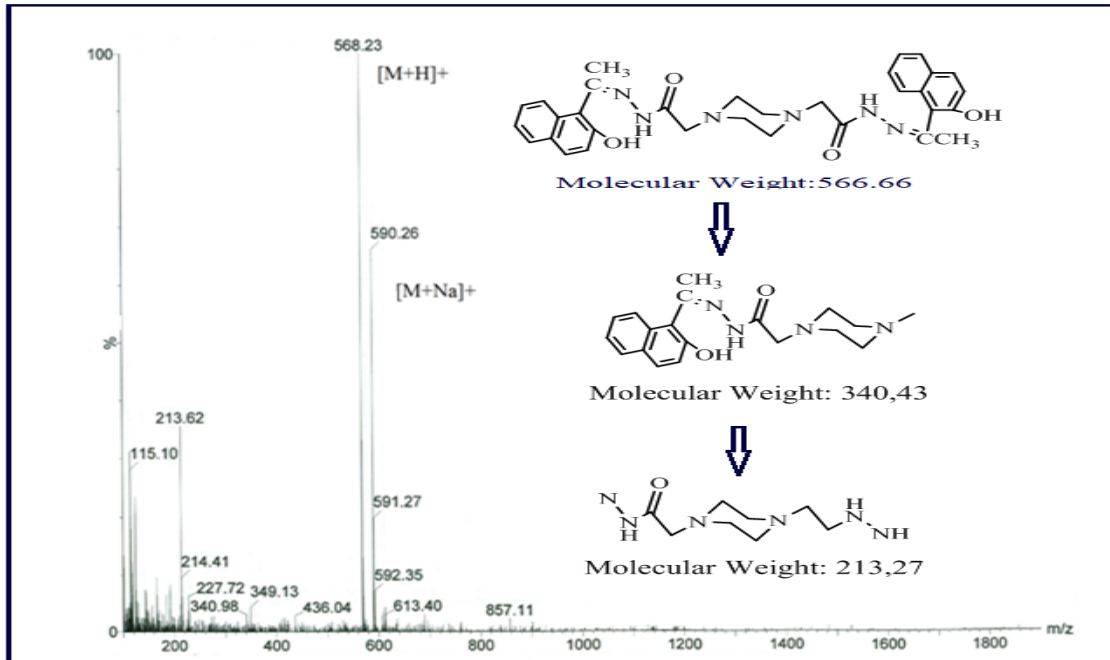
Şekil 2. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu





Şekil 3. Bileşiğin denel ve hesaplanmış NMR kimyasal kayma δ (ppm) değerleri

Bileşiğin (MA:566,66 g.mol⁻¹) kütle spektrumunda 568.23 m/z değerinde gözlenen temel pik aynı zamanda moleküler iyon piki [M+1]⁺ dir. (Şekil 4)

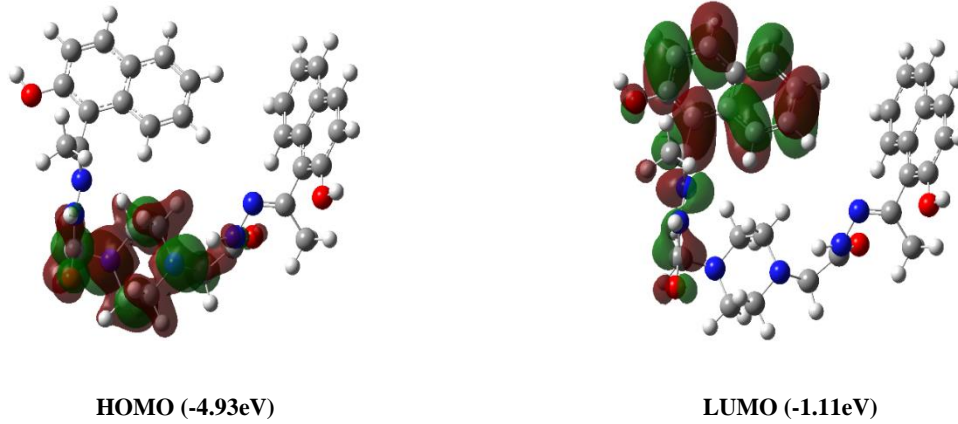


Şekil 4. Bileşiğin LC-MS spektrumu



3.2. Yapı-Aktivite İlişkisi Analizi

Bileşiklerin aktiviteleri ile bazı kuantum kimyasal parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş olup, bileşiklerin en düşük enerjili konformasyonları, DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile kuantum kimyasal parametreleri hesaplanmıştır.



Şekil 5. Bileşiğinin HOMO-LUMO şekilleri

Tablo 1. Hesaplanan kuantum kimyasal parametreler

E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE gap (eV)	LP (eV)	E.A (eV)	χ (eV)	η (eV)	S (eV) ⁻¹	ω (eV)
-4.93	-1.11	3.82	4.93	1.11	3.02	0.96	0.52	4.75

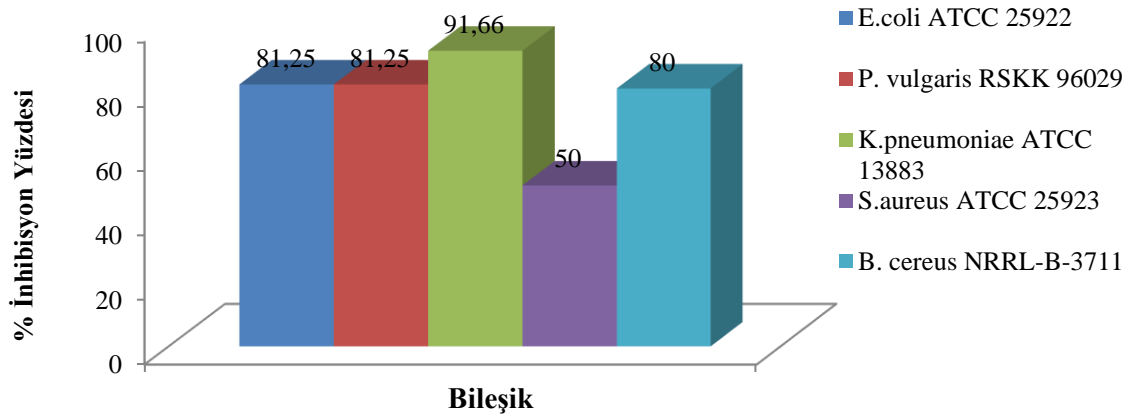
3.3. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktivitesi, üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Bacillus cereus* NRRL-B-3711, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) bakteriye karşı disk difüzyon ve mikro dilüzyon teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları Tablo 2’de, bileşiklerin referans ilaca karşı % antibakteriyel aktivite değerleri Şekil 6’de, bileşiklerin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$) Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 2. Bileşiğin ve Ampisilin’in disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (mm)

	Zone çapı (mm)				
	Gram- negatif			Gram-pozitif	
	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	<i>K.pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>B. Cereus</i> NRRL-B-3711
Bileşik	13	13	11	9	12
Ampisilin	16	16	12	18	15





Şekil 6. Bileşiğin referans ilaca karşı etki yüzdeleri

Tablo 3. Bileşiğin MİK değerleri (µg/mL)

	MİK (µg/mL)				
	Gram- negatif			Gram-pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K.pneumoniae ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	187.5	187.5	375	750	375
Ampisilin	93.75	93.75	187.5	46.87	93.75

Disk difüzyon sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin hepsi bütün bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahiptir (9-18 mm). Bileşik en yüksek aktiviteyi Gram pozitif bakterilerden B. cereus'a karşı göstermiştir. Literatür verilerine göre [11-12] % aktivite değerleri şöyle değerlendirilir: mükemmel (120–200%), iyi (90–100%), orta (75–85%), kayda değer (50–60%), ihmal edilebilir (20–30%). Şekil 4'de standart ilaç Ampisilin ile karşılaştırıldığında bileşik B. cereus (%86,6)'a karşı iyi düzeyde etki göstermiştir.

4. Sonuçlar

1,4-piperazindiasetikasit, 1,4-dihidrazit'in 2-Hydroxy-1-acetonaphthone ile tepkimesiyle 2,2'-(Piperazin-1,4-diil) bis n'-(z)-1-(2-hidroksinaftalen-1-il)etiliden)asetohidrazid bileşiği ilk defa sentezlenmiş ve yapısı spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatmıştır.

Bileşik, Gram negatif ve Gram pozitif patojenlere karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. En yüksek etkiyi Gram pozitif bakterilerden B. cereus'a ve Gram negatif bakterilerden P. vulgaris'e karşı göstermiştir. Bileşiğin bazı kuantum kimyasal parametreleri DFT/B3LYP/6-311+G(d) yöntemi ile hesaplanmış ve yapı-aktivite ilişkisi irdelenmiştir.

5. Kaynaklar

- [1] Zhang, Y., Zhan, Y.-Z., Ma, Y., Hua, X.-W., Wei, W., Zhang, X., Song, H.-B., Li, Z.-M., Wang, B.-L., "Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (bis-) 1,2,4-triazole Mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties", Chinese Chemical Letters, 29, 441–446, 2018.
- [2] Tsafack, A., Loyevsky, M., Ponka P., Cabantchik Z. I., "Mode of action of iron (111) chelators as antimalarials IV, Potentiation of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives" J Lab Clin Med. 12, 574-582, 1996.
- [3] Tahir, S., Mahmood, T., Dastgir, F., Haq, I., Waseem, A., Rashid, U., "Design, synthesis and anti-bacterial studies of piperazine derivatives against drug resistant bacteria", European Journal of Medicinal Chemistry, 166, 224-231, 2019.
- [4] Li, Li., Li, Z., Wang, K., Liu, Y., Li, Y., Wang, Q., "Synthesis and antiviral, insecticidal, and fungicidal activities of gossypol derivatives containing alkylimine, oxime or hydrazine moiety" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24, 474–483, 2016.
- [5] Karthik, C.S., Manukumar, H.M., Ananda, A.P., Nagashree, S., Rakesh, K.P., Mallesha, Hua-Li Qin, L., Umesha, S., Mallu, P., Krishnamurthy, N.B., "Synthesis of novel benzodioxane midst piperazine moiety decorated chitosan silver nanoparticle against



biohazard pathogens and aspotential anti-inflammatory candidate: A molecular docking studies” International Journal of Biological Macromolecules, 108, 489–502, 2018.

[6] Nandurdikar, R. S., Maciag, A. E., Citro, M. L., Shami, P. J., Keefer, L.K., Saavedra, J. E., Chakrapan, H., “Synthesis and evaluation of piperazine and homopiperazine analogues of JS-K, an anti-cancer lead compound”, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 19 , 2760–2762, 2009.

[7] . Korosi J, Gabriella SNC, Konya LN, Lujza ENP, Bolya BNK, Eniko K EGYT., US-3865828,1974.

[8] . Hulme C., Cherrier M.P.,” Novel applications of ethyl glyoxalate with the Ugi MCR” Tetrahedron Lett., 40: 5295-5299, 1999.

[9] Özbek, N., Mamaş, S., Erdoğan, T., Alyar, S., Kaya, K., Karacan, N., “Synthesis, characterization, DFT studies of piperazine derivatives and its Ni(II), Cu(II) complexes as antimicrobial agents and glutathionereductase inhibitors” Journal of Molecular Structure, 1171, 834-842, 2018.

[10] Ozbek, N., Alyar, S., Alyar, H., Sahin, E., Karacan, N., “Synthesis, characterization and anti-microbial evaluation of Cu(II),Ni(II), Pt(II) and Pd(II) sulfonylhydrazone complexes; 2D-QSAR analysis of Ni(II) complexes of sulfonylhydrazone derivatives”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy,108, 123–132, 2013.

[11] Ozbek, N., Ozdemir, Ü. O., Altun, A. F., Şahin, E.,” Sulfonamide-derived hydrazone compounds and their Pd (II) complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure determination, in vitro antibacterial activity and computational studies”, Journal of Molecular Structure, 1196, 707-719, 2019.

[12] Ozdemir, U.O., Akkaya, N., Ozbek, N.,”New Ni(II), Pd(II), Pt(II) complexes with aromatic methanesulfonylhydrazone based ligands. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antibacterial evaluation”, Inorg. Chim. Acta ,400, 13-19, 2013.



BABESİA CABALLİ İLE ENFEKTE BİR ATTA SERUM BİYOKİMYASAL ANALİZİ

Uğur Özdek¹, Bekir Oğuz², Yeter Değer^{3*}

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, 65040

ugurozdek@yyu.edu.tr

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 65040

bekiroguz@yyu.edu.tr

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 65040

yeterdeger@yyu.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Equine piroplasmosis (EP) kenelerin naklettiği *Theileria equi* ve *B. caballi* türleri tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Bu çalışmada, daha önce yapılan bir araştırmada *B. caballi* enfeksiyonunun seropozitif olduğu (n=1) ve olmadığı (n=7) tespit edilen atlardan toplanan kandan elde edilen serumlar kullanıldı. Bu serumlarda, oksidatif stres markerleri, sitokin ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri tespit edildi. Enfekte olmayan atlarda ölçülen aralık ile karşılaştırıldığında, *B. caballi* ile enfekte olan atta, serum MDA, IFN- γ ve TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu, GSH seviyesi ve CAT enzim aktivitesinin düşük olduğu tespit edildi. Enfekte atta biyokimyasal parametrelerden, kreatinin, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, kolesterol, fosfat, klor, sodyum seviyeleri ile AST ve ALP enzim aktivitelerinin sağlıklı hayvanlar da tespit edilen aralıktan yüksek, trigliserid, çinko ve manganez seviyelerinin sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan düşük, ancak atlarda bildirilen fizyolojik sınırlar arasında olduğu tespit edildi. Enfekte atta, sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan ve fizyolojik sınırlardan, GGT enzim aktivitesinin ve demir seviyesinin yüksek, kalsiyum, glukoz ve bakır seviyelerinin düşük olduğu belirlendi. Üre, magnezyum, fosfat ve potasyum seviyelerinin sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralık ve fizyolojik sınırlar içinde olduğu bulundu. Elde edilen sonuçlar, *B. caballi*'nin atlarda oksidatif hasara ve bazı serum biyokimyasal parametrelerde değişikliklere neden olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Babesia caballi*, oksidatif stres, sitokin, biyokimyasal parametre.

1. Giriş

Atların bakteriyel, viral ve paraziter hastalıklarla enfekte olması ciddi performans kayıplarına ve hatta ölümlere neden olmaktadır. Bunlar arasında paraziter hastalıklar önemli yer tutmaktadır. Dünya'nın her yerinde atlarda yaygın görülen ve ciddi problemler oluşturan at piroplasmosisi bu hastalıkların başında gelmektedir (28). *Equine piroplasmosis (EP)* kenelerin naklettiği protozoal parazit olan *Babesia* ve *Theileria* soyları tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. At piroplasma etkenleri *Theileria equi* ve *B. caballi*' dir. Perakut, akut, kronik ve subklinik seyir gösteren *equine piroplasmosis*'de klinik belirtiler tür, vektör, ırk, yaş ve immün duruma göre değişmekle birlikte, *B. caballi* ile ilgili akut enfeksiyonlarda genellikle yüksek ateş, anemi, hemoglobüri, sarılık gibi semptomlar görülmektedir (1). Atlarda *Theileria equi* (33), *Babesia caballi* (17), *Trypanosoma vivax* (7), *Toxoplasma gondii* (11) ve *Neospora spp* (8) gibi çeşitli enfeksiyonların patogenezinde reaktif oksijen radikallerinin (ROS) rol oynadığı bildirilmiştir. ROS hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak, malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına yol açar (10).

Hücre içi enzimatik olan (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz vb) ve olmayan (glutatyon ve vitaminler) antioksidanlar, genellikle ROS ve lipid peroksidasyon oluşumunu iyileştiren, ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir. MDA ve antioksidan aktivite ve/veya düzeyinin nin belirlenmesi, hücre zarında gerçekleşen lipid peroksidasyonun derecesi hakkında önemli bilgi verir (16). Sitokinler, İmmün/inflamatuvar yanıtı katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen moleküllerdir. Artan IFN- γ , TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimi, enfeksiyon seyrine önemli katkı sağlar ve protozoan parazitlere karşı spesifik bağışıklık tepkilerini düzenler (7).

Veteriner hekimlikte klinik bulguları tamamlayan ve destekleyerek güçlendiren kanın biyokimyasal analizinin yapılması, hayvanların beslenme durumları, patolojik doku hasarları ve subklinik hastalıkları hakkında fikir edinilmesinde oldukça önemlidir. Hastalıkların özellikle kan serumundaki biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerinin tespiti, hastalığın erken tanısı, etiyojisi, patogenezi, uygulanan tedavinin etkinliği ve hastalığın prognozu hakkında hekime önemli bilgi verir (20).

Bu çalışmada, *B. caballi*'nin neden olduğu *equine piroplasmosisin* serum oksidatif stres markırları, sitokin ve bazı biyokimyasal parametre üzerindeki etkisi ortaya konuldu.



2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada kullanılan at kan örneği daha önce Akkoyun ve Oguz, (2) tarafından cELISA testi ile *B. caballi* antikorları yönünden pozitif olarak doğrulanmıştır. Alınan kan örneğinden elde edilen serumda, malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeylerine (24,27) ve katalaz (CAT) enzim aktivitesi (14) spektrofotometrede, *tümör nekroz faktör-alfa* IFN- γ (Equine, ELISA Kit, catalogue No: 201-03-0117) ve *interferon-gamma* (TNF- α) (Equine, ELISA Kit, catalogue No: 201-03-0015) analizi ticari kit kullanılarak ELISA cihazında, biyokimyasal parametrelerin analizi ticari kit kullanılarak otoanalizörde ve makro ve mikro mineral analizi atomik absorpsiyon spektrofotometresinde gerçekleştirildi.

3. Bulgular

Tablo 1: Sağlıklı atlarda ve *B. caballi* ile enfekte olmuş atlarda oksidatif stres belirteci ve sitokin seviyeleri

Parametre	Enfekte At	Sağlıklı Atlar (n=7)
		Range
MDA (nmol/ml)	7.54	4.98-5.60
GSH (nmol/ml)	4.98	5.49-6.47
CAT (ku/L)	45.31	59.32-60.20
IFN- γ (pg/ml)	11.04	3.11-4.28
TNF- α (pg/ml)	10.58	3.93-5.62

MDA: Malondialdehit, GSH: Glutatyon, CAT : Katalaz, IFN- γ : Interferon gama , TNF- α : *Tümör nekroz faktörü-alfa*

Tablo 1 incelendiğinde, enfekte olmayan atlarda ölçülen aralık (minimum-maksimum) ile karşılaştırıldığında, *B. caballi* ile enfekte olan atta, serum MDA, IFN- γ ve TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu, GSH seviyesi ve CAT enzim aktivitesinin düşük olduğu tespit edildi. Literatürde bu parametreler ile ilgili veri bulunamadığı için, sonuçlar referans değerlerle karşılaştırılmadı.

Tablo 2: Sağlıklı atlar ve *B. caballi* ile enfekte olmuş atlardaki bazı biyokimyasal parametre seviyeleri

Parametre	Enfekte At (n=1)	Sağlıklı Atlar (n=7)	Referanslar (3,22)
		Range	
Kreatinin (mg/dl)	0.98	0.80-0.90	1.2-1.9
Üre (mg/dl)	41.03	41.01-41.05	21.4-51.4
Total protein(g/L)	72.3	67.03-68.0	60-73
Albumin (g/L)	34.4	30.0-33.5	25-37
Globulin (g/L)	44.0	38.1-38.5	35-48
AST(U/L)	268.0	260.0-263.0	226-336
ALP (U/L)	199.2	140.0-141.5	143-395
GGT(U/L)	11.8	9.10-11.0	12.0
Total bilirubin (mg/dl)	1.19	0.25-0.27	0-2
Trigliserid (mg/dl)	22.83	24.0-27.55	<50
Kolesterol (mg/dl)	78.50	69-71	75-150
Glukoz (mg/dl)	75.8	83-94	75-115
Demir (μ g/dL)	148.5	113-114	80-140
Kalsiyum (mmol/L)	0.98	1.54-1.82	2.6-3.3



Fosfat (mg/dl)	3.52	2.9-3.3	2.7-4.5
Magnezyum (mg/dl)	2.33	2.13-2.41	2.2-2.8
Potasyum (mmol/l)	4.69	4.5-5.1	2.4-4.7
Klor (mmol/l)	100.71	97-98	99-109
Sodyum (mmol/L)	141.14	128-131	132-146
Bakır (µmol/L)	14.89	17.24-19.02	19-21
Çinko (µmol/L)	3.8	5.4-7.8	1.2-8.9
Manganez (µmol/L)	0.5	0.7-1.2	0.55-2.2

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, GGT: Gama glutamil transferaz

Tablo 2 incelendiğinde, sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan, enfekte ata kreatinin, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, kolesterol, fosfat, klor, sodyum seviyeleri ile AST, GGT ve ALP enzim aktivitelerinin yüksek, trigliserid, glukoz, çinko ve manganez seviyelerinin sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan düşük, ancak atlarda bildirilen fizyolojik sınırlar arasında oldukları tespit edildi. Enfekte ata, sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan ve fizyolojik sınırlardan, demir seviyesinin yüksek, kalsiyum ve bakır seviyelerinin düşük oldukları belirlendi. Üre, magnezyum, ve potasyum seviyelerinin sağlıklı hayvanlar da tespit edilen aralık ve fizyolojik sınırlar içinde oldukları bulundu.

4. Tartışma ve Sonuç

Parazitlerin farklı türleri ile enfekte olmuş konakçı hücrelerinde ROS artarak, hücre ve doku hasarına neden olur. ROS hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak, MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar (10). Bu çalışmada, *B. caballi* enfeksiyonunda serum MDA seviyesinin arttığı tespit edildi. Bu artış oksidatif stresin ve eritrosit hasarının bir göstergesi olabilir. Bu sonuç, *T. equi* ve *B. caballi* enfeksiyonlarında MDA konsantrasyonunun yükseldiğini bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumludur (10,25,33). Paraziter enfeksiyonlar, konakçı savunmasında önemli rol oynayan inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, çeşitli oksidan üreten enzimleri indükler ve aktive eder. Inflamatuvar hücrelerde bu enzimlerin indüksiyonu ve aktivasyonu, TNF- α , IL1, IL-6 içine alan birçok proinflamatuvar sitokin tarafından düzenlenir. Sunulan çalışmada, *B. caballi*'nin neden olduğu piroplazmosis enfeksiyonunda serum IFN- γ ve *TNF- α* üretiminin olduğu bulunmuştur. Bu sonuç Hanafusa ve ark., (17) bulgularını desteklemektedir. ROS birikmeye başladığında, hücreler çeşitli antioksidan sistemleri kullanarak bir savunma mekanizması oluşturur. Peroksitler için asıl detoksifiye sistemi CAT ve GSH'dur. GSH ve CAT kaybı, hücresel antioksidan savunmasını zayıflatabilir ve ROS'un birikmesine neden olabilir (4). Sunulan çalışmada, GSH seviyesinin ve CAT enzim aktivitesinin enfekte ata düşük olduğu bulundu. Bu sonuç, *T. equi* ve *B. caballi* enfeksiyonunda GSH konsantrasyonunun (10), *T. equi* enfeksiyonunda CAT enzim aktivitesinin (25) azaldığını ve bu parazit türlerinin konağın antioksidan rezervinin kayda değer bir şekilde tükenmesine yol açtığını bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Piroplazmosisli equidelerde karaciğerin hem fonksiyonel hem de morfolojik olarak çeşitli oranlarda etkilendiği bildirimine (23) uygun olarak, bu çalışmada babesiosisli ata karaciğer için spesifik olan AST, GGT ve ALP enzim aktivitelerinin, fizyolojik sınırlar içerisinde kalmak koşuluyla, sağlıklı atlar için tespit edilen aralıktan yüksek olduğu saptandı. Bu enzimlerin enfekte ata daha yüksek bulunması, anemiye bağlı olarak gelişen hipoksi sonucu, atın karaciğerinin değişik oranlarda etkilendiğini göstermekle birlikte, bu parametrelerdeki artışların fizyolojik sınırlarda olması ve serum total protein, albumin, globulin, trigliserit, kolesterol ve glikoz değerlerindeki sağlıklı hayvanlara göre artış ve/veya azalışların fizyolojik sınırlarda bulunması, hasta atın karaciğerinin hastalıktan çok fazla etkilenmediğine işaret edebilir. *Bizim bulgularımızı destekleyecek şekilde equine piroplazmosiste AST, ALT, GGT ve ALP (5,15,34) enzim aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir.* Heerden (18) tarafından equine babesiosiste (piroplazmosis) CK ve AST enzim aktivitelerinde zayıf bir artış olduğu, ALP, GGT ve ALT enzim aktivitelerinin normal sınırlarda olduğu rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak çoğunlukla kanda üre, kreatinin, BUN ve ürik asit düzeyleri ölçülmektedir (6). Çalışmamızda enfekte atlarda serum üre (33) ve kreatinin (19,30) seviyelerinde önemli değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda kreatinin (15,32) ve üre (5) seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur.

Sunulan çalışmada *B. caballi* enfeksiyonunda hiperbilirubineminin geliştiği tespit edildi (15,18,19,26,33,34). Bu artıştan eritrositlerin hemolizi sorumlu olabilir. Bununla birlikte *piroplazmosis enfeksiyonunda* total bilirubin seviyesinin değişmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (13,32).

İz elementler (Cu, Zn, Mn ve Se) serbest radikallerin yol açtığı hasarlara karşı koyan antioksidan sistemler için gereklidir. Bu elementlerin çeşitli nedenlerle alımı ya da atılımında gelişen dengesizlikler, enzim aktivitelerini baskılayarak, hücre ve dokuları radikal hasara karşı korumasız bırakabilir (12). Bu çalışmada, enfekte ata sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan, çinko ve mangan seviyelerinin düşük, ancak fizyolojik sınırlarda olduğu, bakır seviyesindeki azalmanın ise fizyolojik sınırların altında olduğu tespit edildi. İz element seviyelerindeki bu azalmalar konakçı eritrositinde parazitim varlığına karşı oluşan oksidatif stresin oluşması için koşullar sağlamış olabilir. Yapılan çalışmalarda piroplazmosisli atlarda çinko seviyesinin azaldığı, bakır seviyesinin arttığı (9), *T. equi* ile enfekte atlarda ise çinko ve bakır seviyelerinin her ikisinin de azaldığı (33) ve piroplazmosisli atlarda bakır seviyesinin değişmediği, mangan seviyesinin arttığı (21) bulunmuştur. Enfekte ata demir seviyesinin, sağlıklı hayvanlar da ölçülen aralıktan ve fizyolojik sınırlardan yüksek olduğu tespit edildi. Yüksek serum demir konsantrasyonu babesiosisle bağlı ekstravasküler hemolitik



anemiye bağlı olabilir (31). Bizim sonucumuzdan farklı olarak, *yapılan çalışmalarda theileriosisde* demir seviyesinin değişmediği (21,33) veya azaldığı (29,30,34) tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, enfekte atta sodyum, fosfat ve klor seviyelerinin sağlıklı hayvanlarda tespit edilen aralıktan yüksek, fakat fizyolojik sınırlar arasında olması (30,33), kalsiyum seviyesinin ise sağlıklı hayvanlarda ölçülen aralıktan ve fizyolojik sınırlardan düşük olması (33) *T. annulata* ile enfekte atlarda verilen sonuçlar ile uyumludur. Magnezyum ve potasyum seviyelerinin sağlıklı hayvanlarda ölçülen aralık ve fizyolojik sınırlar arasında olduğu belirlendi. Sonuçlarımızın tersine, Heerden (18) tarafından serum sodyum, fosfat ve potasyum seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Serum mineral seviyesindeki bu farklılıklar parazitin türü, hayvanın türü, ırkı ve yaşı, beslenme farklılığı, diyet emilimi gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Elde edilen sonuçlar, *B. caballi*'nin atta oksidatif hasara neden olduğunu ve bazı serum biyokimyasal parametrelerde değişikliklere neden olduğunu göstermektedir.

5. Kaynaklar

- [1] Abutarbush SM, Alqawasmeh DM, Mukbel RM, Al-Majali AM. Equine babesiosis: Seroprevalence, risk factors and comparison of different diagnostic methods in Jordan. *Transbound Emerg Dis*. 59(1): 72–78, 2012.
- [2] Akkoyun Z, Oğuz B. Seroprevalance of *Theileria equi* and *Babesia caballi* in Horses of Mus Province, Turkey. *AJVS*. 60(1): 22-29, 2019.
- [3] Altıntaş A, Fidancı UR. Evcil hayvanlarda ve insanlarda kanın biyokimyasal normal değerleri. *Ankara Univ Vet Fak Derg*. 40: 173-186, 1993.
- [4] Asri RS, Dalir-Naghadeh B. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Vet Parasitol* 142: 179–186, 2006.
- [5] Camacho AT, Guitian FJ, Pallas E, Gestal JJ, Olmeda AS, Habela MA, Spielman A. *Theileria (Babesia) equi* and *Babesia caballi* infections in horses in Galicia, Spain. *Trop Anim Health Prod*. 37(4): 293-302, 2005.
- [6] Comba B, Çınar A, Comba A, Gencer YG. Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Univ Vet Fak Derg*. 63: 229-233, 2016.
- [7] [Da Silva AS](#), [Duarte MMMF](#), [Moresco RN](#), [Stefani LM](#), [Monteiro SG](#). **Increased Inflammatory Mediators in Horses Naturally Infected with *Trypanosoma vivax*. A Preliminary Study.** *J Equine Vet Sci*. 33(10): 827-830, 2013.
- [8] Da Silva AS, Radavelli WM, Moura AB, Duarte MMMF, Stefani LM. Horses seropositive for *Neospora* spp.: immunoglobulins, cytokines, and C-Reactive protein levels. *J Equine Vet Sci*. 34: 1240-1243, 2014.
- [9] Dede S, Deger Y, Deger S, Tanrıtanır P. Plasma levels of zinc, copper, copper/zinc ratio, and activity of carbonic anhydrase in equine piroplasmiasis. *Biol Trace Elem Res*. 125: 41-45, 2008.
- [10] Deger S, Deger Y, Bıcek K, Özdal N, Gul A. Status of lipid peroxidation, antioxidant and oxidation products of nitric oxide in equine babesiosis: status of antioxidant and oxidant in equine babesiosis. *J Equine Vet Sci*. 29: 743–747, 2009.
- [11] Do Carmo GM, Da Silva AS, Klauck V, Pazinato R, Moura AB, Duarte T, Duarte MMMF, Bochi GV, Moresco RN, Stefan L.M. Immunological response and markers of cell damage in seropositive horses for *Toxoplasma gondii*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 38, 9-13, 2015.
- [12] Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*. 85: 57–74, 2001.
- [13] Garba UM, Sackey AKB, Agbede RIS, Tekdek LB, Bisalla M. Plasma total protein, serum calcium and inorganic phosphate levels in Nigerian horses with natural piroplasmiasis. *J Phys Pharm Adv*. 2: 117-121, 2012.
- [14] Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 196: 143-152, 1991.
- [15] Hailat NQ, Lafi SQ, Al-Darraj AM, Al-Ani FK. Equine babesiosis associated with strenuous exercise: Clinical and pathological studies in Jordan. *Vet Parasitol*. 69: 1–8, 1997.
- [16] Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation Its Mechanism, Measurement, and Significance. *Am J Clin Nutr*. 57(5): 715-725, 1993.
- [17] [Hanafusa Y](#), [Cho KO](#), [Kanemaru T](#), [Wada R](#), [Sugimoto C](#), [Onuma M](#). Pathogenesis of *Babesia caballi* infection in experimental horses. *J Vet Med Sci*. 60(10): 1127-1132, 1998.
- [18] Heerden JV. Equine babesiosis in South Africa: a report of two cases. *Equine Vet Educ*. 8: 3-5, 1996.
- [19] Ibrahim AK, Gamil IS, Abd-El baky AA, Hussein MM, Tohamy AA. Comparative molecular and conventional detection methods of *Babesia equi* in Egyptian equine. *Global Veterinaria* 7 (2): 201-210, 2011.
- [20] Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. *Klinik Biyokimya*, Medisan Yayınları, Ankara, 2000.
- [21] Koehemsi L, Ateş Alkan F, Morganti G, Barutçu B Ü, Or EM. Evaluation of trace elements in equine piroplasmiasis. *Med Weter*. 75 (8): 510-512, 2019.



- [22] Mert N. *Veteriner Klinik Biyokimya*. [Uludağ Üniversitesi Veteriner Fak.](#), 1997
- [23] [Onyiche TE](#), [Suganuma K](#), [Igarashi I](#), [Yokoyama N](#), [Xuan X](#), [Thekiso O](#). A Review on Equine Piroplasmiasis: Epidemiology, Vector Ecology, Risk Factors, Host Immunity, Diagnosis and Control. *Int J Environ Res Public Health*. 16(10): 1736, 2019.
- [24] Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* **16**: 359–364, 1966.
- [25] Radakovic, M, Davitkov D, Borozan S, Stojanovic S, Stevanovic J, [Krstic V](#), [Stanimirovic Z](#). Oxidative stress and DNA damage in horses naturally infected with *Theileria equi*. *The Veterinary Journal* 217: 112-118, 2016.
- [26] Salib FA, Youssef RR, Rizk LG, Said SF. Epidemiology, diagnosis and therapy of *Theileria equi* infection in Giza, Egypt. *Vet World*. 6: 76-82, 2013.
- [27] Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 25: 192-205, 1968.
- [28] Sevinc F, Maden M, Kumas C, Sevinc M, Ekici OD. A comparative study on the prevalence of *Theileria equi* and *Babesia caballi* infections in horse sub-populations in Turkey. *Vet Parasitol*. 156(3-4): 173-177, 2008.
- [29] Sumbria D, Singla LD, Sharma A, Bal MS, Randhawa CS. Molecular survey in relation to risk factors and haemato-biochemical alteration in *Theileria equi* infection of equines in Punjab Province, India. *Vet Parasit Reg Stud Rep*. 8: 43-50, 2017.
- [30] Takeet MI, Adeleye AI, Adebayo OO, Akande FA. Haematology and serum biochemical alteration in stress induced equine theileriosis. A case report. *Sci World*. 4: 19-21, 2009.
- [31] Thrall MA, Weiser G, Allison R, Campbell TW. *Veterinary hematology and clinical chemistry*. 2nd ed. Iowa, USA: Wiley-Blackwell; 2012.
- [32] Vidhyalakshmi TM, Raval SK, Parikh PV, Patel PV. Biochemical alterations in Horses Infected with *Theileria equi*. *IJVSBT*. 14 (2): 30-33, 2018.
- [33] Zaeemi M, Razmi G.R, Mohammadi G.R, Abedi V, Yaghfoori S. Evaluation of serum biochemical profile in Turkoman horses and donkeys infected with *Theileria equi*. *Rev Méd Vét*. 167(11-12): 301–309, 2016.
- [34] Zobba R, Ardu M, Niccolin S, Chessa B, Manna L, Cocco R, Pargaglia MLP. Clinical and laboratory findings in equine piroplasmiasis. *J Equine Vet Sci*. 28: 301–308, 2008.



ORTODONTİK TEDAVİ NEDENİYLE OLUŞAN DİŞETİ BÜYÜMELERİNİN TEDAVİSİ

Betül Yüzbasioğlu Ertuğrul¹, Abdullah Seçkin Ertuğrul²

¹-İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti A.D. İzmir, TÜRKİYE

betulyuzbasioğlu@outlook.com

²-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D. İzmir, TÜRKİYE

ertugrulseckin@yahoo.com

Özet

Bu çalışmanın amacı ortodontik tedavi gören ve görmeyen adadolesanlarda erbium, chromium:yttrium-scandium-gallium-garnet lazer (Er,Cr:YSGG) ve geleneksel bistüri kullanarak tedavi edilen dişeti büyümelerinin iyileşme sürecinin 3 aylık takibinin değerlendirilmesidir. Dişeti büyümesine sahip 30 hasta 3 gruba ayrılıp tedavi edilmiştir. Ortodontik aparey uygulanmamış kontrol grubu mekanik diş yüzeyi temizliğinin ardından sadece geleneksel olarak bistüri yardımı ile tedavi edilmiştir. Ortodontik apareylere sahip test grubu-1 Er,Cr:YSGG lazer yardımı ile tedavi edilmiştir. Ortodontik apareylere sahip test grubu-2 ise mekanik diş yüzeyi temizliğinin ardından geleneksel bistüri yardımı ile tedavi edilmiştir. Hastalar 1., 7., 30., 60. ve 90. günlerde kontrole çağırılmıştır. Klinik periodontal parametrelerdeki gruplararası değişkenler başlangıca göre farklı zaman aralıklarında değerlendirilmiştir. Her üç grubun klinik periodontal parametrelerinde (plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama, sondlanan cep derinliği ve dişeti büyümesi indeksi) çalışma dönemi boyunca istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Başlangıca göre karşılaştırıldığında, iyileşme dönemindeki en hızlı gelişme test grubu-1'de olup, diğer gruplara göre daha olumlu düzeydedir. Er,Cr:YSGG lazer ile terapi dişeti büyümesine sahip hastaların tedavisinde etkili bir yöntemdir. Bu çalışmada, lazer terapisi uygulanan adadolesanlarda herhangi bir anestezi madde kullanılmamış olup operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında operasyona bağlı rahatsızlık veya ağrı görülmemiştir. Ortodontik apareye sahip hastalar ağız bakımlarını idame ettirmede zorluk yaşamaktadırlar bu nedenle ağız bakımı için eğitim/motivasyon amacıyla daha sık kontrollere çağırılmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Er,Cr:YSGG lazer; Ortodontik tedavi; Dişeti büyümesi; periodontal tedavi.

1. Giriş

Gingival büyümler, sabit ortodontik tedavi kaynaklı gözlenebilen yaygın yumuşak doku problemleridir (1,2). Gingival büyümleri, gingival hastalıkların yaygın bir özelliğidir. Gingival büyümlerin türü etiyolojik faktörlere ve patolojik değişikliklere göre sınıflandırılmaktadır. Dişeti büyümesinin genişlemesine bağlı olarak, hastalar fonksiyonel ve estetik sorunlar gözlenmektedir. Dişeti büyümesi, dişleri kaplayan doku hiperplazisine neden olabilir ve hastalarda beslenme güçlükleri gözlenebilir. Kronik dişeti iltihabı, dişeti büyümesinin artmasına neden olabilir. Dişeti büyümesi olan hastalarda kötü oral hijyen de eklenince periodontal dokularda geri dönüşümsüz dişeti hastalıkları gözlenebilir. Dişeti büyümesi, hastanın fonksiyon kaybına neden olmakla kalmayıp, aynı zamanda estetik problemler de yaratabilir. Dişeti büyümesi olan hastalarda, cerrahi teknikler ile dişeti büyümesi tedavi edilebilir (8-11). Ortodontik tedavi ile dişlerdeki maloklüzyonları tedavi edilebilir. Böylece hastalar daha iyi periodontal doku uyumu sağlanabilir. Ortodontik tedavi gören hastalarda mikrobiyal dental plak birikmesinden kaynaklanan periodontal problemler gözlenebilir. Birçok yazar ortodontik tedavinin periodontal sağlık üzerindeki etkisini araştırmıştır ve ortodontik tedavi ile periodontal tedavinin birlikte devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır (3-5,18).

Dental plak birikimi, ortodontik braketler ve bantlar veya aşırı konturlu restorasyonlar gibi birçok faktörden kaynaklanabilir (13-17) Ortodontik tedaviye ek kötü oral hijyen, dişeti iltihabına ve periodontitise neden olabilir (6). Klinik olarak periodontal hastalıklar dişetinde kızarıklık, şişlik ve kanama artışı ile karakterizedir. Bu klinik bulgular, ortodontik tedavi sırasında ve sonrasında mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ile ve iyi ağız hijyeni ile azalabilir. Faz 1 periodontal tedavinin yararlı olmadığı durumlarda, dişeti ameliyatı prosedürlerini uygulamalıdır (12). Ortodontik tedavi gören hastalarda iltihaplı diş eti büyümleri çoğunlukla tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra interdental papilladan başlayarak lokalize veya generalize dişeti büyümesi ile karakterize olabilir (17-20,21) Birçok yazar oral yumuşak doku cerrahisinde farklı lazerlerin kullanılabilirliğini göstermiştir (3-7) Periodontal dokularda lazer tedavisinin, geleneksel bistüri kullanımıyla karşılaştırıldığında avantajları; kansız bir cerrahi alan, postoperatif daha az ağrı ve daha az şişlik gözlenmesidir. Son birkaç yılda, erbiyum, krom: itrium-scandium-galyum-garnet lazer (Er, Cr: YSGG), gingivektomide, gingivoplastiler ve sert doku cerrahisi prosedürlerinde başarıyla kullanılmıştır (22).

Çalışmamızın hipotezi, konvansiyonel gingivektomi bıçakları (bistüri veya orban / kirkland) yerine Er,Cr:YSGG lazer kullanmanın, gingival hiperplaziyi daha konforlu iyileşme sağlayarak elimine edilmesidir. Çalışmamızın amacı, ortodontik tedavi kaynaklı dişeti büyümlerinin tedavisinde kullanılan Er, Cr: YSGG lazer ile gingivektomi bıçaklarının etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamıza toplam 30 hasta dahil edildi. Dişeti büyümesi olan 30 hasta 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sabit ortodontik tedavi görmeyen ama dişeti büyümesi gözlenen hastalara geleneksel bistüri ile mekanik olarak tedavi edildi. Test grubu-1 sabit ortodontik tedavi gören hastalar Er, Cr: YSGG lazer kullanılarak tedavi edildi. Test grubu-2 sabit ortodontik tedavi gören hastalar geleneksel



bisturi kullanılarak tedavi edildi. Katılımcı hastalar, ön dişlerin labiyal tarafında dişeti büyümesi sergileyen, sigara içmeyen 12-18 yaşları arasında olan hastalardan seçildi.

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYU-10092012-44) İnsan Etik Araştırma Komitesi'nin onayı alındıktan sonra, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti ve Periodontoloji Anabilim Dallarında gerçekleştirildi. Hastalara ilk olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alınmıştır. Araştırma, İnsan Denekleri İçeren Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler Hakkında Helsinki Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi.

Tüm hastalara başlangıç periodontal tedavisi uygulandı. Periodontal indeksler alındı. Ağız hijyeni üzerine eğitimlerin tamamlanması 30 gün sürdü.

İlk tedavinin tamamlanmasından sonra, hastalara yeniden değerlendirildi. Bu değerlendirmede, ilk tedaviye yanıtı belirlemek için periodontal indeksler tekrarlandı.

Test grubu-1, Er Cr: YSGG lazer 2.78 µm dalga boyunda uygulandı (Waterlase MD, Biolase Technology, Inc., Irvine, CA, ABD). Test grubu-2, steril cerrahi bisturi bıçağı no: 15 (Lister, Hindistan), orban ve kirkland bıçakları (Hu-Friedy, Chicago, IL) tarafından geleneksel olarak uygulandı. Aşırı fibröz diş etinin rezeksiyonundan sonra, hemostaz tamponlama ile kontrol edildi. Ağrı kontrolü yapıldı. Kontrol grubu, sabit ortodontik tedavi yapılmayan hastalara konvansiyonel gingivektomi-gingivoplasti prosedürleri uygulandı. Klinik periodontal parametreler, değişkenliği en aza indirmek için aynı periodontist tarafından değerlendirildi. Plak İndeksi (PI), 23 Dişeti İndeksi (GI), BOP, sondalama ceb derinliği (SCD) Gingival Büyüme Endeksi (GOI) kaydedildi (23-26). Bunlar başlangıçta ve 1., 7., 30., 60., 90. günlerde değerlendirildi.

Veriler, SPSS Statistics yazılımı, versiyon 19.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Periodontal parametrelerdeki zaman içindeki değişiklikler, tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Grup içi karşılaştırmalar 1., 7., 30., 60., 90. günde, başlangıç değerlendirmeleri eşleştirilmiş t-testi kullanılarak yapıldı. Periodontal parametrelerdeki temel seviyeye göre değişim düzeyinin gruplar arası karşılaştırmaları her sınavda Student t-testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak ayarlandı.

3. Sonuçlar

Katılan 30 hastanın (18 kadın, 12 erkek) yaş ortalaması 13.08 ± 4.2 olarak belirlendi. Yaş verileri 3 grup arasında analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P < 0.05$). Klinik periodontal indeksler değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile test grubu-1 arasındaki PI artışı, 1. günde, ameliyat sonrası önemsiz iken, kontrol grubu ile test grubu-1 arasındaki PI parametrelerinin azalması, 7. günde anlamlıydı ($P < 0.05$). Test grubu-1'deki GI seviyelerinin artışı kontrol grubundan ve test-2'den 1. günde anlamlı derecede düşüktü. 7. günde en hızlı iyileşme test grubunda-1 bulundu, bu iyileşme kontrol grubunda farklı değildi, ancak test grubunda-2 ile anlamlı bulundu. Test grubu-2'de özellikle ilk haftada GI düzeylerinde yavaş bir iyileşme görüldü. İlk ayın sonunda gruplar arasında yaklaşık değerler gösterildi. 2 ve 3 ay sonra kontrol grubunda en düşük GI seviyeleri belirlendi, ancak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Test grubu-1'deki BOP seviyeleri ameliyat sonrası gün-1 yarı yarıya azalırken, kontrol grubu ve test grubu-2 her biri %100 olarak belirlendi. 7. günde, BOP seviyelerinin hemen hemen tamamen azaldığı, kontrol grubunda BOP düzeylerinin yüksek düzeyde olduğu ve test grubunda-2 ise, test grubunda-2'de 7. günde daha az olduğu tespit edildi. 30. günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi dönemlerinde gruplar arasında GPD parametrelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Genel olarak, dişeti aşırı büyüme seviyeleri ortodontik aletleri olan hastalarda (test grupları-1, -2) kontrol grubundan daha yüksekti. GOI'deki azalma seviyeleri test grubu-1'de anlamlı ve oldukça yüksekti. Ancak GOI seviyeleri her grupta 30. günde benzer seviyeye döndü. Gün sonunda kontrol grubundaki 90 GOI düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p > 0.05$).

4. Tartışma

Son yıllarda dental lazer kullanımında bir artış vardır. Klinik sonuçlar hastalar ve diş hekimleri için oldukça öngörülebilir ve tatmin edicidir. Ortodontik tedavi gören hastalarda, sıklıkla, dişeti büyümeleri gözlenmektedir. Eğer diş etinde bir hiperplazi varsa, cerrahi yaklaşım genellikle kullanılabilir. Gingival hipertrofi, dokudaki hücrelerin boyutunda bir artış olduğunu gösterir. Ödem, dişeti hipertrofisinde ayırıcı noktadır (27). Dental lazer, hiperplastik dişeti ekzisyonu için mükemmel bir seçimdir. Dental lazerler daha az rahatsızlığa neden olur ve genç hastalar ve ebeveynleri tarafından iyi kabul görür. Bununla birlikte, lazerler dişeti büyümesi sırasında psikolojik travmayı azaltabilir (28).

Literatürde Er, Cr: YSGG lazer sistemi ile tedavi edilen ortodontik hastalarla ilgili bir araştırma bulunamamıştır. Er, Cr: YSGG lazer dışında Convissar ve ark. dişeti büyümesinde iki farklı lazer kullanmıştır. Çalışmalarında Nd: YAG lazer ve CO2 lazer sistemlerini kullanmışlardır. Sonuçlar neredeyse sonuçlarımızla benzerdir. Çalışma sonuçlarında her iki lazer grubunda kontrol gruplarına göre üstün hemostaz, ameliyat sonrası daha az rahatsızlık ve üstün estetik sonuçlar belirlendiğini açıklamışlardır (28).

Aboelsaad ve Attia randomize dişeti büyümesi bulunan hastalarda kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. Otuz sekiz hasta diyet lazer sistemi ile tedavi edilmiştir. Diyet lazer kullanımının, dişeti aşırı büyümesini hızla tedavi edebildiği ve diyet lazer dişeti iltihabının daha etkili azalttığını belirlemişlerdir (29).

Tony ve ark. ortodontik tedavi gören hastalarla randomize, kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirmişlerdir. Test grubuna diyet lazer ile gingivektomi yapılmışlardır. Kontrol grubu sadece bisturi ile cerrahi tedavi yapmışlardır. Her iki grup için başlangıç, 1 ay, 3 ay ve 6 ay boyunca beş periodontal parametre değerlendirilmesi yapılmıştır (PI, GI, BOP, PPD ve GOI). Çalışılan parametreler bizimkilerle aynıydı. Otuz hastada, lazer kullanımının ortodontik hastalarda daha hızlı ve daha yüksek dişeti sağlığında iyileşme sağlayabildiği sonucuna varmışlardır.



Bu çalışmada, yumuşak doku yara iyileşmesinin, geleneksel gingivektomi prosedürlerine kıyasla Er, Cr; YSGG lazer sisteminin kullanılmasıyla daha hızlı, daha pürüzsüz, ağrısız, kansız tedavi gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya dayanarak ortodontik tedavi kaynaklı dişeti büyümesi olan hastalarda Er, Cr: YSGG lazer rahat, güvenilir ve öngörülebilir bir yöntemdir.

5. Kaynaklar

1. Sinclair PM, Berry CW, Bennett CL, Israelson H. Changes in gingiva and gingival flora with bonding and banding. *Angle Orthod* 1987;57(12):271-8.
2. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2006;33(6):434-9.
3. Zachrisson S, Zachrisson BU. Gingival condition associated with orthodontic treatment. *Angle Orthod* 1972;42(1):26-34.
4. Trossello VR, Gianelli AA. Orthodontic treatment and periodontal status. *J Periodontol* 1979; 50(12):665-71.
5. Alstad S, Zachrisson BU. Longitudinal study of periodontal conditions associated with orthodontic treatment in adolescents. *Am J Orthod* 1979;76(3):277-86.
6. Butler J, Dowling P. Orthodontic bonded retainers. *J Ir Dent Assoc* 2005;51(1):29-32.
7. Newman M, Takei H, Carranza F. Carranza's clinical periodontology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.191-3.
8. Jones JE, Weddell JA, McKown CG. Incidence and indications for surgical management of phenytoin-induced gingival overgrowth in a cerebral palsy population. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46(5):385-90.
9. Pihlstrom B. Prevention and treatment of dilantin associated gingival enlargement. *Compend Contin Educ Dent* 1990;11(14):506-10.
10. Hall WB. Dilantin hyperplasia: A preventable lesion? *Compend Contin Educ Dent* 1990;11(14):502-505.
11. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Curr Opin Periodontol* 1997;4:59-63.
12. Caccianiga G, Albricci N, Gizdulich A, Carinci F, Denotti G, Brunelli G. The treatment of gingival hyperplasia in orthodontic patients: a comparizon of surgical lasers. *European Journal of Inflammation* 2012;10(1):75-79.
13. Naranjo AA, Trivino ML, Jaramillo A, Betancourth M, Botero JE. Changes in subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130(3):275.e17-22.
14. A-Sana A, Ghaib N. Bacterial dental plaque in orthodontic patients. *J of Baghdad College of Dentistry* 2002;15:59-62.
15. Pandis N, Vlahopoulos K, Madianos P, Eliades T. Long term periodontal status of patients with mandibular lingual fixed retention. *Eur J Orthod* 2007;29(5):471-6.
16. Gomes Sc, Varela CC, Da Veiga SL, Rosing CK, Oppermann RV. Periodontal conditions in subjects following orthodontic therapy. A preliminary study. *Eur J Orthod* 2007;29(5):477-81.
17. Ristic M, Vlahovic Svabic M, Sasic M, Zelic O. Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues in adolescents. *Orthod Craniofac Res* 2007;10(4):187-95.
18. Kloehn JS, Pfeifer JS. The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *Angle Orthod* 1974;44(2):127-34.
19. Alfuriji S, Alhazmi N, Alhamlan N, Al-Ehaideb A, Alruwaithi M, Alkatheeri N, Geevarghese A. The Effect of Orthodontic Therapy on Periodontal Health: A Review of the Literature. *Int J Dent* 2014; doi: 10.1155/2014/585048.
20. De Oliveira Guare´ R, Costa SC, Baeder F, De Souza Merli LA, Dos Santos MT. Drug-induced gingival enlargement: Biofilm control and surgical therapy with gallium–aluminum–arsenide (GaAlAs) diode laser. A 2-year follow-up. *Spec Care Dentist* 2010;30(2):46-52.
21. Adams TC, Pang PK. Lasers in aesthetic dentistry. *Dent Clin North Am* 2004;48(4):833-60.
22. Lowe RA. Clinical use of the Er,Cr:YSGG Laser for osseous crown lenthening redefining the Standard of care. *Pract Proced Aesthet Dent* 2006;18(4):52-9.
23. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22(1):121-35.
24. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-51.
25. Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodontol* 1991;18(4):257-61.
26. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;34(6):898-906.



27. [Convissar RA](#), [Diamond LB](#), [Fazekas CD](#). Laser treatment of orthodontically induced gingival hyperplasia. [Gen Dent](#). 1996;44(1):47-51.
28. Convissar RA. Principles and Practice of Laser Dentistry. St. Louis. Mosby Elsevier 2011.
29. Aboelsaad N, Attia N. Diode laser treatment of orthodontically induced gingival hyperplasia. A Randomized controlled clinical trial. European Scientific Journal 2013;9(27):107-14.



ORTODONTİK TEDAVİ UYGULANAN HASTALARDA OKSİDATİF STRES BİYOMARKIRLARININ BELİRLENMESİ

Betül Yüzbasoğlu Ertuğrul¹, İlknur Veli², Abdullah Seçkin Ertuğrul³

¹-İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti A.D. İzmir

²-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti A.D. İzmir

³-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D. İzmir

Özet

Bu çalışmanın amacı şeffaf plaklar ile ortodontik tedavi gören bireylerin ile konvansiyonel ortodontik tedavi gören bireylerin dişeti oluğu sınırlarında (DOS) TAS ve TOS seviyelerinin değişimini araştırmaktır. Çalışmaya şeffaf plaklar ile ortodontik tedavi ihtiyacı olan ve konvansiyonel ortodontik tedaviye ihtiyacı olan toplam 30 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalardan tedavi öncesinde, tedavinin sonrasındaki farklı günlerde DOS ve tükürük örnekleri alındı. Hastaların periodontal durumlarının belirlenmesi amacıyla SCD, KAK, Pİ ve Gİ'yi içeren klinik periodontal parametrelerin ölçümü yapıldı. Tükürük örneklerinin alınmasında uyarılmamış tam tükürük toplama yöntemi kullanıldı. DOS örnekleri standart periopaper'lar ile alınarak hacim belirlenmesi Periotron 8000 cihazında yapıldı. Bütün DOS ve tükürük örneklerinin biyokimyasal analizi, TAS ve TOS seviyelerinin belirlenmesinde ELİSA yöntemi kullanıldı. Şeffaf plaklar ile ortodontik tedavinin sonrasında ve konvansiyonel ortodontik tedavi sonrasında DOS' da ve tükürükte ölçülen TAS seviyesi başlangıç seviyesine göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken, DOS' da ve tükürükte TOS seviyesi tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Şeffaf plaklar ile gerçekleştirilen ortodontik diş hareketi gerek DOS' da gerekse tükürükte oksidatif doku hasarını düşündürecek bir moleküler değişikliğe neden olmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: TAS, TOS, ortodontik tedavi, tükürük, şeffaf plaklar.

1. Giriş

Ortodontik diş hareketi, dişlere uygulanan kontrollü mekanik kuvvetler ve bu kuvvetlere dokuların verdiği biyolojik sonuçlar ile gerçekleşir. Ortodontik diş hareketleri, diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemik ve periodontium denilen dokulardaki değişiklikler ile gerçekleşir. Ortodontik tedavinin asıl amacı, hastanın estetik kaygılarını ortadan kaldırmak ve fonksiyon iyileştirmektir. Bu amaçla uygulanan mekanik kuvvetler periodonsiyumu yeniden şekillendirir (1, 2). Periodontal ligament (PDL), zengin hücresel içeriği ile periodontal dokuların yenilenmesinde ve onarımında çok önemlidir. PDL bu nedenle fizyolojik ve mekanik strese yanıtta önemli bir rol oynar (3, 4). Uygulanan mekanik kuvvetler karmaşık olmasına rağmen, periodontal dokularda gerilme ve basınç olmak üzere iki bölge oluştururlar (5). Sitokinlerin, enflamatuar olaylarda seviyeleri arttırdığı bilinmektedir. Literatürde, şeffaf plaklarla yapılan ortodontik diş hareketleri ile dokularda inflamasyonun neden olduğu oksidatif hasar ile ilgili çalışma yoktur. Bu nedenle, bu çalışmada, DOS kullanarak şeffaf plaklarla yapılan tedavide ortodontik diş hareketinin neden olduğu periodontal doku yıkımını içeren yeniden şekillenme işlemi sırasında oluşabilecek oksidatif hasarı belirlemek amacıyla TAS ve TOS seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, şeffaf plaklı ortodontik tedavide işlem öncesi ve sırasında DOS'ta periodontal parametreler ve TAS ve TOS seviyeleri incelendi.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran, yaşları 13 ile 20 arasında değişen 14 bayan, 16 erkek toplam 30 hasta üzerinde yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen tüm hastalara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildikten sonra katılım için yazılı olarak aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince, aralıklarla oral hijyen eğitimi verildi. Hastalarda ortodontik tedavi öncesinde, ortodontik tedavi sonrası birinci hafta, ikinci hafta ve birinci ayda klinik periodontal parametreler ölçüldü. Ayrıca hastalarda ortodontik tedavi öncesinde, ortodontik tedavi sonrası birinci hafta, ikinci hafta ve birinci ayda ve DOS ve tükürük örnekleri alındı. Tedavi öncesi ilk ölçümlerin yapılmasını takiben bir gruba şeffaf plaklar ile ortodontik tedavi yapıldı. Diğer gruba konvansiyonel ortodontik sabit tedavi yapıldı.

Klinik Periodontal Değerlendirme Araştırmaya katılan tüm hastaların öncelikle klinik muayeneleri yapıldı. Bu kapsamda her hastanın periodontal durumunun değerlendirilmesi amacıyla Silness ve Loe'nin Plak İndeksi (Pİ), Loe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ) kullanıldı ve sondlamada cep derinliği (SCD) ile klinik ataşman kaybı (KAK) kaydedildi.

DOS örneklerinde TAS ve TOS Analizi; DIAsource IL-1β- EASIA Kit (KAP 1211 DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue du Bosquet, 2, B-1348 Louvain-laNeuve, Belgium) kullanılarak ELİSA yöntemiyle yapıldı.

Biyokimyasal ve klinik değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov analizi ile test edildi. Plak ve Dişeti indeksi, SCD ve CAC değerleri skorlandı ve ortalama değerleri verilen formlere göre kullanıldı. Analiz sonucunda parametrik olmayan testler kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı, çünkü incelenen parametrelerin çoğu normal dağılım göstermedi. İstatistiksel olarak



anlamli parametrelerin dönemleri arasındaki farkı belirlemek için Wilcoxon Rank testi kullanıldı. Klinik parametreler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon Spearman Rank Korelasyon Analizi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Sonuçlar

Çalışmamıza dahil edilen, yaşları 16 ile 20 arasında değişen 14 erkek, 16 bayan toplam 30 hastanın yaş ortalaması 17.88 ± 1.47 yıldır. Tedavinin farklı aşamalarında tükürükte ölçülen parametreler için (TAS) dönemler arasında önemli bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). Tedavinin farklı aşamalarında tükürükte ölçülen parametreler için (TOS) dönemler arasında önemli bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($P > 0.05$). Tedavinin farklı aşamalarında DOS' ta ölçülen TAS için dönemler arasında önemli bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($P < 0.05$). Ama TOS için farklı aşamalarda farklılık olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). TAS parametresi için DOS ve tükürükte gruplar arasındaki fark incelendiğinde şeffaf plak ile ortodontik tedavi uygulanan hastalarda konvansiyonel sabit ortodontik tedavi yapılan hastalardan istatistiksel olarak daha fazla TAS seviyesi tespit edildi ($P < 0.05$). TOS ise DOS ve tükürükte şeffaf plak grubunda fazla çıkmasına rağmen istatistiksel olarak farklı çıkmamıştır ($P > 0.05$).

Sondalamada cep derinliği, plak indeksi ve gingival indeksi içeren klinik periodontal parametrelerin tedavi öncesinde, tedavi sonrası 1. haftasında, 2. haftasında ve 1. ayında belirlenen ortalama ve standart sapma değerleri tüm periodontal klinik parametrelerin tedavi öncesi ve tedavinin farklı aşamalarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar göstermediği saptanmıştır ($P > 0.05$).

4. Tartışma

Ortodontik kuvvetlerin periodontiyuma iletilmesiyle oluşan alveoler kemik ve yumuşak dokuların yeniden şekillenme süreci karmaşık biyolojik mekanizmalarla ile gerçekleşir (6). Çalışmamızda, TAS ve TOS belirteçlerinin değerlendirilmesi amacıyla DOS ve tükürük örnekleri alınmıştır. DOS, lokal hücre metabolik faaliyetleri, mevcut periodontal durumu, immün ve enflamatuar reaksiyonları yansıtan önemli bir kaynaktır (7). Periodontal dokuların sağlık durumunun belirlenmesinde, geleneksel olarak radyografiler ve periodontal klinik indeksler kullanılmaktadır. Bu radyografi ve indeksler, periodontal dokularda oluşmuş yıkımı yansıtırken, mevcut periodontal hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve ilerleyen süreçte oluşabilecek destek doku kaybının tahmininde yetersiz kalmaktadır (8). Bu klinik değerlendirmelerdeki subjektif ölçümlere bağlı yetersizlik, daha duyarlı yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur. Bu anlamda güvenilir bir yöntem olarak DOS içeriğinin değerlendirilmesinin önemi giderek artmaktadır (9). Ortodontik diş hareketleriyle ilişkili olarak DOS'da matriksmetallo proteinazlar (10), interlökinler (11) ve TNF- α gibi birçok molekül incelenebilmektedir. Ortodontik diş hareketine bağlı periodonsiyumun yeniden şekillenme sürecinde açığa çıkan bu mediatörler, periodontal dokulardan dişeti oluşuna yayıldığından, DOS analizi ortodontik kuvvetlere karşı diş ve çevre dokuların cevabının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (12). DOS içeriğinin ve hacminin belirlenmesi ve analizinde farklı uygulamalar yapılsa da, DOS'un periopaper ile toplanması ve periotron cihazı ile hacminin belirlenmesi sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (13). Tükürük de DOS gibi toplaması kolay olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir diğer tanı aracıdır (14). Sistemik ve oral hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda da tükürüğün bir tanı aracı olarak kullanılabilmesi bilinmektedir (15). Ortodontik diş hareketine bağlı olarak TAS ve TOS seviyelerindeki değişimin uzun dönemde değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır (16). Bu çalışmalarda da TAS ve TOS seviyesinin ilk 24 saatte pik yaptığı, daha sonra başlangıç seviyesine yaklaştığı bildirilmiştir. Uzun dönemi içeren bu çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda da tükürükte incelenen TAS ve TOS seviyesinde tüm ölçüm zamanlarında önemli bir farklılık gözlenmezken, DOS'ta yalnızca 6. ayda ölçülen TAS ve TOS seviyesinde başlangıca göre önemli bir artış olduğu bulunmuştur.

Ortodontik diş hareketinin erken safhalarında daha yüksek seviyede olduğunu, 24. ile 48. saatler arasında en üst seviyeye ulaştığını ve tedavi süresince tekrar başlangıç seviyesine döndüğünü bildirmişlerdir. Ortodontik tedavi gören bireylerde, NOS seviyesinin ortodontik tedavinin erken safhalarında (2. Haftada) yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların birkaç gün ile birkaç haftalık kısa dönemleri kapsadığı, çalışmamızın ise uzun dönem çalışması olduğu göz önüne alındığında, TAS ve TOS seviyesinde tedavinin ilerleyen sürecinde önemli bir farklılık gözlenmemesi açısından bulgularımız, diğer çalışmaların bulguları ile uyumlu kabul edilebilir. Reaktif oksijen türlerinin en çok zarar verdiği hücre metabolizmasından biri de lipitlerdir. Oksidan ve antioksidan dengesinin bozulmasıyla oluşan oksidatif stres lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyon sürecinin son ürünü olan TAS ve TOS, serbest radikallerin lipitlere verdiği oksidatif hasarın ölçülmesinde sıklıkla kullanılan bir parametredir (17). TAS ve TOS'un ölçümünde ise en yaygın kullanılan test, tiyobarbitürik asit reaktif substances testidir (18). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, tüberküloz gibi sistemik hastalıklarda serum TAS ve TOS seviyesinin arttığı, ayrıca periodontal hastalıklarda da tükürük seviyesinde önemli yükselme olduğu gösterilmiş ve TAS ve TOS seviyesindeki bu artışın periodontal dokulardaki yıkımın önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (19). Tükürük TAS ve TOS seviyesinin analizi periodonsiyumun genel sağlığıyla ilgili bir fikir vermesi açısından da önemlidir.

Bu sonuçlara dayanarak, şeffaf plaklar ile uygulanan ortodontik kuvvetlerin ve tedavide kullanılan materyallerin, tedavinin ilk haftası içinde dokuların lipit bileşenlerinde oksidatif hasar oluşturmadığı söylenebilir. Benzer şekilde ilerleyen haftalarda TAS ve TOS seviyesinde artma olmuştur. Ama TOS için istatistiksel fark varken TOS için istatistiksel fark çıkmamıştır. Bu durum, şeffaf plaklar ile ortodontik tedavi gören hastalarda periodontal enflamasyon gelişmediğinin de bir göstergesi kabul edilebilir.

5. Kaynaklar

1. Meikle M.C. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. European Journal of Orthodontics, 2006, 28: 221-240.
2. Davidovitch Z, Krishnan V. Role of basic biological sciences in clinical orthodontics: a case series. American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics, 2009, 135: 222-31.



3. Iwasaki LR, Haack JE, Nickel JC, Reinhardt RA, Petro TM. Human interleukin1 beta and interleukin-1 receptor antagonist secretion and velocity of tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 2001, 46: 185-94.
4. Sung-Ho Kook Y-SJ, Jeong-Chae Lee. Human Periodontal Ligament Fibroblasts Stimulate Osteoclastogenesis in Response to Compression Force Through TNFa-Mediated Activation of CD4+T Cells.. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, 112: 2891-901.
5. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *TheScientificWorldJournal*, 2011, 11: 1788-803.
6. Ülgen M. Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 3.Baskı İstanbul, 1999: 43-72.
7. Polat O, Karaman AI. Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. *Türk Ortodonti Dergisi*, 2004, 17: 140-47.
8. Masella RS, Chung PL. Thinking Beyond the Wire: Emerging biologic relationships in orthodontics and periodontology. *Seminars in Orthodontics*, 2008, 14: 290-304.
9. Huang JC, King G, Kapila S. Biological mechanisms in orthodontic tooth movement. In: Nanda R (eds). *Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics* Philedelphia, Elsevier Saunders, 2005: 17-28.
10. Baba S, Kuroda N, Arai C, Nakamura Y, Sato T. Immunocompetent cells and cytokine expression in the rat periodontal ligament at the initial stage of orthodontic tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 2011, 56: 466-73.
11. Yoshida Y, Sasaki T, Koji Yokoya1, Hiraide T, Shibasaki Y. Cellular roles in relapse processes of experimentally-moved rat molars. *Journal of Electron Microscopy*, 1999, 48: 147-57.
12. W. Eugene Roberts SH, and Jeffery A. Roberts. *Bone Modeling: Biomechanics, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspectives*. *Seminars in Orthodontics*, 2004, 10: 123-61.
13. Tripuwabhut P, Mustafa K, Brudvik P, Mustafa M. Initial responses of osteoblasts derived from human alveolar bone to various compressive forces. *European Journal of Oral Sciences*, 2012, 120: 311-19.
14. Ren Y, Maltha JC, Van't Hof MA, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM, Zhang D. Cytokine levels in crevicular fluid are less responsive to orthodontic force in adults than in juveniles. *Journal of Clinical Periodontology*, 2002, 29: 757-62.
15. Arnett TR. Update on bone cell biology. *European Journal of Orthodontics*, 1990, 12: 81-90.
16. Choe Y, Yu JY, Son YO, Park SM, Kim JG, Shi X, et al. Continuously generated H2O2 stimulates the proliferation and osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2012, 113: 1426-36.
17. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha Fde Q, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine*, 2008, 42: 330-5.
18. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European Journal of Oral Sciences*, 2007, 115: 355- 62.
19. Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong SG. Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 2009, 79: 1108-13.



ASBEST MARUZİYETİ VE KALP SAĞLIĞI

Betul Ozdemir

Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Kampüs, 51240, Niğde, Türkiye

betulozaltun@ohu.edu.tr

Özet

Asbest, doğal oluşan bir silikat minerali grubunu tanımlar. Asbestin birçok çeşidi vardır. Ülkemizdeki kırsal alanlarda bulunan asbest türü, tremolit asbesttir. Tremolit'in endüstriyel bir yönü yoktur, dünyada yasak öncesi dönemde yoğun olarak kullanılan diğer asbest türleri ise krisotil, amosit ve krosidolit'tir. Asbest doğal rengine göre de tanımlanabilir. En tehlikeli olanları mavi (krosidolit), kahverengi (amosit) ve Türkiye'deki beyaz renkli tremolittir. Ülkemizde asbest olmayıp, etki açısından asbeste benzeyen yani asbestiform bir mineral olan erionite (zeolite) Kapadokya bölgemizde bazı köylerde bulunmaktadır. Erionitede, kanserojen bir mineraldir.

Asbest, Anadolu'da çoğu yerde aktoprak olarak veya Ceren, Çaparkayı, İvriz, Çermik Toprağı gibi isimlerle adlandırılır ve köylerde sıva malzemesi olarak kullanılır. Çatılara serilir ve böylelikle evlerin ısı izolasyonu sağlanır. Asbest, endüstride 3000 civarında farklı iş kolunda kullanılabilir. Bu nedenle birçok işkolunda, mesleksi olarak maruz kalınabilir. Asbestin zararlı etkileri onu dünyanın meslek hastalıklarına bağlı ölümlerin liderlerinden biri yapar.

Yapılan sıkı düzenlemeler ve denetimler ile asbeste bağlı hastalıkları azaltsa da tam kontrol altına alamamıştır. Hastalık yelpazesi kanser ve kanser dışındaki hastalıklar olmak üzere geniştir. Asbeste bağlı akciğer hastalıkları akciğer kanseri, asbestos ve mezotelyoma olarak sıralayabiliriz.

Asbest kronik inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynar. Kardiyovasküler hastalıkların patogenizde asbestin yaptığı kronik inflamasyon mekanizması büyük rol oynamaktadır. Asbeste bağlı kalpte koroner arterlerde kalsifikasyon ve ateroskleroz, ventiküler fibrosis, ventiküler hipertrofi, perikardiyal kalınlaşma görülebilir. Ayrıca birçok çalışmada asbeste maruz kalmış, iskemik kalp hastalığı olanlarda mortalitede artış izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Asbest, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon.*

1. Giriş

Asbest doğal olarak oluşan bir silikat minerallidir, fiziksel yapısı sebebiyle ticari olarak kullanılır. Asbestin yani amyanın ticari amaçlı kullanılmasının tek sebebi yapısal özellikleridir. Bazı bölgelerde beyaz toprak olarak kullanılan çevresel etmenlere aşırı dayanıklı olan toprağın bir diğer adı da asbestir. Mineral içeriğini magnezyum silikat, kalsiyum-magnezyum silikat, demir-magnezyum silikat veya sodyum-demir silikat oluşturur. Doğada başlıca kaynağı taş küre üzerindeki mineral topluluklarının oluşturduğu kayaçlardır. Bu kayaç topluluklarının doğal süreçler (erozyonlar, volkanik patlamalar) ya da insan eliyle olan süreçler (madencilik, patlama, endüstriyel faaliyetler) nedeniyle bozulmasıyla asbest lifleri çevreye yayılır. Mineralojik özelliklerine göre asbestin "Serpantin" ve "Amfibol" olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Serpantin grubu asbest mineralleri; krizotil (beyaz asbest), lizardit ve antigorit mineralleridir. Amfibol grubu asbest mineralleri ise krokidolit (mavi asbest), ribekit amozit, tremolit (beyaz amfibol), aktinolit mineralleridir. Amfibol mineralleri, inosilikatlar grubunda bulunur. Amfibol grubunun yapısındaki mineraller ve fiziksel özelliği nedeniyle hastalık yapıcı etkisi fazladır. Yapısal olarak ısıya, aşınmaya, kimyasal maddelere dayanıklı olması nedeniyle eski çağlardan beri asbest kullanımı olduğuna dair izler bulunmaktadır. On sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllardaki sanayi devriminden sonra pek çok sanayi alanında kendine yer bulan asbest, endüstriyel kullanımına yasak getirilene kadar gemi, otomobil, inşaat sanayiinde yalıtım ve sızdırmazlık amaçlı kullanılmıştır. Asbest kırsal kesimde yalıtım, boya ve sıva olarak kullanılmaktadır. Mesleki maruziyetle asbeste bağlı mezotelyoma, asbestosis ve akciğer kanseri insidansı yüksektir ama asbeste bağlı akciğer dışı hastalıklar daha az açıklanmıştır. (1)

2. Asbeste bağlı pulmoner hastalıklar

İnhalasyon yoluyla aldığımız liflerden solunum yollarına ulaşanların bir kısmını uzaklaştırabiliriz. Uzaklaşmayan kısmı ise akciğer dokusunda birikir. Bu birikimi maruz kalınan lifin yapısı, yoğunluğu ve süresi etkiler. Bazen bu birikim bireysel farklılıklardan da etkilenir. Asbestle ilişkili hastalıklar genelde uzun süre maruziyet sonrası yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Asbestle ilişkili hastalık riski solunan asbest liflerinin miktarının artmasıyla kümülatif olarak artar. Asbestle ilişkili hastalıklar nedeniyle ölen 60-79 yaş arası kişilerin otopsi incelemelerinde kuru akciğer dokusunun 1 gramında 1 milyon asbest lifi olduğu gösterilmiştir. (2)

Asbestle ilişkili hastalıklardan en çok pulmoner hastalıklar görülmektedir. Plevral Sıvı maruziyetten sonraki ilk yılda gelişebileceği gibi 40 yıl sonra da ortaya çıkabilir. Genelde iyi seyirlidir. Akciğer zarının kalınlaşmasında ya da kötü huylu tümör gelişiminde bir rolü olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Plevral Plak asbest maruziyetinin en önemli göstergelerinden biridir. Plaklara zamanla kalsiyum çöker ve tipik olarak 30 yıldan fazla bir sürede kireçlenme gelişir. Plakların yaygınlığı ile ilişkili olarak nefes darlığı, solunum fonksiyonlarının bozulması gibi bulgulara neden olabilir. Pek çok hastada başka nedenlerle çekilen akciğer filmlerinde tesadüfen saptanır. Akciğer kanseri veya mezotelyoma gelişimi açısından bir risk oluşturup oluşturmadığı konusunda kesin kanıt bulunmamaktadır. (3) Round Atelektazi genelde bulgu vermez. Akciğer radyolojik bulguları akciğerin kötü huylu tümörü ile karıştırılabilir. Asbestosis, akciğer dokusunda yaygın hasar nedeniyle kayba neden olan kronik, ilerleyici bir hastalıktır. İlerleyen



dönemlerinde sıklıkla solunum yetmezliği ile seyrederek. Hastalığı diğer akciğer doku kaybı ile giden hastalıklardan ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, maruziyet ile ilişkili diğer hastalıklarda olduğu gibi, asbestozis tanısında da en önemli basamak, kişinin asbeste çevresel ya da mesleki olarak maruziyetinin gösterilmesidir. Radyolojik bulgulara eşlik eden asbest maruziyeti öyküsü tanı koydurucudur. Akciğer dokusundan alınan örneklerde asbest liflerinin gösterilmesi ile tanı patolojik olarak kanıtlanmış olur. Mezotelyoma plevra ile periton zarının kötü huylu tümörüdür. Asbest bu hastalığın tek nedenidir. Asbeste maruz kaldıktan 20-50 yıl gibi uzun bir süre sonra bu kanser ortaya çıkar. Ülkemizde mezotelyomanın büyük bir bölümü çevresel asbest maruziyeti nedeniyle dir. Türkiye’de Mezotelyoma Sürveyansı ve Asbest Kontrolü Stratejik Planı çerçevesinde 2008-2012 yılları arasında 5617 malign mezotelyoma hastası saptanmıştır. Bu hastaların kırsal bölgede yaşayıp yaşamadıklarına göre çevresel maruziyet durumu değerlendirildiğinde, 1879 hastada bu yönde bir ilişki saptanmamıştır. Mortalitesi yüksek olan mezotelyomaya yönelik küratif tedavi yaklaşımları günümüzde de kısıtlı kalmaktadır. Akciğer kanseri Çevresel Koruma Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü 1980 yılında asbestin akciğer kanserine kesin olarak yol açtığını duyurmuştur. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC-The International Agency for Research on Cancer) sınıflamasına göre insanlar üzerinde kesin kanserojen (Grup 1) sınıfta yer alır. Tek başına asbest maruziyeti akciğer kanseri gelişimi için risk oluşturabilir fakat bu risk oranı sigaranın kanser oluşumundaki riskinden azdır. Sigara ve asbest maruziyeti birarada olduğunda ise kanser gelişimi katlanarak artmaktadır. Asbest ilişkili ya da sigara gibi bir etkenden dolayı oluşan kanserin sebebi ayrılmaz. Asbeste bağlı akciğer kanserinin, pazarın büyük kısmını karşılayan ülkelerde üretiminin halen devam ediyor olması, dolayısıyla endüstride kullanılıyor olması ve kentsel dönüşüm sürecindeki eski binaların yıkımı nedeniyle önümüzdeki yıllarda artış gösterebileceği ön görülmektedir. Günümüzde asbest ile ilişkili hastalıklarda kür sağlayan bir tedavi yaklaşımı olmadığından tek ve etkili tedavi yolu bulaşın engellenmesidir. (4)

3. Asbeste bağlı kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık yetişkinler arasında ölüm ve hastaneye yatışların en önde gelen nedenidir Hava kirliliği ve kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesinin ilişkili olduğu birçok epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. (5,6) Ancak solunmuş liflerin aterosklerozla ilgili mekanizması tam net değildir. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kronik inflamasyon rol oynar. (7) Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili risk maruz kalınan asbest türlerine ve maruziyet süresine göre değişmektedir. (8,9) Krizotil en yüksek kardiyovasküler hastalık ölüm riski nedenidir. Ayrıca bazı krizotil içeren silikat liflerinde karakteristik olarak oksidatif aktivite ve hücre toksisitesi görülmüştür. (10) Asbest tekstil işçileri arasında maden işçilerine göre daha çok kardiyovasküler hastalıklar görülmesi maruz kalınan konsantrasyonun yüksek olması ile açıklanmaktadır. (11) Asbestin yaptığı kardiyovasküler etkiler direkt ve indirekt olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Direkt etki mekanik stimülasyon ile oluşan inflamasyon sonrası oluşan fibrozistir. Yapılan çalışmalarda asbest lifleri akciğer ve gastrointestinal organlardan emilir ve lenf yolu aracılığıyla tüm organlara taşınır. Fibrozis bu absorbe olan asbest liflerinin yaptığı inflamasyon ile başlar. Asbest maruziyeti kardiyovasküler hastalıklar riskini artırabilir. Maruziyetde akciğer dokularında inhale asbest lifleri olası biyolojik mekanizmalarla toksik inatçı inflamatuvar reaksiyon yaratabilir. Bazı inflamatuvar mediatörler dolaşıma katılıp kalbe transfer olabilir. Kardiyovasküler hastalıklar ve asbest patogeneğinde kronik inflamasyon önemli rol oynar. Asbeste bağlı kalpte koroner arterlerde kalsifikasyon ve ateroskleroz, ventiküler fibrosis, ventiküler hipertrofi, perikardiyal kalınlaşma görülebilir. İndirekt etkide ise bozulmuş akciğer fonksiyonları ile hipoksi ve pulmoner arter kan basıncı yüksekliği ile mevcut iskemik kalp hastalığında mortalite artışı görülür. (12) Birçok çalışmada azalmış akciğer fonksiyonları ile iskemik kalp hastalığı ölüm oranının arttığı gösterilmiştir. (13,14)

4. Referanslar

- 1) Selikoff, I.J., Seidman, H., 1991. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967–1987. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 643, 1–14.
- 2) Cullinan P, Munoz X, Suojalehto H, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):445-55.
- 3) Järholm B, Arvidsson H, Bake B, Hillerdal G, Westrin CG. Pleural plaques — asbestos — ill health. *Eur J Respir Dis* 1986;68 suppl 145:1—59.
- 4) Yazıcıoğlu S, Öktem K, Ilcayto R, Balcı, Saylı BS. Association between malignant tumors of the lungs and pleurae and asbestosis. A retrospective study. *Chest* 1978;73:52-6.
- 5) Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. 2005. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 113:934–946.
- 6) Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. 2006. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 295:1127–1134.
- 7) Libby, P., 2006. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 83 (2), 456S–460S.
- 8) Hassing, C., et al., 2009. Particulate air pollution, coronary heart disease and individual risk assessment: a general overview. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 16 (1), 10–15.
- 9) Hoek, G., et al., 2013. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ. Health* 12 (1), 43.
- 10) Turci, F., et al., 2005. Potential toxicity of nonregulated asbestiform minerals: talc from the western Alps. Part 2: oxidant activity of the fibers. *J. Toxicol. Environ. Health A* 68 (1), 21–39.
- 11) Hughes, J.M., Weill, H., 1986. Asbestos exposure—quantitative assessment of risk. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133 (1), 5–13.



- 12) Boor, P., et al., 2009. Renal, vascular and cardiac fibrosis in rats exposed to passive smoking and industrial dust fibre amosite. *J. Cell. Mol. Med.* 13 (11-12), 4484–4491.
- 13) Beaty TH, Cohen BH, Newill CA, Menkes HA, Diamond EL, Chen CJ. Impaired pulmonary function as a risk factor for mortality. *Am Epidemiol* 1982;116:102-13.
- 14) Kannel WB, Hubert H, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: The Framingham Study. *Am Heartj* 1983;105:311-5.



TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN BİYOMEDİKAL ATIKLAR KONUSUNDAKİ BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Türkkan Öztürk Kaygusuz¹, Burkay Yakar²

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi AD

Turkkan69@hotmail.com

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD

byakar@firat.edu.tr

Özet

Amaç: Tıbbi (biyomedikal) atıklar sağlık sektöründe çalışanlar için potansiyel risk faktörü olmasının yanında uygun şekilde ayrıştırılmama ve imha edilmeme durumunda ise çevre ve halk sağlığı için önemli bir tehdit unsurudur. Hekimlerin tıbbi atık yönetimi konusunda ki bilgi, tutum ve davranışlarının tıbbi atık yönetiminin etkin bir şekilde yürütülmesinde kilit rol oynamaktadır. Araştırmamızda tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin tıbbi atıklar hakkında ki bilgi ve tutumlarının araştırılması ve verilen tıbbi atıklar ve yönetimi dersinin katılımcıların bilgi düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte ki araştırmanın evrenini 2019-2020 eğitim öğretim yılında tıp fakültesi son öğrencisi olan 90 katılımcı oluşturmuştur. Katılımcılara Temmuz-Ekim 2019 tarihleri arasında tıbbi atıklar ve yönetimi dersi öncesi ve sonrasında ders gördükleri mekanda ulaşılmıştır. Araştırma verileri katılımcıların sosyodemografik özellikleri (6 soru), bilgi düzeyleri (26 soru) ve tıbbi atıklar hakkında ki tutumlarını (9 soru) değerlendirmek için hazırlanan 41 sorudan oluşan anket formu ile ders öncesi elde edilmiştir. Katılımcıların bilgi sorularına verdikleri doğru cevap ortalaması ve tutum sorularına verilen olumlu tutum sayılarının ortalamaları hesaplandı. Doğru cevap ve olumlu tutum sayı ortalamalarının altında kalan katılımcılar yetersiz bilgi düzeyi ve yetersiz tutum düzeyi olarak kabul edildi. Tıbbi atıklar ve yönetim dersi sonrası dersin katılımcıların bilgi düzeyine etkisinin incelenilmesi için 26 sorudan oluşan bilgi soruları katılımcılara tekrar uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 90 katılımcının yaş ortalaması 24.63±1.69 yıl idi. Katılımcıların %43.3'ü (n=39) kadın, %56.7'si (n=51) erkekti. Katılımcıların ders öncesi doğru cevap sayı ortalaması 16.43 (±3.49), olumlu tutum sayı ortalaması ise 5.74 (±2.3) idi. Katılımcıların %45.6'sı (n=41) yetersiz bilgi düzeyine, %37.8'i (n=34) ise yetersiz olumlu tutum düzeyine sahipti. Daha önce tıbbi atıklar hakkında eğitim aldığı beyan edenlerin doğru cevap sayısı (p=0.03) ve olumlu tutum sayısı (p=0.04) eğitim almayan katılımcılardan yüksekti. Katılımcıların tıbbi atık bilgi düzeyi arttıkça olumlu tutum sergileme durumunun da arttığı görüldü (p=0.003). Katılımcıların ders sonrası bilgi soru anketine verdikleri doğru cevap sayısının ortalaması 22.12±1.76 idi ve ders öncesi doğru cevap sayı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.001).

Sonuç: Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin tıbbi atıklar hakkında ki bilgi ve olumlu tutum düzeylerinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Tıbbi atıklar hakkında ki bilgi düzeyi arttıkça olumlu tutum düzeyinin arttığı yönünde ki bulgumuzdan yola çıkarak tıp fakültesinde tıbbi atık ile ilgili eğitimlere önem verilmesi gerektiği düşünülmüştür. Tıbbi atık dersi sonrası katılımcıların bilgi düzeylerinin yüksek saptanması tıbbi atıklar ile ilgili ders ve eğitim programları sayesinde hem bilgi düzeyini arttırabileceğimizi dolayısı ile olumlu tutum düzeylerini yükseltebileceğimiz kanaatindeyiz. Etkin eğitim programları tıbbi atıkların hem hekimler hem de çevre sağlığı üzerinde ki olumsuz etkileri azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Tıbbi atık, bilgi düzeyi, tutum, tıp öğrencileri

1. Giriş

Biyomedikal (Tıbbi) atıklar sağlık hizmeti sunulan yerlerde tanı, tedavi, aşılama veya insan yada hayvan araştırmaları sonucu oluşan atıklar olarak tanımlanmaktadır. Hastanın tedavisi esnasında riskli sıvılarla (kan, idrar, feçes ve diğer vücut sıvıları) temas eden tüm maddeler tıbbi atık olarak değerlendirilir ¹. Tıbbi atıklar sağlık sektöründe çalışanlar için potansiyel risk faktörü olmasının yanında çevre ve halk sağlığı içinde önemli bir küresel sorundur ².

Tıbbi atıkların çevreye ve insan sağlığına zarar vermemesi kuruluşlar için hayati önem arz etmektedir ve bunun yolu da tıbbi atıkların doğru ve uygun şekilde yönetilmesiyle olur. Tıbbi atık yönetiminin etkin şekilde uygulanmasının kilit noktası atıkların doğru şekilde ayrılması, depolanması, taşınması ve bertarafını gerektirir ³. Sağlık kuruluşlarında üretilen atıkların %75-80'i evsel atık geri kalan kısmı ise kesici-delici özellikteki atıklar, kimyasal veya farmasötik atıklar ve radyolojik atıklardan oluşmaktadır. Hastane atıklarının ancak %5-10'unun enfeksiyöz atık olduğu bildirilmiştir. Tıbbi atıkların imha maliyetlerinin evsel atık imha maliyetinden 3-4 kat daha masraflı olması da tıbbi atıkların çıktığı yerde ayrılmasını ve tıbbi atık yönetimi önemli kılan bir diğer etmen olduğu bilinmektedir ⁴.

Tıbbi atıkların yönetimindeki kötü ve uygunsuz davranışların sağlık tehditlerini arttırdığı ve sağlık çalışanları başta olmak üzere genel halk sağlığı ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir ⁵. Birçok geri kalmış ülkede hala tıbbi atıkların evsel atıklara karıştırıldığı bunun da çevre ve halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturduğu bildirilmiştir. Tıbbi atık yönetiminin



uygunsuz yapıldığı koşullarda öncelikli olarak Hepatit B ve C, tifo, kolera, tuberküloz, deri ve solunum sistemi enfeksiyonları başta olmak üzere bulaşıcı hastalıkların hem sağlık çalışanları hem de halk üzerinde ciddi tehlikeler oluşturduğu bilinmektedir ⁵.

Tıbbi atıkların çevreye ve insana zararının önüne geçmek için tıbbi atık yönetimi planları oluşturulmuştur. Özellikle sağlık çalışanlarının tıbbi atık yönetimine uymasının hem kendi hem de toplum sağlığı için önem arz ettiği bilinmektedir. Ülkemizde tıbbi atıkların toplanması, taşınması ve depolanmasında en fazla görev alan temizlik personelleri arasında yapılan bir araştırmada çok fazla yanlış uygulama olduğunun, tıbbi atık yönetim planına yeterince uyum gösterilmediğinin ve hizmet içi eğitimlerle personelin tutum ve bilgi düzeyinin artırılması gerektiği vurgulanmıştır ⁶. Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise tıbbi atık yönetimi ile ilgili tutum ve olumlu davranışların yetersiz olduğu ve tıbbi atık yönetiminin bir takım işi olduğu vurgulanmıştır ⁷.

Hekimlerin diğer sağlık personelinin tıbbi atık yönetimi konusunda ki eğitimi ve denetiminde de görevi olduğu düşünüldüğünde hekimlerin tıbbi atık yönetimi konusunda ki bilgi, tutum ve davranışlarının tıbbi atık yönetiminin etkin bir şekilde yürütülmesinde daha çok önem arz ettiği düşünülmüştür. Bu bağlamda çalışmamızda geleceğin doktor adaylarının tıbbi atık yönetimi konusunda ki bilgi, tutum ve davranışlarını saptamak amaçlanmıştır.

2. Materyal ve metod

Çalışma Tasarımı: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte tasarlanan araştırmamız Temmuz-Ekim 2019 tarihleri arasında üniversitemizin tıp fakültesi son sınıf öğrencileri arasında yapılmıştır. Katılımcılar çalışmamızın dahil edilme ve dışlanma kriterleri dikkate alınarak araştırmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamız etik kurul onayı ve araştırmaya katılmaya gönüllü katılımcıların yazılı onamları alındıktan sonra başlatılmıştır. Araştırmamızın dahil edilme kriterleri; tıp fakültesi son sınıf öğrencisi olmak, çalışmanın yapıldığı tarihlerde okula devam etmek ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde okul ile ilişkisi olmayan, değişim programı kapsamında geçici süre fakültede bulunma ise araştırmamızın dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir.

Veri toplama: Araştırmamızda elde edilen veriler 3 bölüm ve toplamda 41 sorudan oluşan yapılandırılmış anket formu ile elde edilmiştir. Anket formunun ilk 6 sorusu ile katılımcıların sosyodemografik özellikleri sorgulanmıştır. Anket formunun ikinci bölümünde literatür verileri taranarak hazırlanan 9 soru ile katılımcıların tıbbi atıklar hakkında ki tutum ve farkındalıkları araştırılmıştır. Anket formunun üçüncü bölümünde ise 26 soru ile katılımcıların tıbbi atıklar hakkında ki bilgi düzeyi ölçülmüştür. Bilgi düzeyini ölçmede kullanılan 26 soru tıbbi atıklar ve yönetimi dersini anlatan öğretim üyesi tarafından dersin amaç ve öğrenim hedefleri doğrultusunda hazırlanan çoktan seçmeli sorulardan oluşmuştur. Veri toplamada kullanılan anket formu öğrencilerin tıbbi atıklar ve yönetimi dersini işledikleri sınıflara gidilerek uygulanmıştır. Anket formları ilgili ders öncesi araştırmacılar tarafından gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra öğrencilere dağılmıştır ve öğrencilerin cevaplamaları istenmiştir. Anket formunun uygulandığı esnada öğrencilerin sorularını cevaplamak için bir araştırmacı hazırda beklemiştir. İlgili dersin katılımcıların bilgi düzeyi üzerinde ki etkisinin araştırılması amacıyla anket formunun tıbbi atıklar bilgi düzeyini ölçen 26 sorudan oluşan kısmı ders sonrası katılımcılar sınıftan ayrılmadan tekrar uygulanmıştır. Katılımcıların bilgi düzeyi hem ders öncesi hem de ders sonrası şeklinde ölçülmüştür.

Verilerin değerlendirilmesi: Araştırmamızda 9 sorudan oluşan tutum soruları ve 26 sorudan oluşan ders öncesi bilgi soruları ile katılımcıların tıbbi atıklar hakkındaki bilgi ve tutum düzeyleri ölçülmüştür. Katılımcıların tutum ve bilgi sorularına verdikleri doğru cevap sayısı ortalamaları alınmıştır ve ortalama doğru cevap sayısının altında kalan katılımcılar yetersiz bilgi düzeyi ve yetersiz olumlu tutum düzeyine sahip katılımcılar olarak sınıflandırılmıştır. Ders öncesi ve ders sonrası bilgi düzeyinin karşılaştırılmasında bilgi düzeyi anketine ders öncesi verilen doğru cevap sayı ortalaması ile ders sonrası bilgi sorularına verilen doğru cevap sayı ortalaması dikkate alınmıştır.


İstatistiksel analiz: Çalışma sonucu elde ettiğimiz verilerin SPSS 22.0 programı ile hata kontrolleri, tabloları ve istatistiksel analizi yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde [n(%)] olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veri için iki grubun incelenmesinde Student t testi kullanılmıştır. İki sürekli veri arasında ki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımlı sürekli verilerin analizinde Bağımlı örneklemelerde t testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan anlamlılık değerleri tablolar içinde koyu renkle belirtilmiştir.

3. Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 90 katılımcının yaş ortalaması 24.63 ± 1.69 yıl idi. Katılımcıların %43,3’ü (n=39) kadın, %56,7’si (n=51) erkekti.



Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Özellikler (n=90)	Sayı (Ort.±St.Sapma)	(n) Yüzde (%)
Yaş	24.63±1.69	
Cinsiyet		
Kadın	39	43.3
Erkek	51	56.7
Tıbbi atık eğitimi alma durumu		
Evet	32	35.6
Hayır	58	64.4
Tıbbi atık eğitiminin kaynağı		
Ders olarak anlatıldı	16	17.8
Seminere katıldım	16	17.8
Eğitim almadım	58	64.4
Tıbbi atık nedir biliyor musunuz?		
Evet	82	91.1
Hayır	8	8.9
Tıbbi atıklar hangi renk poşette toplanır?		
Doğru	84	93.3
Yanlış	6	6.7
Evsel atıklar hangi renk poşette toplanır?		
Doğru	56	62.2
Yanlış	34	37.8
Bu amblem neyi ifade eder? 		
Doğru	41	45.6
Yanlış	49	54.4

Araştırmamızda 26 bilgi sorusunun doğru cevap ortalaması 16.43±3.49 ve 9 tutum sorusu sonucunda ise olumlu tutum sayı ortalaması ise 5.74±1.23 olarak bulundu. Katılımcıların %45.6'sının (n=41) yetersiz bilgi düzeyine, %37.8'inin (n=34) ise yetersiz tutum düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. (Tablo 2)



Tablo 2: Katılımcıların bilgi ve tutum durumları

Özellikler	Ort (±std)
Ders öncesi bilgi sorularına verilen doğru cevap ortalaması dağılımı	16.43 (±3.49)
Tutum ile ilgili sorulara olumlu tutum olarak değerlendirilen yanıtların dağılımı	5.74 (±.23)
Bilgi düzeyi	n (%)
Yetersiz	41 (45.6)
Yeterli	49 (54.4)
Tutum düzeyi	
Yetersiz	34 (37.8)
Yeterli	56 (62.2)
Bilgi ve tutum düzeyi değerlendirmesinde ortalama değerin altında kalan katılımcılar yetersiz bilgi ve tutum düzeyine sahip olarak değerlendirildi.	

Tıbbi atık eğitimi alanlar ($p=0.03$) ve tıbbi atık amblemi sorusunu doğru yanıtlayanların ($p=0.002$) tıbbi atık bilgi düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde eğitim almayanlardan yüksek saptandı. Daha önce tıbbi atık eğitimi alanlar ($p=0.04$) ile tıbbi atığın ne olduğunu bildiğini beyan edenlerin ($p<0.001$) daha fazla olumlu tutum düzeyine sahip olduğu saptandı. (Tablo 3)

Tablo 3: Tıbbi atık bilgi ve tutum düzeylerinin bazı katılımcıların bazı özellikleri ile karşılaştırılması.

Özellikler	Bilgi düzeyi doğru sayısı			Olumlu tutum sayısı	
	n	Mean(±std)	p	Mean(±std)	p
Cinsiyet					
Kadın	39	16.05(3.52)	$p=0.36$	4(0-7)	$p=0.47$
Erkek	51	16.73(3.47)		3(0-7)	
Tıbbi atık eğitim durumu					
Almış	32	17.47(3.19)	$p=0.03$	6.09(1.11)	$p=0.04$
Almamış	58	15.86(3.54)		5.55(1.25)	
Tıbbi atık bilme algısı					
Biliyorum	82	16.54(3.33)	$p=0.37$	5.87(1.15)	$p<0.001$
Bilmiyorum	8	15.38(5.04)		4.37(1.18)	
Tıbbi atık amblemini doğru bilme durumu					
Doğru bilen	41	17.66(2.98)	$p=0.002$	5.87(1.24)	$p=0.35$
Bilemeyen	49	15.41(3.58)		5.63(1.21)	

Katılımcıların bilgi sorularına verdikleri doğru cevap sayısı ile tutum sorularına verdikleri doğru cevap sayıları arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. ($p=0.003$) (Tablo 4)



Tablo 4: Eğitim öncesi bilgi anketi ile olumlu tutum sayısı arasında ki ilişki.

		Olumlu tutum sayısı	Toplam doğru sayısı
Olumlu tutum sayısı	Pearson Correlation	1	,313**
	Sig. (2-tailed)		0.003
	N	90	90
Toplam doğru sayısı	Spearman Correlation	,313**	1
	Sig. (2-tailed)	0.003	
	N	90	90

****.** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Katılımcıların ders sonrası bilgi sorularına verdikleri ortalama doğru cevap sayısı ders öncesi ortalama doğru cevap sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p < 0.001$) (Tablo 5)

Tablo 5: Katılımcıların ders öncesi ve ders sonrası bilgi soru anket doğru cevap sayı ortalamalarının karşılaştırılması.

Özellikler	n	mean	±std	p
Ders öncesi bilgi puanı	90	16.43	±3.49	
Ders sonrası bilgi puanı	90	22.12	±1.76	<i>p < 0.001</i>

4. Tartışma

Araştırmamızda tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin tıbbi atıklar hakkında ki tutum ve bilgi düzeyleri araştırılmıştır. Ülkemizde tıp fakültesi son sınıf öğrencileri arasında tıbbi atıklar ile ilgili literatür verisine rastlanmamıştır. Araştırmamızda katılımcıların %45.6'sının yetersiz bilgi düzeyine, %37.8'inin ise tutum düzeylerinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Ülkemizde bir eğitim ve araştırma hastanesi personelleri arasında yapılan araştırmada katılımcıların %31.6'sının yetersiz bilgi ve tutum düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir⁴. Bu çalışmada elde edilen veriler bizim çalışma verilerimize nazaran daha pozitif olsa da katılımcıların mesleklerini icra eden sağlık çalışanları olması tıbbi atıklar konusunda sağlık çalışanlarının yetersiz bilgi ve tutuma sahip olduğunu düşündürmüştür. Yurt dışında diş hekimliği öğrencileri arasında yapılan iki ayrı çalışmada Saini ve ark. katılımcıların %40.1'inin tıbbi atıklar hakkında yetersiz bilgi ve tutuma, Bala ve ark ise katılımcıların %60'ının tıbbi atık yönetimi konusunda yetersiz olduğunu bildirmişlerdir^{8,9}. Literatür verileri ve elde ettiğimiz veriler genel olarak sağlık çalışanlarının tıbbi atık yönetimi konusunda yeterli düzeyde bilgi ve tutuma sahip olmadıklarını düşündürmüştür.

Araştırmamızda katılımcıların %64.4'ü tıbbi atıklar konusunda eğitim almadıklarını beyan etmişlerdir. Akbolat ve ark çalışanlar arasında yaptığı araştırmada katılımcıların %30.4'ünün, yine Hasçuhadar ve ark çalışanlar üzerinde yaptığı araştırmada katılımcıların %39'unun tıbbi atıklar konusunda eğitim almadıkları bildirilmiştir^{4,10}. Araştırmamızda katılımcıların son sınıf öğrencisi olması ve aktif olarak hastanede stajyer hekim olarak çalıştıkları göz önüne alındığında sağlık çalışanlarının yeterli düzeyde tıbbi atık yönetimi eğitimi almadan çalışma hayatına atıldıkları düşünülmüştür. Tıbbi atıkların en fazla sağlık çalışanları için risk teşkil ettiği düşünüldüğünde çalışma hayatına başlamadan personelin tıbbi atık yönetimi eğitim durumunun sorgulanması ve eğitim almayan personelin gerekli eğitim programlarını tamamladıktan sonra çalışmaya başlanmasının sağlanmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Araştırmamızda daha önce eğitim aldığını beyan edenlerde ve ilgili ders sonrası yapılan değerlendirmede katılımcıların bilgi düzeylerinin eğitim almayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hasçuhadar ve ark yaptıkları araştırmada tıbbi atık eğitimi alma sayısı arttıkça tıbbi atık bilgi düzeyinin de arttığını bildirmişlerdir⁸. Tıbbi atık eğitim alma ile bilgi düzeyi arasında ki anlamlı ilişki beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Hem literatür verisi hem de elde ettiğimiz bulgular tıbbi atıklar konusunda eğitim programları düzenleyerek katılımcıların eğitim düzeylerini artırabileceğimizi düşündürmüştür.

Araştırmamızda bilgi düzeyi arttıkça tıbbi atıklar hakkında olumlu tutum sergileme davranışının da arttığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan araştırmalar elde ettiğimiz verileri desteklemekte ve bilgi düzeyi arttıkça olumlu tutumun da arttığını göstermektedir^{4,6,10}. Yurt dışında hastane çalışanları arasında yapılan bir çalışmada bilgi puanı arttıkça tutum puanının da arttığı bildirilmiştir ve elde ettiğimiz veriler desteklenmiştir¹¹.

Sonuç olarak hekim adaylarının tıbbi atıklar hakkında ki bilgi düzeyleri ve olumlu tutum düzeylerinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Son sınıf öğrencisi olan ve aktif olarak hastanede çalışan intörn hekimlerin yaklaşık yarısının tıbbi atıklar hakkında eğitim almamış olmaları tıbbi atıklar hakkında yeteri kadar farkındalığın oluşmadığını düşündürmüştür. Tıbbi atıkların zararlı etkilerinden korunmanın yolunun farkındalık ve olumlu tutum ve davranış sergilemekten geçtiği düşünüldüğünde ilk olarak hekimlerden başlayarak tüm sağlık çalışanlarının olumlu tutum ve davranış sergilemelerinin sağlanması gerekmektedir. Tıbbi atıklar



hakkında ki olumlu tutum ve davranışlarının artırılmasının yolunun eğitimden geçtiği düşünülmüştür. Bireylerin tıbbi atıklar konusunda bilgilendirilmesinin farkındalık ve olumlu tutum üzerinde pozitif etkisi olacağı kanaatindeyiz. Başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm riskli popülasyonun tıbbi atıklar ile ilgili eğitim programları ile bilinçlendirilmeleri sağlanmalıdır.

5. Kaynaklar

1. Köşe Ş. Hastane Atıkları. Yüce A, Çakır N, editorler. Hastane Enfeksiyonları. 1. baskı. Güven Kitabevi; İzmir, 2003. s.276-83.
2. Sarker MA, Harun-Or-Rashid M, Hiroswawa T, Abdul Hai MS, Siddique MR, Sakamoto J, *et al.* Evaluation of knowledge, practices, and possible barriers among healthcare providers regarding medical waste management in Dhaka, Bangladesh. *Med Sci Monit*, 20:2590-7. 2014
3. G. Stratmann, *Clinical Waste & Offensive Waste Disposal Procedure*, London: UCL, 2016, pp: 2-5.
4. Hasçuhadar M, Kaya Z, Şerbetçioğlu S, Arslan T, Altunkaya S. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi personelinin tıbbi atık konusunda bilgi düzeyi. *Turkish Medical Journal*, 1:138-144, 2007.
5. Romin H, Akkajit P. A study of knowledge, attitude and practice (KAP) of personel in clinic regarding infection waste management case study: Mueang Phuket District, Phuket. *International Journal of Environmental Science and Development.*, 9(6): 152-156, 2018.
6. Çamözü E, Kitiş Y. Hastane temizlik hizmetleri personelinin tıbbi atıkların toplanması, taşınması ve depolanması ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi. *TAF Prev Med Bull*, 10(609):631-640, 2011.
7. Shamnani G, Verma DK, Bharti SS. Knowledge, awareness, attitude and practice regarding biomedical waste management among health care workers in tertiary care setting. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 7(8):611-615, 2018
8. Saini R, Pithon MM, Singh HK, Popoff DV. Knowledge of Biomedical Waste Management among the Students of Rural Dental College, Maharashtra, India. *Int J Experiment Dent Sci*. 2:24–6, 2013.
9. Bala S, Narwal A. Awareness of Bio-Medical Waste Management Among Hospital and Dental College and Hospital Employees. A Panoramic View. *J Oral Health Comm Dent*. 7:1–7.2013.
10. Akbolat M, Işık O, Dede C, Çimen M. Sağlık Çalışanlarının Tıbbi Atık Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil Derg*, 2:131-140, 2011.
11. Mugabi B, Hattingh S, Chima SC. Assessing knowledge, attitudes, and practices of healthcare workers regarding medical waste management at a tertiary hospital in Botswana: A cross-sectional quantitative study. *Niger J Clin Pract*, 21:1627-38, 2018



(E)-N'-(2,4-DIHYDROXYBENZYLIDENE) ISONICOTINOHYDRAZIDE MONOHYDRATE: A REDETERMINATION OF ITS SYNTHESIS AND X-RAY CRYSTAL STRUCTURE

Khalid Karrouchi^{1*}, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹University of Mohammed V, Laboratory of Plant Chemistry, Organic and Bioorganic Synthesis, Rabat, Morocco

khalid.karrouchi@um5s.net.ma

²Sinop University, Department of Physics, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Ondokuz Mayıs University, Department of Physics, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

* Corresponding author

Abstract

The title compound, C₁₃H₁₁N₃O₃·H₂O, was synthesized again by our study group. In the variant isonicotinohydrazide, azomethine C = N double bond has an E configuration. The hydrazide link bridge is (C=O) - (NH) - N = (CH) almost planar. In the hydrazide connection bridge; The torsion angles C - N - N = C and C - C - N - N are 176.85 (12) and 179.44 (12)°, respectively. The titled Schiff base molecule crystallizes with cell parameters in the monoclinic space group P2₁/n: a = 8.3524 (9) Å, b = 12.7399 (10) Å, c = 12.3782 (12) Å, β = 98.891 (8)°, Z = 4, V = 1301.3 (2) Å³, R₁ = 0.0487, wR₂ = 0.1114, 1556 for the observed reflection. Intramolecular O-H...N hydrogen bond is presented in molecule. The molecule structure, intermolecular O-H...N, O-H...O, C-H...O and N-H...O hydrogen bonds and more stable stabilization with stable π...π stacking interaction [3.6986 (12) Å].

Keywords: Schiff base, Isonicotinohydrazide, 2,4-dihydroxybenzylidene, X-ray study

1. Introduction

Schiff bases of arylhydrazones derived from pyridine carboxylic acid hydrazides have attracted much attention from the chemists. The acid hydrazides R-CO-NH-NH₂ and their corresponding arylhydrazones R-CO-NH-N=CHR have remarkable biological activity and a strong tendency to form chelates with transition, lanthanide, and main group metals. Their mode of chelation with metal ions have aroused interest in the past due to possible biomimetic applications [1,2]. Hydrazones containing an active hydrogen component, when used as intermediates, can synthesize coupling products by using the azomethine -CONHN=CH- group [3,4]. It has been reported [5-7] that its hydrazones derived from condensation with aromatic aldehydes or ketones showed better antitubercular/antitumor activity. Thus, the present investigation throw light on synthesis and X-ray crystal structure of novel Schiff base ligand viz., (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide monohydrate.

2. Materials and Methods

2.1. Synthesis of (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide monohydrate

The title compound was synthesized in 2016 by Chen *et al.* [8]. In this study, the title compound was synthesized again by our colleagues. Synthesis step of: To a solution of isoniazide (1 mmol) in 10 ml of ethanol, it was added an equimolar amount of the 2,4-dihydroxybenzaldehyde in the presence of acetic acid. The mixture was maintained under reflux for 2 h, until TLC indicated the end of reaction. Then, the reaction mixture was poured in cold water, and the precipitate formed was filtered out washed with ethanol and recrystallized from ethanol, slow evaporation at room temperature led to formation of single crystals.

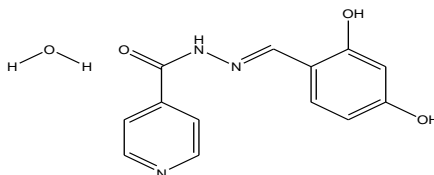


Figure 1: Chemical scheme of the title compound



3. Instrumentation

Single-crystal X-ray diffraction was used for crystal structure determination of (*E*)-*N'*-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazone monohydrate. The X-ray diffraction data were collected at room temperature on a Stoe IPDS II diffractometer operating with an MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) X-ray tube with a graphite monochromator. Data collection and cell refinement were realized using Stoe X-AREA [9]. The structures were solved by direct methods and refined with anisotropic displacement parameters based on F^2 , using SHELXS-97 [10] and SHELXL-97 [11] implemented in WinGX [12] program suit

4. Results and Discussion

The structure of (*E*)-*N'*-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazone monohydrate was determined in a single crystal X-ray diffraction study. The molecular structure of the title compound are shown in Figure 2.

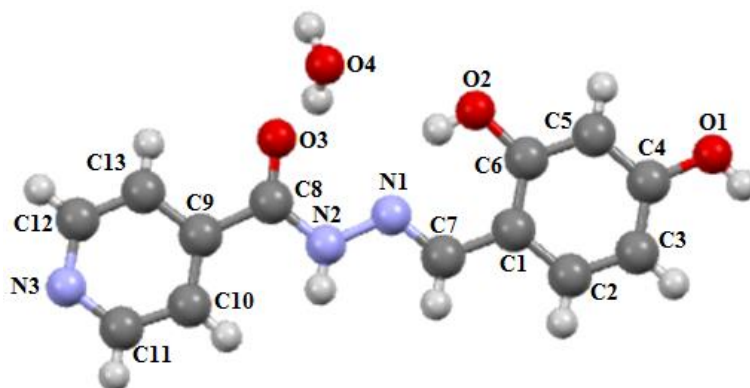


Figure 2: The molecular structure of the title compound [13]

Details of crystal structure determination are summarized in Table 1. Selected bond lengths, bond and torsion angles are given in Table 2. The hydrazone crystallizes in a monoclinic, chiral space group $P2_1/n$.

Table 1: Crystallographic data, details of data collection and structure refinement parameters for (*E*)-*N'*-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazone monohydrate

Chemical formula	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ .H ₂ O
CCDC number	1965119
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	275.26
T (K)	293 (2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
<i>a</i> (Å)	8.3524 (9)
<i>b</i> (Å)	12.7399 (10)
<i>c</i> (Å)	12.3782 (12)
β (°)	98.891 (8)
<i>V</i> (Å ³)	1301.3 (2)
<i>Z</i>	4
ρ (g cm ⁻³)	1.405
<i>F</i> (000)	576
<i>R</i> _{int}	0.0346
Reflections collected	5803
Unique reflections	3869
Goodness-of-fit on F^2	0.815



The title molecule comprises three functional groups: phenyl, pyridine and hydrazone. The molecule have the *E* configuration at the central C=N bond (Figure 1). The molecule is planar, with the dihedral angle between the phenyl and pyridine rings being 3.60 (2)°. The N1-N2 bond distance of 1.3873 (18) Å, is appreciably shorter than a typical N-N single bond, such as that found in free 2,4-dinitrophenylhydrazone, *i.e.* 1.405 (6) Å; this suggests the existence of a delocalized double bond system [14]. The N1=C7 bond distance of 1.277 (2) Å is typical for a double bond. For molecule, the central bond angles are C7-N1-N2 at 117.04 (15)° and C8-N2-N1 at 117.81 (15)°. The existence of the title compound in keto form in solid state is evident from the [O3-C8] bond length 1.222 (2) Å and the side chain carbonyl [O3-C8] show a typical double bond character with bond length 1.222 (2) Å.

Table 2: Selected geometrical parameters for (*E*)-*N'*-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide monohydrate

<u>Bond lengths (Å), Bond and torsion angles (°)</u>	<u>Experimental</u>
N2-N1	1.3873 (18)
N1-C7	1.277 (2)
N2-C8	1.339 (2)
N3-C12	1.322 (3)
N3-C11	1.326 (2)
O1-C4	1.3576 (19)
O2-C6	1.348 (2)
O3-C8	1.222 (2)
C1-C7	1.457 (2)
C8-C9	1.507 (2)
C8-N2-N1	117.81 (15)
C7-N1-N2	117.04 (15)
O3-C8-N2	122.96 (15)
O3-C8-C9	120.15 (15)
N2-C8-C9	116.89 (16)
O1-C4-C3	123.45 (15)
O1-C4-C5	116.15 (17)
N1-C7-C1	120.39 (17)
N3-C11-C10	123.98 (18)
N3-C12-C13	123.26 (17)
C7-N1-N2-C8	176.85 (12)
C9-C8-N2-N1	179.44 (12)

In this compound, molecule is influenced by the O-H...N intramolecular interactions, and the intermolecular O-H...N, O-H...O, C-H...O and N-H...O hydrogen bonds (Table 3), stabilize the crystal structure forming a supramolecular architecture.



Table 3: O-H...N, O-H...O, C-H...O, N-H...O and π ... π interactions parameters (Å, °) for (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazone monohydrate [Cg(1) is the centroid for the C10/C9/C11/N3/C12/C13 ring and Cg(2) is the centroid for the C1-ring]

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O2-H2O...N1	0.82	1.887 (2)	2.608 (2)	146.08 (11)
O4-H40A...N2 ⁱ	0.85	2.142 (3)	2.847 (5)	140.20 (27)
O4-H40B...O1 ⁱⁱ	0.85	2.028 (3)	2.876 (5)	174.49 (12)
O1-H10...N3 ⁱⁱⁱ	0.82	1.860 (3)	2.637 (5)	157.60 (11)
C10-H10...O4 ^{iv}	0.93	2.383 (2)	3.286 (3)	163.69 (10)
N2-H2N...O4 ^{iv}	0.86	2.008 (2)	2.847 (3)	165.18 (22)
C7-H7...O4 ^{iv}	0.93	2.585 (2)	3.349 (3)	139.78 (10)
Cg(1)...Cg(2) ⁱⁱ			3.6986 (12)	

D: Donor; A: Acceptor; Symmetry codes: (i) $-x+1/2, +y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x-1, +y, +z$; (iii) $x+1/2+1, -y+1/2, +z-1/2$; (iv) $-x+1/2, +y-1/2, -z+1/2$

5. Conclusion

In this work, we have synthesized (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)isonicotinohydrazone monohydrate and determined its crystal structure by X-ray diffraction method. The crystal system is monoclinic with $P2_1/n$ space group. The lattice parameters are: $a = 8.3524$ (9) Å, $b = 12.7399$ (10) Å, $c = 12.3782$ (12) Å. The crystal structure is mainly governed by intermolecular O-H...N, O-H...O, C-H...O and N-H...O hydrogen bonds and more stable stabilization with stable π ... π stacking interaction.

6. References

- [1] Buss, J. L., Kyle, E. A., Shephard, C., Ponka, P., (2003). "Lipophilicity of Analogs of Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone (PIH) Determines the Efflux of Iron Complexes and Toxicity in K562 Cells", *Biochem. Pharmacol.* 65, 349-360.
- [2] Tossidis, I. A., Bolos, C. A., Aslanidis, P. N., Katsoulos, G. A., (1987). "Monohalogenobenzoylhydrazones III. Synthesis and Structural Studies of Pt(II), Pd(II) and Rh(III) Complexes of Di-(2-pyridyl)-ketonechlorobenzoyl Hydrazones", *Inorg. Chim. Acta*, 133, 275-280.
- [3] Sevim, R., Küçükgülzel, S. G., (2007). "Biological Activities of Hydrazone Derivatives", *Molecules*, 12, 1910-1939.
- [4] Singh, V., Srivastava, V. K., Palit, G., Shanker, K., (1992). "Coumarin Congeners as Antidepressants. *Arzneim.-Forsch*", *Drug Res.*, 42, 993-996.
- [5] Agarwal, R. K., Sarin, R. K., (1993). "Synthesis and Characterization of some Lanthanide(III) Perchlorato Complexes of Hydrazones of Isonicotinic Acid Hydrazone", *Polyhedron*, 12, 2411-2415.
- [6] Richardson, D. R., Bernhardt, P. V., (1999). "Crystal and Molecular Structure of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde Isonicotinoyl Hydrazone (INH) and its Iron (III) complex: an Iron Chelator with Anti-tumour Activity", *J. Biol. Inorg. Chem.*, 4, 266-273.
- [7] Sharma, K. K., Singh, R., Fahmi, N., Singh, R. V., (2010). "Synthesis, Coordination Behavior, and Investigations of Pharmacological Effects of Some Transition Metal Complexes with Isoniazid Schiff Bases", *J. Coord. Chem.*, 63 (17), 3071-3082.
- [8] Yan-Min, Chen, Qian-Ru Zheng, Ying Li, Jian-Ning Lin, Jing-Mei Wang, Bo Qu, Qing-Fan Xie, (2016). *Wuji Huaxue Xuebao(Chin. J. Inorg. Chem.)*, 32, 1398.
- [9] Stoe & Cie, X-AREA, version 1.18, Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2002.
- [10] Sheldrick, G. M., *SHELXS-97*, (1997). "A program for the solution of crystal structures", University of Gottingen, Germany.
- [11] Sheldrick, G. M., *SHELXL-97*, (1997). "A program for the solution of crystal structures", University of Gottingen, Gottingen, Germany.
- [12] Farrugia, L. J., (2012). WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Cryst.*, 45, 849-854.
- [13] Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., J. van de Streek and Wood, P. A., (2008). "New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures", *J. Appl. Cryst.*, 41, 466-470.



[14] Zülfikaroğlu, A., Yüksektepe, Ç., Bati, H., Çalışkan, N., Büyükgüngör, O., (2009). “*Crystal structure and properties of (Z)-N'-((E)-2-(hydroxyimino)-1-phenylethylidene) isonicotinohydrazide*”, J. Struct. Chem. 50, 1166-1170.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC No. 1965119. Copies of this information may be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).



ISOQUINOLIN-1(2H)-ONE: A REDETERMINATION

Md. Serajul Haque Faizi^{1*}, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹B.R.A. Bihar University, Department of Chemistry, Langat Singh College, Muzaffarpur, Bihar, India

faizichemiitg@gmail.com

²Sinop University, Department of Physics, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Ondokuz Mayıs University, Department of Physics, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

* Corresponding author

Abstract

The titled compound, C₉H₇NO, was determined by X-ray spectroscopy. The crystal structure crystallizes with the cell parameters in the P2₁/n and monoclinic space group: a = 11.6286 (18) Å; b = 5.2883 (7) Å; c = 12.366 (3) Å; β = 111.676 (14)°; V = 706.70 (22) Å³; Z = 4; R₁ = 0.0527; wR₂ = 0.1096 for 1119 observed reflexions. The title molecule is nearly planar [max. deviation = 0.0113 (2) Å]. The structure is stabilized by an intermolecular N-H...O hydrogen bond. In the compound, the two molecules form an R₂²(8) centrosymmetric dimer along N-H...O hydrogen bonds. In the structure, molecules form a three-dimensional structure with weak C-H...O hydrogen bonds, π...π [3.862 (2) Å] and C-H...π stacking interactions.

Keywords: Isoquinoline, Single-crystal X-ray study, C-H...π, π...π

1. Introduction

The isoquinoline motif and its derivatives are abundant in natural products [1,2]. They have been identified as bioactive ingredients in many natural product-based therapeutics [2-4]. Current chemotherapies for cancer are mostly cytotoxics with serious side effects and high incidence of drug resistance. New agents with increased efficacy and reduced toxicity are needed. We have synthesized a series of isoquinoline derivatives and α-methylene-γ-butyrolactones [5,6]. These compounds have shown both excellent stability and significant anticancer activity [7-9].

2. Materials and Methods

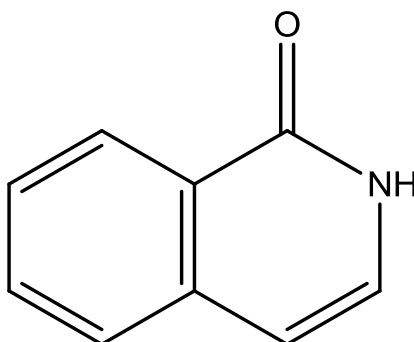


Figure 1: Chemical scheme of the title compound

3. Crystal structure determination for compound isoquinolin-1(2H)-one

The title compound was synthesized in 2007 by Petrova et al [10]. In this study, the title compound was synthesized again by our colleagues. Colourless needle-shaped crystals of crystal structure determination for compound isoquinolin-1(2H)-one of C₉H₇NO are, at 293 (2) K Monoclinic, space group P2₁/n, with a = 11.6286 (18) Å, b = 5.2883 (7) Å, c = 12.366 (3) Å, β = 111.676 (14)°; V = 706.70 (22) Å³ and Z = 4 formula units [d_{calcd} = 1.835 Mg/m³; μ (MoKα) = 0.12 mm⁻¹]. A full hemisphere of diffracted intensities was measured using graphite monochromated MoKα radiation (=0.71073 Å) on a STOE IPDS 2 Single Crystal Diffraction System. Data collection and cell refinement were realized using Stoe X-Area [11]. The structures were solved by direct methods and refined with anisotropic displacement parameters based on F², using SHELXS-97 [12] and SHELXL-97 [13] implemented in WinGX [14] program suit.



4. Results and Discussion

The structure of isoquinolin-1(2*H*)-one was determined in a single crystal X-ray diffraction study. In the asymmetric unit of isoquinolin-1(2*H*)-one, only one independent molecule is present. The molecular structure of the title compound are shown in Figure 2. The ring (C1/C6/C7/N1/C8/C9) of the title compound, Figure 2, is nearly planar [maximum deviation for atom C1 = 0.0113 (2) Å]. It makes dihedral angle of 1.30 (5)° with the benzene ring (C1–C6) and the pyridine ring system (C1/C6/C7/N1/C8/C9) moiety.

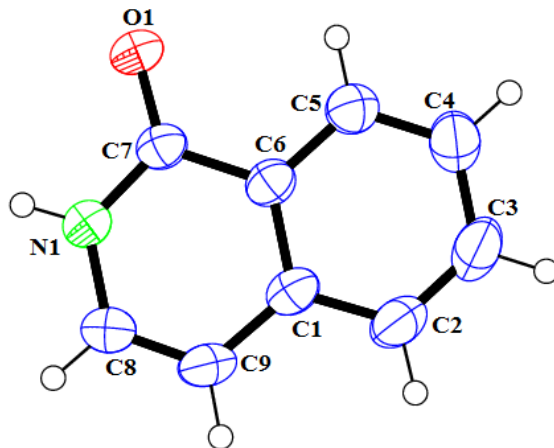


Figure 2: The molecular structure of the title compound with the atom-labelling scheme and displacement ellipsoids at the 30% probability level

Details of crystal structure determination are summarized in Table 1. Selected bond lengths, bond and torsion angles are given in Table 2.

Table 1: Crystallographic data, details of data collection and structure refinement parameters for isoquinolin-1(2*H*)-one

Chemical formula	C ₉ H ₇ NO
CCDC number	1965121
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	195.22
T (K)	293 (2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	11.6286 (18)
<i>b</i> (Å)	5.2883 (7)
<i>c</i> (Å)	12.367 (3)
β (°)	111.676 (14)
<i>V</i> (Å ³)	706.70 (22)
<i>Z</i>	4
ρ (Mg/m ³)	1.835
<i>F</i> (000)	408
<i>R</i> _{int}	0.0436
Reflections collected	5865
Unique reflections	2415
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.093



The N1-C7 and N1-C8 bond distances are 1.366 (2) and 1.377(2) Å, respectively. The O1=C7 bond distance of 1.242 (2) Å is typical for a double bond. The molecules are coupled through bicyclic N1-H1N...O1 hydrogen bonds and build $R_2^2(8)$ dimers (Figure 3) [15].

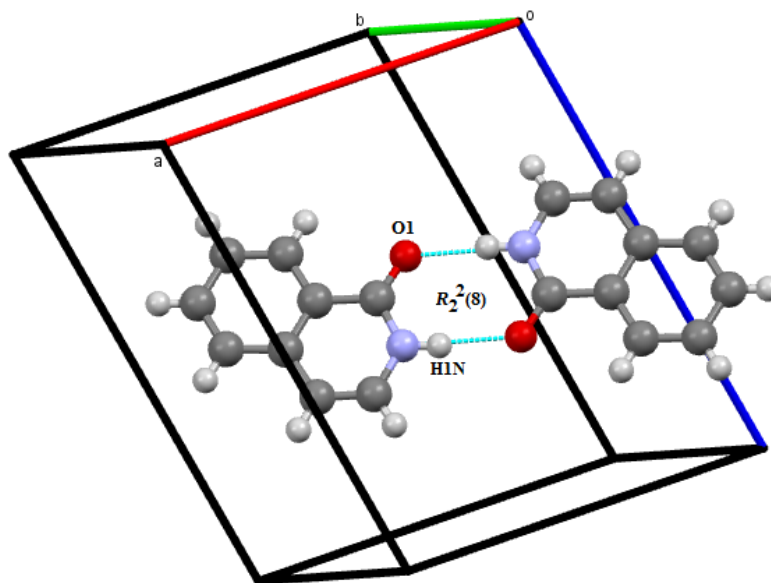


Figure 3: $R_2^2(8)$ dimers

Table 2: Selected geometrical parameters for isoquinolin-1(2H)-one

<u>Bond lengths (Å), Bond angles (°)</u>	<u>Experimental</u>
O1-C7	1.242 (2)
N1-C7	1.366 (2)
N1-C8	1.377 (2)
C7-N1-C8	124.38 (16)
O1-C7-N1	121.04 (16)
N1-C7-C6	115.68 (14)
C9-C8-N1	121.17 (17)

The three-dimensional packing is additionally stabilized through weak C-H...O interactions, $\pi \cdots \pi$ [3.862 (2) Å] and C-H... π stacking interaction (Figure 4, Table 3).



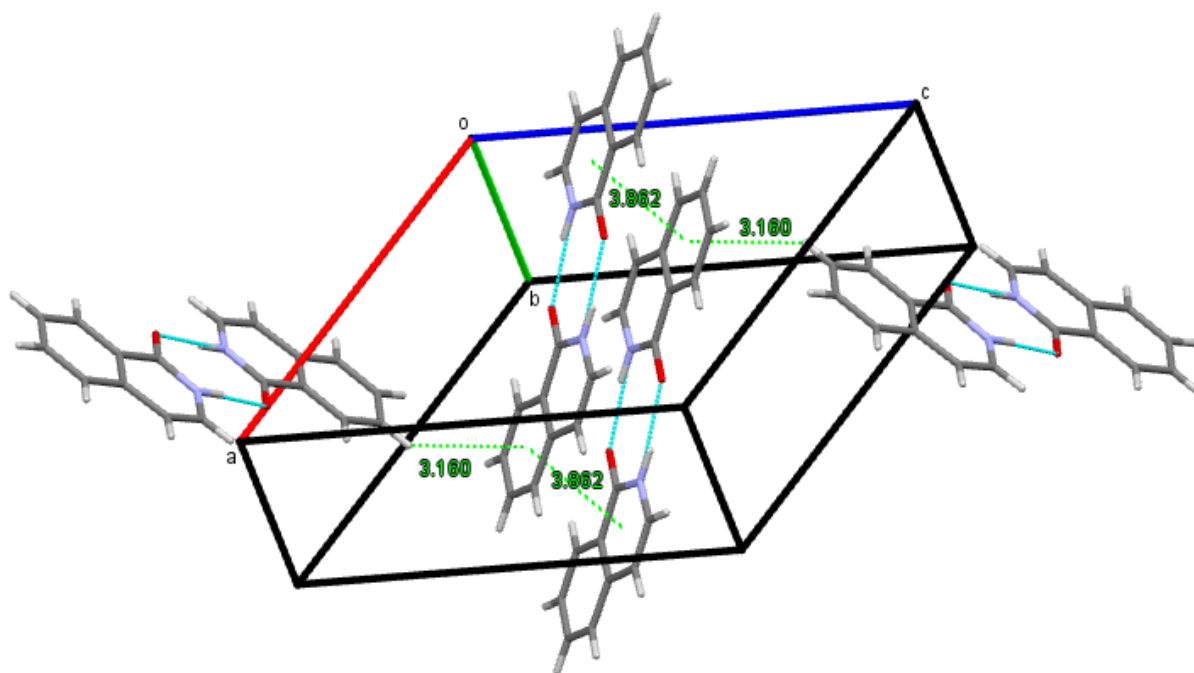


Figure 4: A view of the molecular packing in isoquinolin-1(2H)-one [16]

Table 3: N-H...O, C-H...O, C-H... π and π ... π interactions parameters (Å, °) for isoquinolin-1(2H)-one [Cg(1) is the centroid for the C1/C6/C7/N1/C8/C9 ring and Cg(2) is the centroid for the C1-C6 ring]

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1N...O1 ⁱ	0.86	1.960 (1)	2.815 (2)	172.28 (12)
C8-H8...O1 ⁱⁱ	0.93	2.678 (3)	3.261 (2)	121.41 (12)
C9-H9...O1 ⁱⁱ	0.93	2.664 (1)	3.249 (2)	121.57 (12)
Cg(1)...Cg(2) ⁱⁱⁱ			3.862 (2)	
C4-H4...Cg(2) ^{iv}	0.93	3.160		

D: donor; A: Acceptor; Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $x+1/2, -y+1/2, +z+1/2$; (iii) $x, 1+y, z$; (iv) $1/2-x, -1/2+y, 3/2-z$

5. Conclusion

In this work, we have synthesized isoquinolin-1(2H)-one and determined its crystal structure by X-ray diffraction method. The crystal system is monoclinic with P2₁/n space group. The lattice parameters are: $a = 11.6286$ (18) Å, $b = 5.2883$ (7) Å, $c = 12.366$ (3) Å. The structure is stabilized by an intermolecular N-H...O hydrogen bond. In the compound, the two molecules form an R₂²(8) centrosymmetric dimer along N-H...O hydrogen bonds. In the structure, molecules form a three-dimensional structure with weak C-H...O hydrogen bonds, π ... π [3.862 (2) Å] and C-H... π stacking interactions.

6. References

- [1] Bentley, K. W., (1998). The Isoquinoline Alkaloids (Harwood Academic Publishers, Amsterdam).
- [2] Bentley, K. W., (2006). "beta-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids", Nat. Prod. Rep., 23(3), 444-463.
- [3] Kitson, R. R., Millemaggi, A., Taylor, R. J., (2009). "The renaissance of alpha-methylene-gamma-butyrolactones: new synthetic approaches", Angew Chem. Int. Ed. Engl., 48(50), 9426-9451.
- [4] Janecka, A., Wyrebska, A., Gach, K., Fichna, J., Janecki, T., (2012). "Natural and synthetic alpha-methylenelactones and alpha-methylenelactams with anticancer potential", Drug Discov. Today, 17 (11-12), 561-572.
- [5] Qin, T. Y., Liao, W. W., Zhang, Y. J., Zhang, S. X. A., (2013). "Asymmetric organocatalytic allylic alkylation of Reissert compounds: a facile access to chiral 1,1-disubstituted 1,2-dihydroisoquinolines", Org. Biomol. Chem., 11(6), 984-990.



- [6] Yan, Y., En, D., Zhuang, Z., Guo, Y., Liao, W. W., (2014). “Synthesis of densely functionalized alpha-methylene gamma-butyrolactones via an organocatalytic one-pot allylic-alkylation-cyclization reaction”, *Tetrahedron Lett.*, 55(2), 479-482.
- [7] Moodley, S., Koorbanally, N. A., Moodley, T., Ramjugernath, D., Pillay, M., (2014). “*The 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay is a rapid, cheap, screening test for the in vitro anti-tuberculous activity of chalcones*”, *J Microbiol. Methods*, 103, 72-78.
- [8] Farooq, S., Shakeel, U. R., Hussain, A., Hamid, A., Qurishi, M. A., Koul, S., (2014). “*Click chemistry inspired synthesis and bioevaluation of novel triazolyl derivatives of osthol as potent cytotoxic agents*”, *Eur. J. Med. Chem.*, 84, 545-554.
- [9] Martin, A., Morcillo, N., Lemus, D., Montoro, E., Telles, M. A. D., Simboli, N., et al. (2005). “*Multicenter study of MTT and resazurin assays for testing susceptibility to first-line anti-tuberculosis drugs*”, *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 9(8), 901-906.
- [10] Petrova, R., Titorenkova, R., Shivachev, B., (2007). “*Isoquinolin-1(2H)-one*”, *Acta Crystallographica Section E*, 63, o4751.
- [11] Stoe & Cie, X-Area, version 1.18, Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2002.
- [12] Sheldrick, G. M., *SHELXS-97*, (1997). “*A program for the solution of crystal structures*”, University of Gottingen, Germany.
- [13] Sheldrick, G. M., *SHELXL-97*, (1997). “*A program for the solution of crystal structures*”, University of Gottingen, Gottingen, Germany.
- [14] Farrugia, L. J., (2012). WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Cryst.*, 45, 849-854.
- [15] Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34, 1555-1573.
- [16] Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., J. van de Streek and Wood, P. A., (2008). “*New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures*”, *J. Appl. Cryst.*, 41, 466-470.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC No. 1965121. Copies of this information may be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).



A REDETERMINATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF (ACETATO-*K*²*O*,*O'*)(DI-2-PYRIDYLAMINE-*K**N*)(ACETATO-*K**O*)ZINC(II)

Rasha Rawajfeh^{1*}, Cem Cüneyt Ersanlı², Necmi Dege³

¹Jordan University, Department of Chemistry, Amman, Jordan

fawwadi@yahoo.com

²Sinop University, Department of Physics, Sinop, Turkey

ccersanli@sinop.edu.tr

³Ondokuz Mayıs University, Department of Physics, Samsun, Turkey

necmid@omu.edu.tr

* Corresponding author

Abstract

The title compound, C₁₄H₁₅N₃O₄Zn, was re-synthesized by our working group. One of the crystals grown was subjected to X-ray diffraction. The title compound crystallizes with cell parameters in the P2₁/c monoclinic space group: a = 10.2983 (17) Å; b = 8.3356 (6) Å; c = 17.9194 (21) Å; β = 102.256 (11)°; V = 1503.2 (3) Å³; Z = 4; R₁ = 0.0501; wR₂ = 0.1312 for the reflections observed at 1179. The title compound, [Zn(C₂H₃O₂)₂(C₁₀H₉N₃)], was prepared. The Zn^{II} cation has a square-pyramidal environment slightly skewed by a basal plane of two O atoms of the acetate group and two atoms of the di-2-pyridylamine ligand. The apical position is occupied by an O atom of the acetato group. In the complex, a three-dimensional supramolecular network is formed by the help of intermolecular N-H...O hydrogen bonds.

Keywords: Acetato, Pyridylamine, Zinc (II), Single-crystal X-ray study

1. Introduction

The magnetic properties of multinuclear transition metal complexes have received sustained attention due to interest in their fundamental spin-crossover properties and potential applications as switches, for memory storage and as sensors, for example [1-8]. In this regard, multinuclear transition metal complexes in which the bridging ligands have the potential to chelate all metal centres engender materials with greater stability, potentially enhanced metal-metal interaction, and improved magnetic switching behaviour [3,5,7]. Improved cooperativity in switching can result in improved hysteretic behaviour and, from a device perspective, a more useful spin-crossover system [3,5,7]. An example of such a chelating ligand, di-2-pyridylamine, has been the subject of significant investigation and has been shown to form complexes with short metal-metal distances [9].

2. Materials and Methods

2.1. Synthesis of (acetato-*K*²*O*,*O'*)(di-2-pyridylamine-*K**N*)(acetato-*K**O*)zinc(II)

In this study, the title compound was synthesized again by our colleagues.

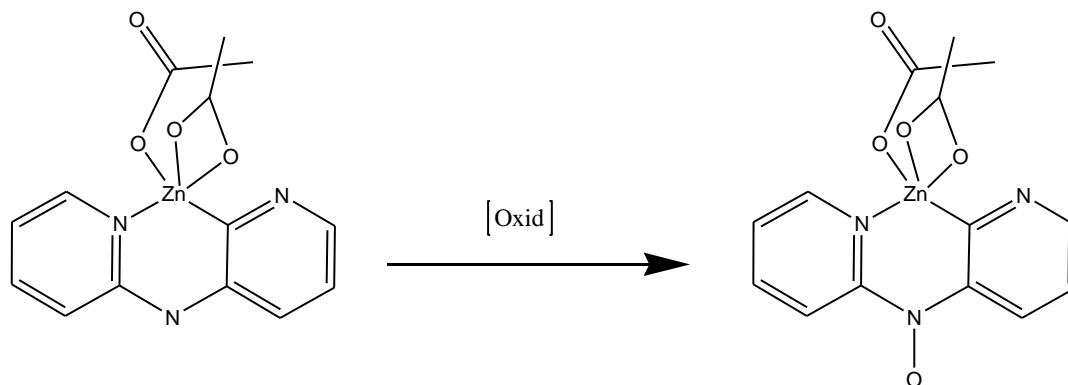


Figure 1: Chemical scheme of (acetato-*K*²*O*,*O'*)(di-2-pyridylamine-*K**N*)(acetato-*K**O*)zinc(II)



The complex was prepared as starting material to prepare the oxidized form of the complex. The oxidized form of the complex is paramagnetic since the ligand is paramagnetic, and the Zn^{2+} is diamagnetic. The magnetic properties depend on the supramolecular structure of the crystalline lattice. The spin exchange pathways in low dimensional magnetic materials are usually analyzed based on the supramolecular structure. This will be different as magnetic material from other studied magnetic systems, usually the ligand is diamagnetic and the metal paramagnetic.

Synthesis: 2mmol of $Zn(acetate)_2 \cdot 2H_2O$ was dissolved in 25 mL ethanol and 2 mmol of 2,2'-dipyridylamine was dissolved in 25 mL ethanol. The two solutions were filtered and then mixed with stirring at R. T. to get a semi-clear solution. It was filtered and left for crystallization.

3. Instrumentation

We report herein the synthesis and crystal structure of the title compound. The X-ray diffraction data were collected at room temperature on a Stoe IPDS II diffractometer operating with an $MoK\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) X-ray tube with a graphite monochromator. Data collection and cell refinement were realized using Stoe X-AREA [10]. The structures were solved by direct methods and refined with anisotropic displacement parameters based on F^2 , using SHELXS-97 [11] and SHELXL-97 [12] implemented in WinGX [13] program suit

H atoms were positioned geometrically, with $N-H = 0.86 \text{ \AA}$ (for NH) and $C-H = 0.93 \text{ \AA}$ for aromatic H and constrained to ride on their parent atoms, with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C,N)$.

4. Results and Discussion

The title complex, $[Zn(C_2H_3O_2)_2(C_{10}H_9N_3)]$, (acetato- K^2O,O')(di-2-pyridylamine- KN)(acetato- KO)zinc(II), $C_{14}H_{15}N_3O_4Zn$, has been characterized by single crystal X-ray diffraction. The molecular structure of the title compound are shown in Figure 2.

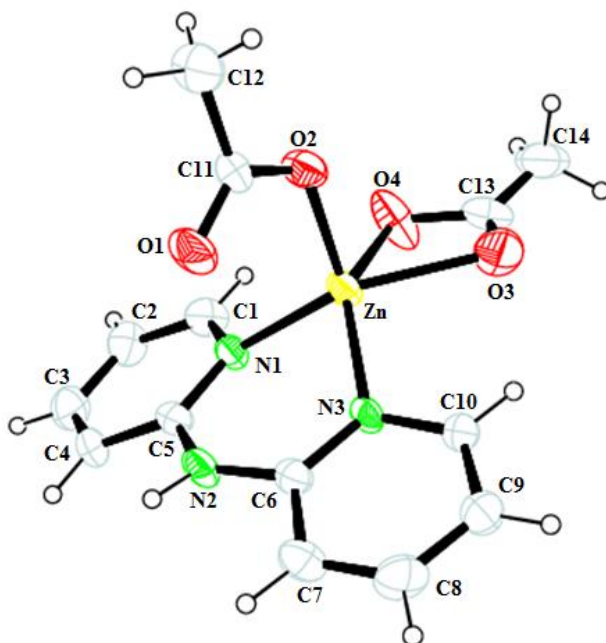


Figure 2: The molecular structure of the title molecule, with the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 30% probability level

Details of crystal structure determination are summarized in Table 1.



Table 1: Crystallographic data, details of data collection and structure refinement parameters for (acetato- K^2O,O')(di-2-pyridylamine- KN)(acetato- KO)zinc(II)

Chemical formula	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄ Zn
CCDC number	1965123
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	325.72
T (K)	293 (2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	10.2983 (17)
<i>b</i> (Å)	8.3356 (6)
<i>c</i> (Å)	17.9194 (21)
β (°)	102.256 (11)
<i>V</i> (Å ³)	1503.2 (3)
<i>Z</i>	4
ρ (g cm ³)	1.439
<i>F</i> (000)	680
<i>R</i> _{int}	0.0472
Reflections collected	2510
Unique reflections	1179
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.909

The Zn^{II} cation has a square-pyramidal environment slightly skewed by a basal plane of two O atoms of the acetate group and two atoms of the di-2-pyridylamine ligand. The apical position is occupied by an O atom of the acetato group. The di-2-pyridylamine ligand is not planar. The dihedral angle between the least-squares planes of the pyridine rings is 20.84 (26)°. The title complex is five-coordinate and crystallizes in the monoclinic space group *P*2₁/*c*. The basal plane of the square-pyramidal environment around the zinc (II) cation consists of N1, N3, O3 and O4; the mean deviation from the plane of the four atoms is 0.0132 (2) Å and the maximum deviation is only 0.0154 (2) Å for atoms O3 and O4.

Zn-O2 bond distance is 1.949 (6) Å. This means that the Zn atom together with the surrounding N1, N3, O3 and O4 atoms are almost coplanar, the O2-Zn-O3 and O2-Zn-O4 angles of 96.5 (3)° and 97.3(3)°, respectively, being very close to a right angle. Selected bond lengths, bond and torsion angles are given in Table 2.

Table 2: Selected geometrical parameters for (acetato- K^2O,O')(di-2-pyridylamine- KN)(acetato- KO)zinc(II)

Bond lengths (Å), Bond and torsion angles (°)	Experimental	Bond lengths (Å), Bond and torsion angles (°)	Experimental
Zn-O2	1.949 (6)	C6-N3-Zn	122.6 (4)
Zn-N1	2.039 (5)	C10-N3-Zn	118.4 (5)
Zn-N3	2.039 (4)	C5-N1-C1	117.2 (6)
Zn-O4	2.146 (11)	C5-N1-Zn	123.4 (4)
Zn-O3	2.187 (9)	C1-N1-Zn	118.8 (5)
O2-C11	1.250 (12)	O1-C11-O2	123.1 (8)
N3-C6	1.308 (10)	O1-C11-C12	119.4 (12)
N3-C10	1.355 (8)	O2-C11-C12	117.5 (9)
N1-C5	1.334 (11)	C13-O3-Zn	95.7 (4)
N1-C1	1.364 (7)	C6-N2-C5	131.4 (8)
C11-O1	1.209 (11)	N3-C6-N2	122.0 (5)



O3-C13	1.349 (11)	C13-O4-Zn	97.1 (4)
N2-C6	1.387 (9)	O2-Zn-N3-C6	84.7 (7)
N2-C5	1.399 (8)	O3-Zn-N3-C6	-175.5 (7)
O2-Zn-N1	111.6 (3)	O2-Zn-N3-C10	-87.3 (6)
O2-Zn-N3	116.0 (3)	O2-Zn-N1-C5	-87.8 (6)
N1-Zn-N3	89.92 (18)	O2-Zn-N1-C1	82.9 (7)
O2-Zn-O4	97.3 (3)	Zn-O2-C11-O1	4.5 (8)
N1-Zn-O4	95.8 (2)	Zn-O2-C11-C12	-176.0 (5)
N3-Zn-O4	141.3 (3)	O2-Zn-O3-C13	-94.9 (5)
O2-Zn-O3	96.5 (3)	C10-N3-C6-N2	-175.0 (6)
N1-Zn-O3	145.7 (3)	O2-Zn-O4-C13	93.6 (5)
N3-Zn-O3	95.0 (2)	Zn-O3-C13-C14	160.9 (11)
O4-Zn-O3	60.4 (3)	Zn-O3-C13-O4	0.3 (6)
C11-O2-Zn	119.9 (5)	Zn-O4-C13-O3	-0.3 (6)
C6-N3-C10	118.5 (5)	N2-C6-C7-C8	176.8 (8)

The structure analysis indicated that the title complex is a representative example for the pyramidal structure of Zn^{II} complexes with di-2-pyridylamine as a ligand. The distortion from square-pyramidal geometry can best be expressed by the value of the parameter τ . For five-coordinated complexes, this describes the relative amount of trigonality: $\tau = 0$ for a square pyramid and $\tau = 1$ for a trigonal bipyramid [14]. In the case of (acetato-*K*²*O*,*O'*)(di-2-pyridylamine-*KN*)(acetato-*KO*)zinc(II), $\tau = \{[N1-Zn-O3] - [N3-Zn-O4]\}/60 = 0.073$, which is relatively close to that of an ideal square-pyramidal structure ($\tau = 0$).

Intermolecular N2-H2...O1 hydrogen bond is observed (Table 3).

Table 3: N-H...O hydrogen bond parameters (Å, °) for (acetato-*K*²*O*,*O'*)(di-2-pyridylamine-*KN*)(acetato-*KO*)zinc(II)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N2-H2...O1 ⁱ	0.86	1.987 (10)	2.831 (13)	166.89 (29)

D: Donor; A: Acceptor; *Symmetry code: (i) -x+2, -y+1, -z+1*

A network of N2-H2...O1 hydrogen bond helps to stabilize the packing (Figure 3).

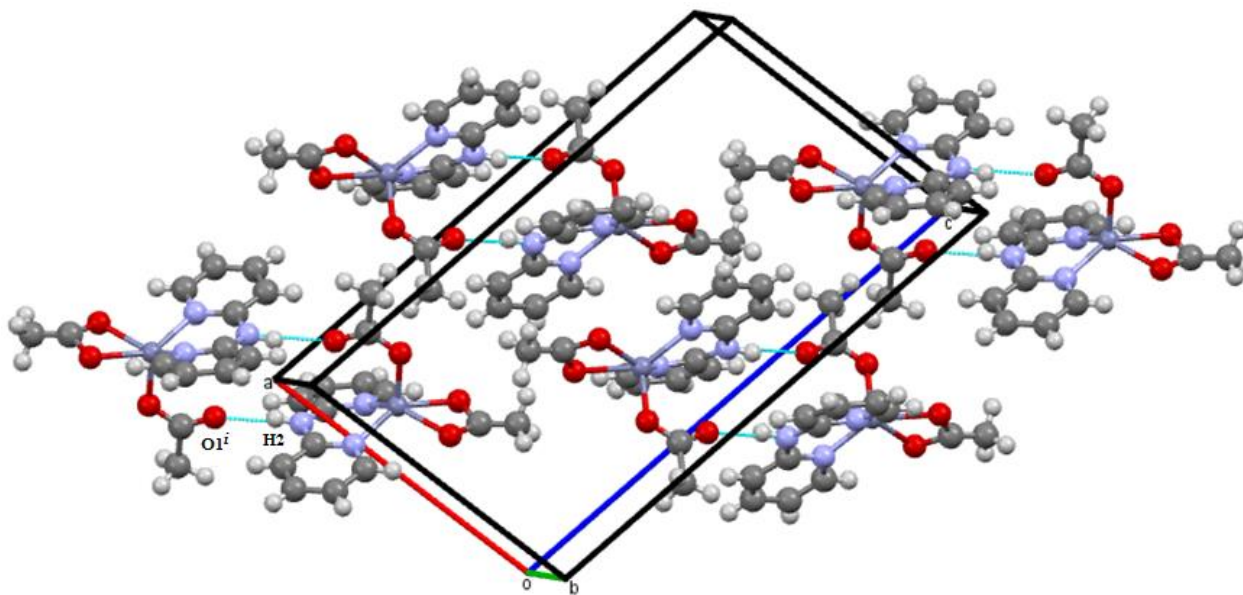


Figure 3: A view of the molecular packing in (acetato-*K*²*O*,*O'*)(di-2-pyridylamine-*KN*)(acetato-*KO*)zinc(II)



5. Conclusion

In this work, we have synthesized (acetato- K^2O,O')(di-2-pyridylamine- KN)(acetato- KO)zinc(II) and determined its crystal structure by X-ray diffraction method. The crystal system is monoclinic with $P2_1/c$ space group. The lattice parameters are: $a = 10.2983$ (17) Å, $b = 8.3356$ (6) Å and $c = 17.9194$ (21) Å. The Zn^{II} cation has a square-pyramidal environment slightly skewed by a basal plane of two O atoms of the acetate group and two atoms of the di-2-pyridylamine ligand. The apical position is occupied by an O atom of the acetate group. The di-2-pyridylamine ligand is not planar. The dihedral angle between the least-squares planes of the pyridine rings is 20.84 (26)°.

6. References

- [1] Murray, K. S., (2008). “*Advances in Polynuclear Iron(II), Iron(III) and Cobalt(II) Spin-Crossover Compounds*”, Eur. J. Inorg. Chem., 3101-3121.
- [2] Hayami, S., Komatsu, Y., Shimizu, T., Kamihata, H., Lee, H. Y., (2011). “*Spin-crossover in cobalt(II) compounds containing terpyridine and its derivatives*”, Coord. Chem. Rev., 255, 1981-1990.
- [3] Halcrow, M. A., (2011). “*Structure: function relationships in molecular spin-crossover complexes*”, Chem. Soc. Rev., 40, 4119-4142.
- [4] Olguin, J., Brooker, S., (2011). “*Spin crossover active iron(II) complexes of selected pyrazole-pyridine/pyrazine ligands*”, Coord. Chem. Rev., 255, 203-240.
- [5] Atmani, C., El Hajj, F., Benmansour, S., Marchivie, M., Triki, S., Conan, F., Patinec, V., Handel, H., Dupouy, G., Gomez-Garcia, C. J., “*Guidelines to design new spin crossover materials*”, Coord. Chem. Rev. 2010, 254, 1559-1569.
- [6] Halcrow, M. A., (2009). “*Iron(II) complexes of 2,6-di(pyrazol-1-yl)pyridines-A versatile system for spin-crossover research*”, Coord. Chem. Rev., 253, 2493-2514.
- [7] Murray, K. S., (2009). “*Recent Advances in Molecular Magnetic Materials*”, Aust. J. Chem., 62, 1081-1101.
- [8] Brooker, S., Kitchen, J. A., (2009). “*Nano-magnetic materials: spin crossover compounds vs. single molecule magnets vs. single chain magnets*”, Dalton Trans. 2009, 7331-7340.
- [9] Balzani, V., Juris, A., Venturi, M., Campagna, S., Serroni, S., (1996). “*Luminescent and Redox-Active Polynuclear Transition Metal Complexes*”, Chem. Rev., 96, 759-834.
- [10] Stoe & Cie, X-AREA, version 1.18, Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2002.
- [11] Sheldrick, G. M., SHELXS-97, (1997). “*A program for the solution of crystal structures*”, University of Gottingen, Germany.
- [12] Sheldrick, G. M., SHELXL-97, (1997). “*A program for the solution of crystal structures*”, University of Gottingen, Gottingen, Germany.
- [13] Farrugia, L. J., (2012). WinGX and ORTEP for Windows: an update. J. Appl. Cryst., 45, 849-854.
- [14] Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., van Rijn, J., Verschoor, G. C., (1984). “*Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate*”, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1349-1356.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC No. 1965123. Copies of this information may be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).



INVESTIGATION OF STABILITY OF C₂₆H₁₈N₂O₄ COMPOUND

Çiğdem Yüksektepe Ataol

Cankiri Karatekin University, Faculty of Science, Department of Physics

yuksektepe.c@karatekin.edu.tr

Abstract

The molecular structure of C₂₆H₁₈N₂O₄ containing 2-amino-3-hydroxypyridine was investigated by using Density Functional Theory (DFT) which is one of the computational chemistry methods. In the Density Functional Theory, the calculations were made by selecting B3LYP from hybrid functions and polarized 6-311G(d, p) basis sets from basis sets. First, the molecular structure is optimized in both gas and different solvent environments. Then, its regression analysis was performed. Single point energy calculation was performed using the optimized molecular structures. As a result of energy calculations, total energy and molecular orbital energies of molecular structure in both gas and different solvent environments were obtained. As a result, it was obtained from the calculations in which solvent medium the molecular structure is more stable.

Keywords: 2-Amino-3-hydroxypyridine, DFT, Molecular Structure

1. Introduction

The C₂₆H₁₈N₂O₄ molecule in this study is derived from 2-amino-3-hydroxypyridine. 2-Amino-3-hydroxypyridine compound is the heterocyclic aromatic compound and this structure is given in Figure 1 [1].

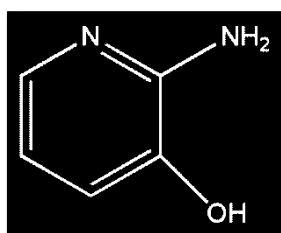


Figure 1: 2-Amino-3-hydroxypyridine compound

The C₂₆H₁₈N₂O₄ molecular structure derived from 2-amino-3-hydroxypyridine is shown in Figure 2.

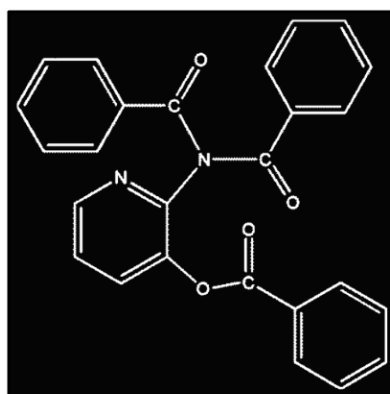


Figure 2: The chemical diagram of the C₂₆H₁₈N₂O₄ molecular structure [2]

2-Amino-3-hydroxypyridine compound was found to be biologically important in the preparation of clinical anti-inflammatory analgesics. In addition, 2-amino-3-hydroxypyridine is commonly used as a component of oxidative hair dyes. Since 2-amino-3-hydroxypyridine compounds contain atoms such as N and O, they can form switches with metal ions. And also, this compound and its derivatives have been reported as effective corrosion inhibitors for aluminum and copper [3, 4]. Because 2-amino-3-hydroxypyridines are used in industry as raw materials, intermediate and finished products, they are important compounds. In this study, the molecular structure of C₂₆H₁₈N₂O₄ containing 2-amino-3-hydroxypyridine is investigated theoretically by using Density Functional Theory (DFT). The molecular structure was optimized and the total energy of the molecular structure was obtained and its stability was investigated. In this calculations, B3LYP hybrid functions and 6-311G(d, p) basis set are used. All calculations are performed by using Gaussian09 software [5].



2. Results

2.1. Optimized Structure

The molecular structure is optimized both gas and solvent media in ground state by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p). Optimized geometries of the molecular structure were obtained by making calculations in solvent environments having dielectric constant and dipole moment different from each other. These solvent media are the chloroform, ethanol, acetonitrile and water. The single crystal structure of this molecular structure has already been elucidated. The molecular structure of the single crystal is shown in Figure 3.

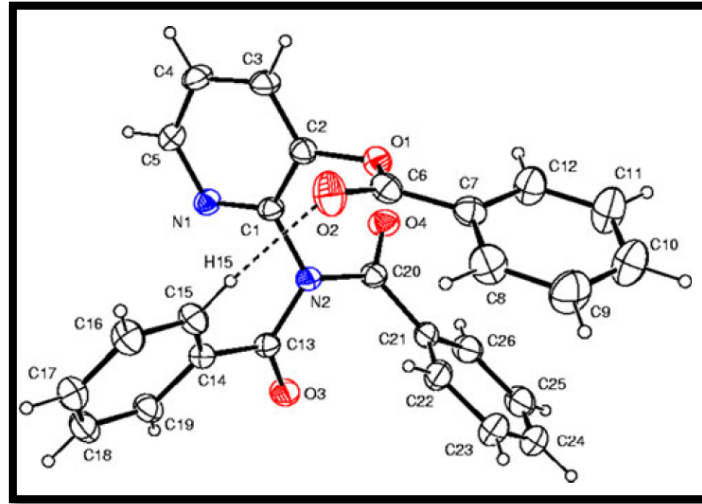


Figure 3: The molecular structure of $C_{26}H_{18}N_2O_4$ the single crystal [2]

The optimized molecular structure is shown in Figure 4. Molecular structure's atomic coordinates are taken from the literature to save calculation time [2]. In addition, the experimental bond parameters are taken from the literature for the molecular structure. Selected bond parameters are given in Table 1.

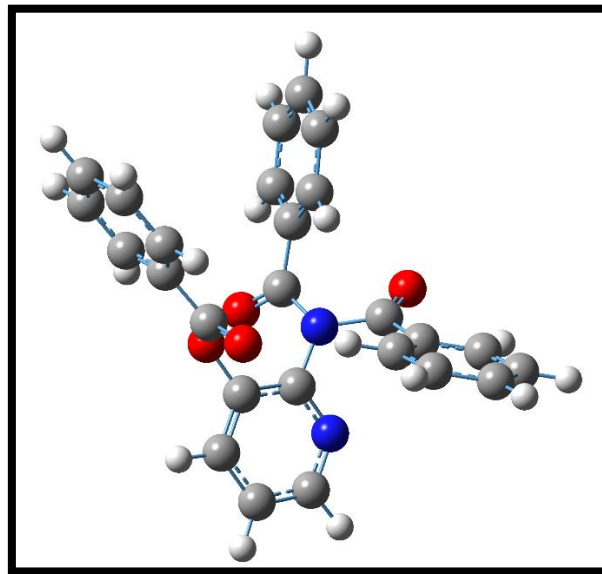


Figure 4: The optimized molecular structure in gas media by B3LYP/6-311G(d, p)



Table 1: The selected some bond parameters of the compound C₂₆H₁₈N₂O₄

	Experimental [2]	B3LYP 6-311G (d, p) Gas	B3LYP 6-311G (d, p) Acetonitrile	B3LYP 6-311G (d, p) Chloroform	B3LYP 6-311G (d, p) Ethanol	B3LYP 6-311G (d, p) Water
Bond Lengths (Å)						
N(1)–C(1)	1.323(3)	1.328	1.329	1.328	1.329	1.329
N(1)–C(5)	1.345(3)	1.334	1.337	1.336	1.337	1.337
N(2)–C(1)	1.429(2)	1.425	1.429	1.428	1.429	1.429
N(2)–C(13)	1.416(2)	1.441	1.431	1.433	1.431	1.431
N(2)–C(20)	1.424(3)	1.434	1.432	1.434	1.432	1.432
O(1)–C(2)	1.393(2)	1.388	1.388	1.389	1.388	1.388
O(1)–C(6)	1.368(3)	1.373	1.374	1.374	1.374	1.375
O(2)–C(6)	1.198(3)	1.205	1.206	1.206	1.206	1.207
O(3)–C(13)	1.213(2)	1.208	1.213	1.212	1.213	1.214
O(4)–C(20)	1.207(2)	1.209	1.213	1.211	1.213	1.213
R²		0.9878	0.9940	0.9929	0.9940	0.9938
Bond Angles (°)						
N(1)–C(1)–C(2)	123.1(2)	121.87	122.17	122.09	122.16	122.17
C(1)–N(1)–C(5)	116.9(2)	118.95	118.68	118.74	118.68	118.68
N(2)–C(1)–C(2)	119.9(2)	121.13	120.76	120.76	120.75	120.77
C(1)–N(2)–C(13)	119.3(2)	117.80	118.51	118.50	118.54	118.49
C(1)–N(2)–C(20)	115.5(2)	116.85	116.72	116.68	116.71	116.73
C(13)–N(2)–C(20)	119.1(2)	118.43	118.77	118.55	118.73	118.82
C(21)–C(20)–N(2)	117.3(2)	117.24	117.47	117.34	117.46	117.49
N(1)–C(1)–N(2)	116.9(2)	116.99	117.07	117.15	117.09	117.06
O(3)–C(13)–N(2)	119.3(2)	119.94	119.84	119.85	119.83	119.85
O(4)–C(20)–N(2)	119.4(2)	120.46	120.12	120.22	120.13	120.11
O(1)–C(6)–O(2)	121.5(2)	122.89	122.38	122.53	122.39	122.36
R²		0.6982	0.8418	0.8165	0.8418	0.8426



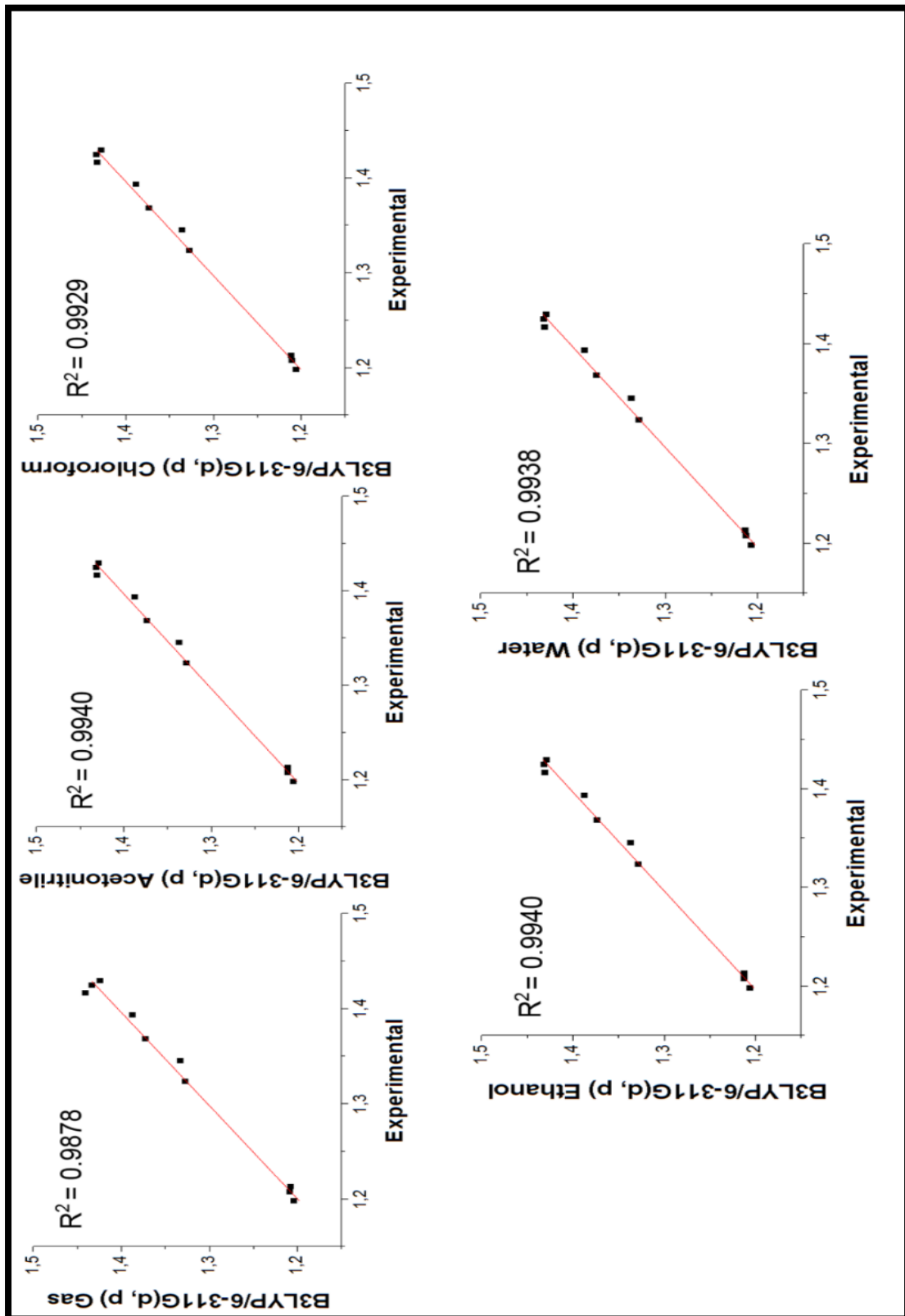


Figure 5: The regression analysis results of the bond lengths of the optimized molecular structure



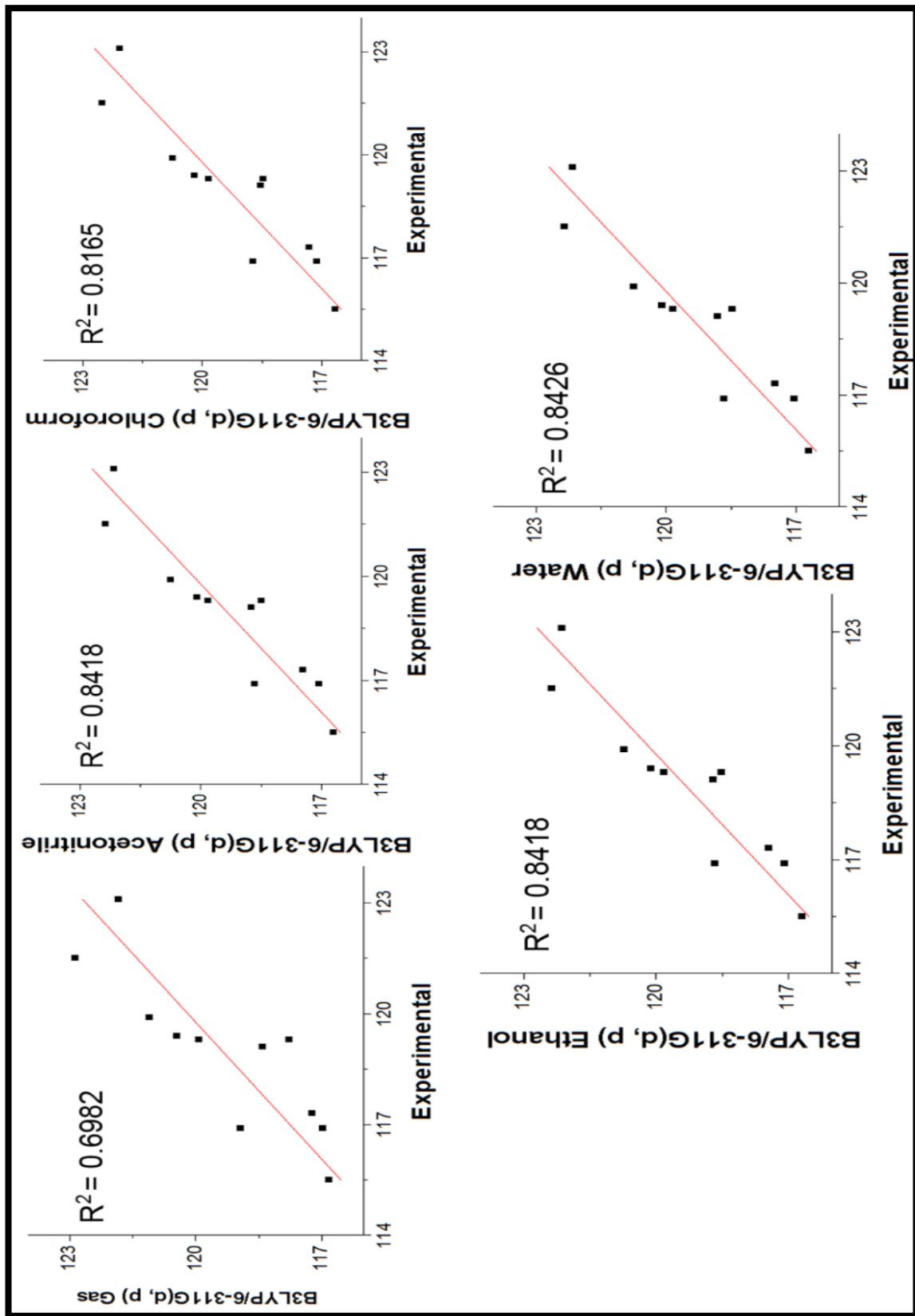


Figure 5: The regression analysis results of the bond angles of the optimized molecular structure



R^2 (a measure of goodness-of-fit of linear regression) given in Table and Figures is used a measure of the differences between the calculated and observed values. The optimized bond parameters are the good agreement to the experimental results. The R^2 values are a measure of the compatibility between the experimental and the computational structure. According to Table 1, we can be said that the results obtained in the acetonitrile and ethanol media are more compatible with experimental bond lengths while the results obtained in the water media is more compatible with experimental bond angles for B3LYP/6-311G(d, p). If we give these parameters in short order, bond length is Acetonitrile = Ethanol > Water > Chloroform > Gas and bond angle is Water > Acetonitrile = Ethanol > Chloroform > Gas by B3LYP/6-311G(d, p). Figure 6 show the superimpositions of the molecular structures obtained from the theoretical calculations and the X-ray diffraction analysis results.

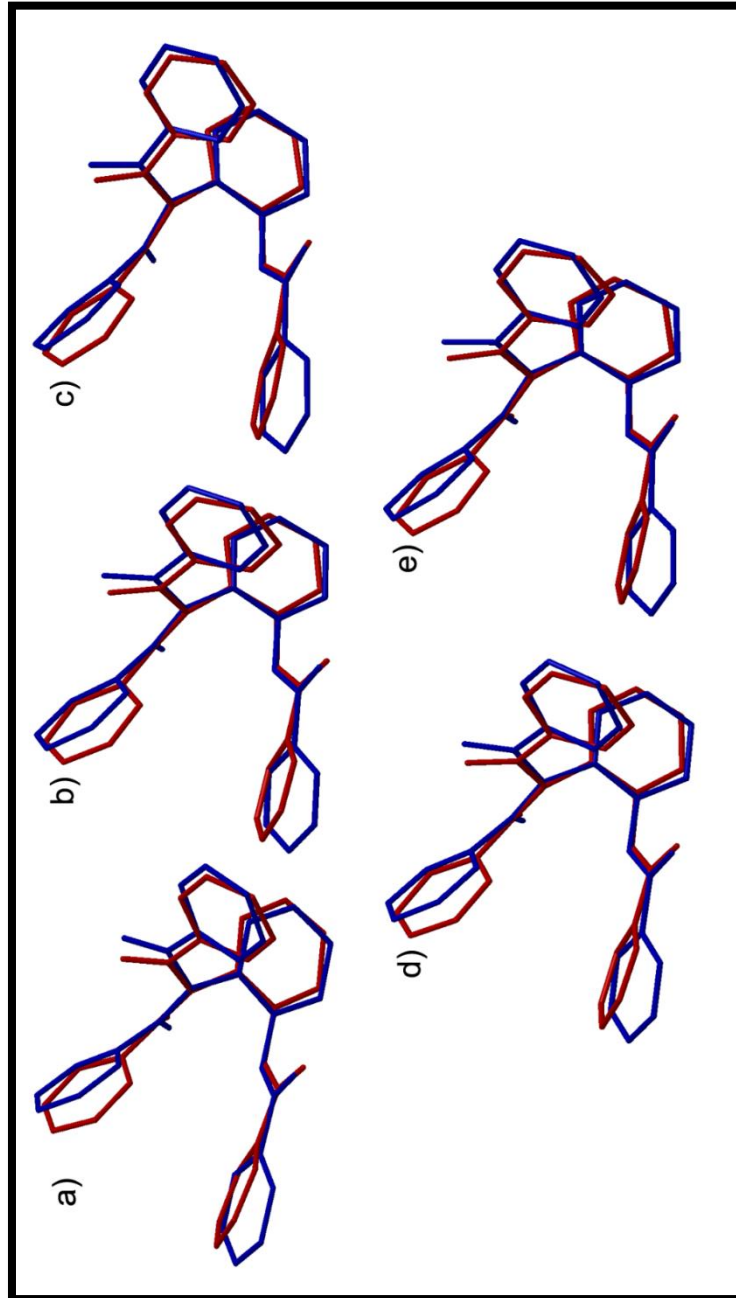


Figure 6: Atom-by-atom superimposition of the structures calculated (blue) by B3LYP/6–311G(d, p) over the X-ray structure (red) for a) X-ray with the gas, b) X-ray with the chloroform, c) X-ray with the ethanol, d) X-ray with the acetonitrile, e) X-ray with the water. Hydrogen atoms omitted for clarity.



2.2. Single Point Energy Calculations

After optimizing the molecular structure in different environments, a single point energy calculation was made by using B3LYP/6-311G(d, p) with the same media. The molecular orbital energies and total energies of the molecular structure are obtained from the single point energy calculation results. The HOMO is called as the Highest Occupied Molecular Orbital and the LUMO is called as the Lowest Unoccupied Molecular Orbital. The lower the total energy of a molecular system, the more stable that molecular system is. Stable molecules have low chemical reactivity. In this study, the stability of the molecular structure was investigated by making single point energy calculation for the molecular structure. The dielectric constant is associated with polarity, the more polar if a substance is, the higher the dielectric constant. By increasing the polarity of the solvents, there is an increase in the numerical values of the energies of the molecular structure, and the molecular structure has the lowest energy in the high-water environment, so the molecular structure is more stable in this environment (see Table 2).

Tablo 2: The calculated molecular orbital energies of the molecular structure. The dielectric constants and dipol moments of the solvent media are given such as Chloroform $\epsilon=4.81$, $\mu=1.15$; Ethanol $\epsilon=24.5$, $\mu=1.69$; Acetonitrile $\epsilon=37.5$, $\mu=3.45$; Water $\epsilon=80.1$, $\mu=1.82$

B3LYP	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	μ (D)	Total Energy (a.u.)	ΔE (eV)
6-311G(d, p) Gas	-6.8742	-1.8224	4.1148	-1412.38197	5.0518
6-311G(d, p) Chloroform	-7.0486	-1.9698	5.4175	-1412.39381	5.0788
6-311G(d, p) Ethanol	-7.1283	-2.0830	5.9809	-1412.39861	5.0453
6-311G(d, p) Acetonitrile	-7.1349	-2.0931	6.0327	-1412.39902	5.0418
6-311G(d, p) Water	-7.1436	-2.1051	6.0935	-1412.39955	5.0385

3. Conclusions

we can say that the values obtained from the solvent media are more compatible with the experimental values when the bond parameters of the experimental structure is compared with the optimized molecular structures. Molecular structure was found to be more stable increasing polar solvent environments. According to the calculation results, the molecular structure was found to be more stable in the water media.

4. References

- [1] Scalzo, M, Strati, M, Casadei, MA., Cerreto F., and Cesa, S., Colorimetric investigation of the reaction between pphenylenediamine and meta-substituted derivatives of benzene on a model support. *J Cosmet Sci.* 60., 429-436, 2009.
- [2] Yüksektepe, Ç., Kazak C., Özdoğan, C., Güvenç, B.Z., Büyükgüngör, O., Arslan, F., Odabaşoğlu, M., "Synthesis, Molecular Structure and DFT Study of 2-(N-Benzoylbenzamido)pyridine-3-yl benzoate" *J. Chem. Crystallogr.* 41., 1520-1527, 2011.
- [3] Mostafa, SI, Maksoud, SAA., *Monatshefte für Chemie* 129., 455, 1998.
- [4] Flouzat, C., Bresson, Y., Mattio, A., et al., *J. Med. Chem. Bioorg.* 36., 497-503, 1993.
- [5] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, V.O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford (CT, USA), 2009.



INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF C₂₆H₁₈N₂O₄ COMPOUND WITH MEP, FUKUI FUNCTIONS AND DNA BASES

Çiğdem Yüksektepe Ataol

^{1*}Cankiri Karatekin University, Faculty of Science, Department of Physics

yuksektepe.c@karatekin.edu.tr

Abstract

The molecular structure of the organic compound with closed formula C₂₆H₁₈N₂O₄ is investigated by the selection of Density Functional Theory (DFT) which is the most popular among the computational chemistry methods, B3LYP from hybrid functional and polarized 6-311G(d, p) basis sets from basis sets. The molecular structure is optimized in the water environment and its geometry is obtained. Then, single point energy calculation was made in the water environment. According to the energy calculation result, Molecular Electrostatic Potential (MEP) map of the molecular structure was obtained. Fukui functions of the molecular structure were obtained in the water media by using the charges obtained from the natural population analysis (NPA). Finally, the interaction of molecular structure with DNA bases adenine, guanine, cytosine and thymine was investigated.

Keywords: MEP, DFT, Fukui Functions, DNA bases

1. Introduction

The C₂₆H₁₈N₂O₄ molecular structure in this study contains such as the pyridine ring, benzoate, benzamido and benzoyl moieties. Pyridine and its derivatives are very important compounds because they are used in many fields of chemistry. Pyridine having the chemical formula C₅H₅N is a heterocyclic organic compound [1]. Although similar to the benzene ring, the C-H group in the benzene ring is replaced by a nitrogen atom. Pyridine and its derivatives, a six-membered aromatic ring, are abundant in nature and have an important place in the field of chemistry [2]. And also, pyridine and its derivatives have many applications in medicinal science. With changing substituents on the pyridine nucleus the biological targets vary from microbial diseases to viral problems and variety of cancerous cells. Pyridine derivatives focus on solving different biological problems by interacting with enzymes, proteins and DNA. The pyridine ring is shown in Figure 1.

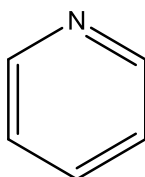


Figure 1: The pyridine ring

In this study, the molecular structure of C₂₆H₁₈N₂O₄ was investigated theoretically by using Density Functional Theory (DFT). The firstly, the molecular structure was optimized in ground state and water media. And then, the single point energy calculations of the molecular structure were performed. Molecular Electrostatic Potential (MEP) and total energy value of the structure were observed. In addition to, Fukui functions of the molecular structure were obtained in the water media by using the charges obtained from the natural population analysis (NPA). Finally, the interaction of molecular structure with DNA bases adenine, guanine, cytosine and thymine was investigated. In this calculations, B3LYP hybrid functions and 6-311G(d, p) basis set are used. All calculations are performed by using Gaussian09 software [3].

2. Results

2.1. Molecular Electrostatic Potential (MEP) Analysis

The molecular structure is optimized in water media in ground state by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p). And then, the single point energy calculation of the molecular structure is performed and its MEP map is obtained. The optimized geometry of the molecular structure is shown in Figure 2. Molecular structure's atomic coordinates are taken from the literature to save calculation time [4]. MEP surface of the compound determines the chemically active areas of the molecule. This plays an important role in understanding the molecular reactivity, electrophilic reactions, substituent effects, intra and intermolecular interactions.



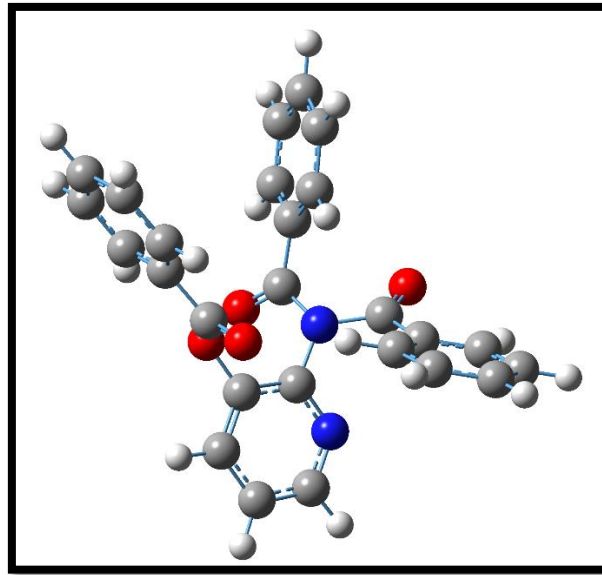


Figure 2: The optimized molecular structure in water media by B3LYP/6-311G(d, p)

The different values of the electrostatic potential map are represented by the different colors; red gives the most negative electrostatic potential areas, blue gives the most positive electrostatic potential areas and green represents areas of zero potential. MEP surface of the molecule is given in Figure 3. It is indicated that the neutral electrostatic potential envelopes over the π -system of the aromatic rings, causing a more electrophilic region around the hydrogen atoms. The plot illustrates that the electronegative atoms such as O(1)-O(4) and N(1)-N(2) atoms in the molecule have higher negative electrostatic potential (red), and are the possible sites for the nucleophilic attack and also, the atoms O(3) and O(2) act as acceptor atom in the intra and inter molecular interactions [4].

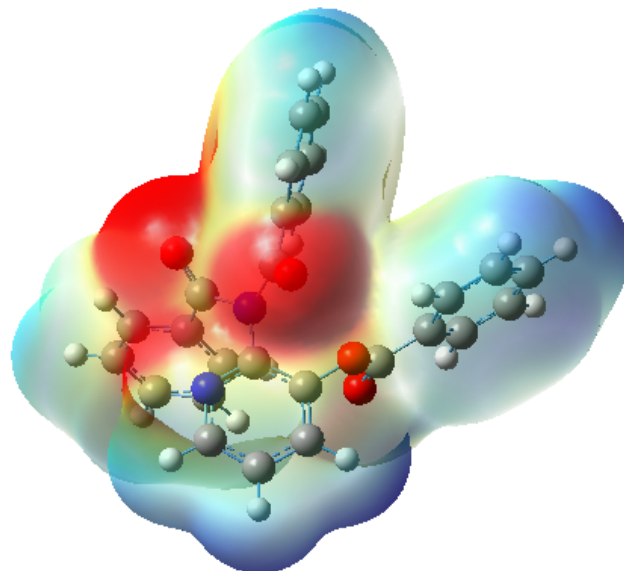


Figure 3: The MEP map of the molecular structure by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) in the water media

2.2. Fukui Functions Of The Molecular Structure

Fukui functions depend on the change in electron density $\rho(r)$ under the external potential, depending on the number of N electrons in a molecule.. The Fukui function is defined as:



$$F(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right) r \quad (1)$$

where $\rho(r)$ is the electronic density, N is the number of electrons and r is the external potential exerted by the nucleus. Fukui functions determine nucleophilic and electrophilic reactive atoms in a molecule. Also, it is possible to define the corresponding condensed or atomic Fukui functions on the k th atom site as,

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (2)$$

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (3)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \quad (4)$$

for an electrophilic $f_k^-(r)$, nucleophilic $f_k^+(r)$ or free radical attack, $f_k^0(r)$ on the reference molecule, respectively. In these equations, q_k is the atomic charge (evaluated from Mulliken population analysis, electrostatic derived charge, etc.) at the k th atomic site in the neutral (N), anionic ($N+1$) or cationic ($N-1$) chemical species. Here, it is important to mention that independently of the approximations used to calculate the Fukui function, all of them follow the exact equation:

$$\int f(r) dr = 1 \quad (5)$$

which is important in the use of the Fukui function as an intramolecular reactivity index. Parr and Yang showed that sites in chemical species with the largest values of Fukui function (f_k) shows high reactivity for corresponding attacks [5]. The concept of molecular reactivity plays an important role in designing new pharmaceutical compounds and researching the bioactivity of molecules. In this study, the single point energy calculation of the molecule was performed at the DFT/B3LYP/6-311G(d, p) basis set for the anionic and cationic forms of the molecule using the ground state with doublet multiplicity. The Fukui functions were obtained from The Natural population analysis (NPA) charges. NPA charges of the molecular structure are given in Table 1. Table 2 represents the calculated values of the Fukui functions for the possible regions of electrophilic, nucleophilic and radical attack. The most nucleophilic reactive atoms of the molecule are in the order of N(2) > O(3) > O(4) > O(2) > N(1) > C(4). The most electrophilic reactive atoms are identified to be in the order of C(6) > C(13) > C(20) > C(1) > C(2) > H(3) > H(15). The C(4), N(2) and C(2) atoms are favorable sites for the radical attack.

2.3. Interactions Of The Molecular Structure With DNA Bases

Molecular structure ($C_{26}H_{18}N_2O_4$), adenine, guanine, cytosine and thymine DNA bases such as DFT/B3LYP/6-311G (d, p) method in the ground state and water media were firstly optimized and then its global reactivity parameters were calculated by a single point energy calculation. Ionization potential ($IP = -E_{HOMO}$) is the minimum energy required to remove an electron from the molecule. Electron affinity ($EA = -E_{LUMO}$) is defined as the amount of energy that increases when an electron is added to the molecule. Electronegativity ($\chi = (IP + EA) / 2$) refers to the power of an atom in the molecule to attract electrons. The chemical potential ($\mu = -\chi$) is equal to the negative value of the electronegativity. Chemical hardness ($\eta = (IP - EA) / 2$) is a measure of inhibition of charge transfer within the molecule. Molecules with high chemical hardness values have little or no intracellular charge [6]. Chemical softness, is $S = 1 / 2\eta$ and electrophilicity index is $\omega = \mu^2 / 2\eta$. In this study, ECT (electrophilicity based charge transfer) method and ΔN (charge transfer) parameters are used to determine the interaction between molecular structure and DNA bases. The formulas for ECT and ΔN are given below. A parameter used to investigate the global interactions between the molecular structure and the DNA bases is the ΔN parameter, which is transferred from system A to system B and represents the fractional number of electrons.

$$\Delta N = \frac{\mu_B - \mu_A}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (6)$$

Here, μ_A , μ_B and η_A , η_B are chemical potentials and chemical hardnesses of two systems, A and B, respectively. If $\Delta N < 0$, the charge flows from A to B (A acts as an electron donor), and if $\Delta N > 0$, the charge flows from B to A (A acts as an electron acceptor). ΔN_{max} maximum electronic charge,

$$\Delta N_{max} = -\mu / \eta \quad (7)$$

The electrophilicity index of a system, in terms of ΔN_{max} , can be written as follows.



Table 1: NPA charges of the molecular structure by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) in the water media.

6-311G(d, p) Water				6-311G(d, p) Water			
Atomlar	q _k (N)	q _k (N+1)	q _k (N-1)	Atomlar	q _k (N)	q _k (N+1)	q _k (N-1)
N(1)	-0.47836	-0.22720	-0.24364	C(20)	0.73980	0.35899	0.39521
N(2)	-0.56341	-0.16256	-0.29636	C(21)	-0.14740	-0.03972	-0.06378
O(1)	-0.55505	-0.25620	-0.27822	C(22)	-0.17217	-0.06886	-0.07827
O(2)	-0.61001	-0.29616	-0.30440	C(23)	-0.19868	-0.10009	-0.11388
O(3)	-0.59075	-0.27348	-0.28134	C(24)	-0.17541	-0.04352	-0.07607
O(4)	-0.58994	-0.27407	-0.27803	C(25)	-0.19964	-0.08442	-0.11559
C(1)	0.37274	0.26102	0.20202	C(26)	-0.15893	-0.07624	-0.07234
C(2)	0.27395	0.24481	0.13419	H(3)	0.23557	0.12919	0.11432
C(3)	-0.17639	-0.11499	-0.09120	H(4)	0.22669	0.12005	0.11055
C(4)	-0.22046	0.02460	-0.12108	H(5)	0.19881	0.10896	0.09598
C(5)	0.06788	0.10486	0.03043	H(8)	0.22361	0.11271	0.10923
C(6)	0.83361	0.41797	0.42357	H(9)	0.21632	0.10927	0.10596
C(7)	-0.17645	-0.08973	-0.08543	H(10)	0.21433	0.10813	0.10431
C(8)	-0.15136	-0.07265	-0.07206	H(11)	0.21625	0.10916	0.10596
C(9)	-0.20214	-0.10010	-0.10724	H(12)	0.22587	0.11334	0.11058
C(10)	-0.16567	-0.07928	-0.07604	H(15)	0.22630	0.11425	0.10878
C(11)	-0.20158	-0.09936	-0.10729	H(16)	0.21472	0.11446	0.10167
C(12)	-0.15760	-0.07706	-0.07431	H(17)	0.21317	0.11182	0.09919
C(13)	0.73253	0.35150	0.39032	H(18)	0.21487	0.11197	0.10178
C(14)	-0.15317	-0.01883	-0.06921	H(19)	0.22124	0.11765	0.10381
C(15)	-0.17656	-0.00722	-0.07869	H(22)	0.21762	0.11021	0.10345
C(16)	-0.19959	-0.10700	-0.11651	H(23)	0.21538	0.11138	0.10199
C(17)	-0.17256	-0.02869	-0.07118	H(24)	0.21333	0.10909	0.09956
C(18)	-0.20103	-0.01202	-0.11649	H(25)	0.21498	0.11074	0.10194
C(19)	-0.15576	-0.09047	-0.06949	H(26)	0.22049	0.11379	0.10337



Table 2: Values of the Fukui function considering Natural Population analysis (NPA).

6-311G(d, p) Water				6-311G(d, p) Water			
Atomlar	f_k^-	f_k^+	f_k^0	Atomlar	f_k^-	f_k^+	f_k^0
N(1)	-0.23472	0.25116	0.00822	C(20)	0.34459	-0.38081	-0.01811
N(2)	-0.26705	0.40085	0.0669	C(21)	-0.08362	0.10768	0.01203
O(1)	-0.27683	0.29885	0.01101	C(22)	-0.0939	0.10331	0.004705
O(2)	-0.30561	0.31385	0.00412	C(23)	-0.0848	0.09859	0.006895
O(3)	-0.30941	0.31727	0.00393	C(24)	-0.09934	0.13189	0.016275
O(4)	-0.31191	0.31587	0.00198	C(25)	-0.08405	0.11522	0.015585
C(1)	0.17072	-0.11172	0.0295	C(26)	-0.08659	0.08269	-0.00195
C(2)	0.13976	-0.02914	0.05531	H(3)	0.12125	-0.10638	0.007435
C(3)	-0.08519	0.0614	-0.0119	H(4)	0.11614	-0.10664	0.00475
C(4)	-0.09938	0.24506	0.07284	H(5)	0.10283	-0.08985	0.00649
C(5)	0.03745	0.03698	0.037215	H(8)	0.11438	-0.1109	0.00174
C(6)	0.41004	-0.41564	-0.0028	H(9)	0.11036	-0.10705	0.001655
C(7)	-0.09102	0.08672	-0.00215	H(10)	0.11002	-0.1062	0.00191
C(8)	-0.0793	0.07871	-0.0003	H(11)	0.11029	-0.10709	0.0016
C(9)	-0.0949	0.10204	0.00357	H(12)	0.11529	-0.11253	0.00138
C(10)	-0.08963	0.08639	-0.00162	H(15)	0.11752	-0.11205	0.002735
C(11)	-0.09429	0.10222	0.003965	H(16)	0.11305	-0.10026	0.006395
C(12)	-0.08329	0.08054	-0.00138	H(17)	0.11398	-0.10135	0.006315
C(13)	0.34221	-0.38103	-0.01941	H(18)	0.11309	-0.1029	0.005095
C(14)	-0.08396	0.13434	0.02519	H(19)	0.11743	-0.10359	0.00692
C(15)	-0.09787	0.16934	0.035735	H(22)	0.11417	-0.10741	0.00338
C(16)	-0.08308	0.09259	0.004755	H(23)	0.11339	-0.104	0.004695
C(17)	-0.10138	0.14387	0.021245	H(24)	0.11377	-0.10424	0.004765
C(18)	-0.08454	0.18901	0.052235	H(25)	0.11304	-0.10424	0.0044
C(19)	-0.08627	0.06529	-0.01049	H(26)	0.11712	-0.1067	0.00521

$$\omega = \mu^2 / 2\eta = (-\mu / 2)(-\mu / \eta) = \chi \Delta N_{\max} / 2 \quad 8)$$

So,

$$\Delta N_{\max} = 2\omega / \chi = 2\omega X \quad 9)$$

where $X = 1 / \chi$.

Considering that two systems like A and B are approaching each other, the amount of charge transfer between them can be written in terms of electrophilicity, ie electrophilicity based charge transfer (ECT) can be written as follows.

$$ECT = (\Delta N_{\max})_A - (\Delta N_{\max})_B = 2[\omega_A X_A - \omega_B X_B] \quad 10)$$



If $ECT < 0$, the charge flows from A to B (A acts as an electron donor) and if $ECT > 0$ the charge flows from B to A (A acts as an electron acceptor). If two systems such as X and Y are brought together, they must form a single system with constant values of chemical potential as in a reaction. Negative chemical potential can be called absolute electronegativity, and there is always the transfer of electrons from a less electronegative system to a more electronegative system.

In this study, in order to obtain information about the interaction of molecular structure with DNA bases, the amount of charge transfer between molecular structure and DNA bases was calculated based on ΔN and ECT methods. Their molecular geometries of the DNA bases optimized in water are given in Figure 4.

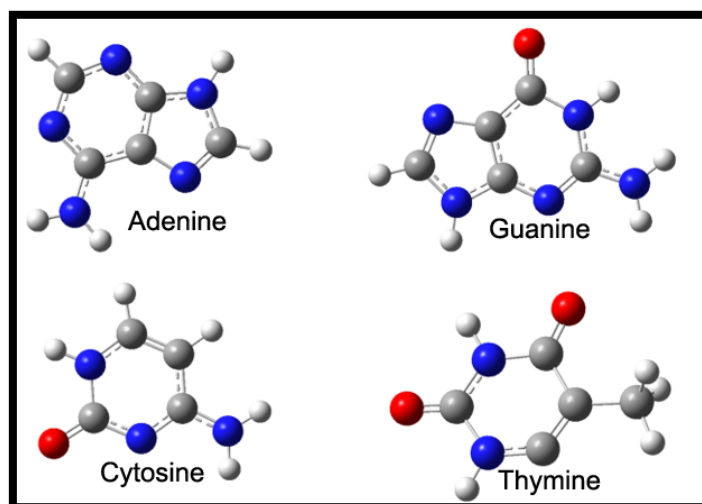


Figure 4: The molecular geometries of the DNA bases obtained by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) in the water media.

Table 3 shows the calculated spherical reactivity parameters of molecular structure and DNA bases in water. When we look at the results obtained from ΔN and ECT, we can say that the results obtained by ECT method are more consistent. The lower the electrophilicity index of a molecule, the more nucleophilic the molecule is. Therefore, we can say that guaninin has the lowest electrophilicity index from DNA bases. At the same time, when we look at the results of ECT, we can say that the molecular structure mostly interacts with guanine base.

Tablo 3: χ , μ , η , S, ω , ΔN and ECT parameters (B: Molecule, A: DNA bases) obtained by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) in water media

	Adenine	Guanine	Cytosine	Thymine	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₄
E_{HOMO} (eV)	-6.2393	-5.8725	-6.5515	-6.8192	-7.1436
E_{LUMO} (eV)	-0.8090	-0.4204	-0.9978	-1.1325	-2.1051
$\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO}$ (eV)	-5.4303	-5.4521	-5.5537	-5.6867	-5.0385
Total Energy (a.u.)	-467.45	-542.72	-395.06	-453.59	-1412.39955
IP (eV)	6.2393	5.8725	6.5515	6.8192	7.1436
EA (eV)	0.8090	0.4204	0.9978	1.1325	2.1051
μ (eV)	-3.5241	-3.1464	-3.7746	-3.9758	-4.6243
χ (eV)	3.5241	3.1464	3.7746	3.9758	4.6243
η (eV)	2.7151	2.7260	2.7768	2.8433	2.5192
S (eV⁻¹)	0.1842	0.1834	0.1801	0.1758	0.1985
ω (eV)	2.4665	1.8156	2.5660	2.7789	3.1373
ΔN	-0.1051	-0.1327	-0.0802	-0.0605	
ECT	0.043	-0.2028	0.0028	0.0411	



3. Conclusions

When we look at the MEP map of the molecular structure, we can say that nucleophilic regions are mostly distributed over nitrogen and oxygen atoms and electrophilic regions are distributed over carbon atoms. When looking at the Fukui functions calculated from NPA charges of the molecular structure, we can say that the atoms that will exhibit nucleophilic and electrophilic behavior are the same as the results obtained from MEP analysis. When the interaction of the molecular structure with DNA bases is examined, we can say that guanine base from DNA bases is the most nucleophilic base, the molecular structure interacts with guanine base the most and there is a charge transfer from guanine to molecule, while adenine, cytosine and thymine bases transfer from the molecule.

4. References

- [1] Altaf, AA., Shahzad, A., Gul, Z., Rasool, N., Badshah, A., Lal, B., Khan, E., “A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives” *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*. Vol. 1, No. 1, pp. 1-11, 2015.
- [2] Gómez, I., Alonso, E., Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron*, 56, 4043-4052, 2000.
- [3] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, V.O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford (CT, USA), 2009.
- [4] Yüksektepe, Ç., Kazak C., Özdoğan, C., Güvenç, B.Z., Büyükgüngör, O., Arslan, F., Odabaşoğlu, M., “Synthesis, Molecular Structure and DFT Study of 2-(N-Benzoylbenzamido)pyridine-3-yl benzoate” *J. Chem. Crystallogr.* 41., 1520–1527, 2011.
- [5] Parr, RG., Yang, W. “Functional Theory of Atoms and Molecules”, Oxford University Press, New York. 1989.
- [6] Pearson, RG., “Chemical Hardness Applications from Molecules to Solids;” VCH-Wiley: Weinheim, Germany. 1997.
- [7] Parr RG, Yang W 1989. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, U.K.
- [8] Iczkowski RP, Margrave JL 1961. Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 83: 3547-3551.



INVESTIGATION OF SOLVENT EFFECT ON ULTRAVIOLET SPECTRUM OF $C_{26}H_{18}N_2O_4$ COMPOUND

Çiğdem Yüksektepe Ataoğlu

Cankiri Karatekin University, Faculty of Science, Department of Physics

yuksektepe.c@karatekin.edu.tr

Abstract

The molecular structure of the organic compound $C_{26}H_{18}N_2O_4$ containing the pyridine functional group and its Ultraviolet spectrum (UV-vis) were calculated in the ground state and the excited state using Density Functional Theory (DFT), one of the computational chemistry methods. In the calculations, B3LYP basis function and 6-311G(d, p) basis set, which are known to have good results for organic compounds, were used. First, the molecular structure has been optimized in the ground state both in gas and in different solvent environments. Then, UV-vis spectra of the molecular structure were obtained in different solvent media using optimized molecular structures. According to the results of the calculation, the percentage transitions in the molecular orbitals and the percentage contributions of the atomic orbitals were obtained.

Keywords: UV-vis Spectra, DFT, Molecular Orbitals

1. Introduction

The $C_{26}H_{18}N_2O_4$ molecular structure consisting of groups such as benzoyl, benzoate, pyridine and benzamido was investigated. Ultraviolet-visible (UV-vis) spectroscopy method, which is one of the characterization methods for molecular structures, is theoretically studied in this study. The $C_{26}H_{18}N_2O_4$ molecular structure consisting of groups is given in Figure 1.

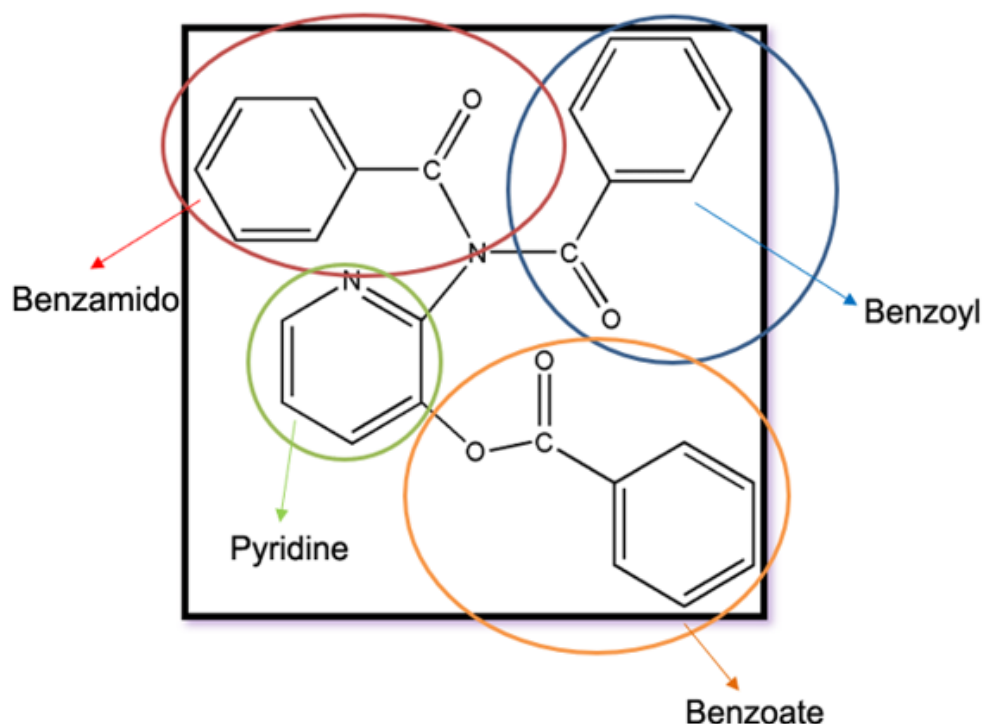


Figure 1: The chemical diagram of the $C_{26}H_{18}N_2O_4$ molecular structure consisting of groups

In this study, firstly the molecular structure is optimized in gas, acetonitrile, ethanol, chloroform and water media by using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) and in ground state. And then, the UV-vis spectra of the molecular structure is obtained. Spectroscopic calculation is performed by using TD(Time Dependent)-DFT. All calculations are performed by Gaussian09 software [1].

2. Results

When the UV-vis spectra of a molecule is obtained, its total energy and molecular orbital energies for the excited state are also obtained. In this study, the energy structure of the molecular structure is calculated by using TD-DFT in the excited state and UV-vis spectra is investigated in both gas and solvent environments.



As is known, molecular orbitals are obtained from linear combinations of atomic orbitals. The highest energy molecular orbital occupied by electrons is HOMO and the lowest energy non-occupied by electrons is molecular orbital LUMO. The larger the difference between HOMO and LUMO energy levels, the harder it is to remove an electron from the molecule. So the transfer of electrons from HOMO to LUMO is so difficult. The theoretical UV-vis absorption bands of the molecular structure are comparatively given in Table 1.

Table 1: The calculated some absorption wavelength (λ) from 20 state, excitation energies (E), oscillator strength (f) and frontier orbital energies of compound $C_{26}H_{18}N_2O_4$ by TD-DFT method (HOMO: H ve LUMO: L).

TD-DFT	Wavelengths (nm) (% Distributions)	f	MO→MO
6-311G(d, p) Gas	277(50%)	0.074	H→L+1
	263(63%)	0.089	H→L+2
6-311G(d, p) Chloroform	286(77%)	0.079	H→L
	264(55%)	0.204	H→L+2
6-311G(d, p) Ethanol	288(45%)	0.068	H→L
	263(55%)	0.181	H→L+2
6-311G(d, p) Acetonitrile	289(50%)	0.073	H→L
	263(54%)	0.176	H→L+2
6-311G(d, p) Water	289(55%)	0.078	H→L
	263(53%)	0.171	H→L+2

The dielectric constants and dipol moments of the solvent media are given such as Chloroform $\epsilon= 4.81$, $\mu= 1.15$; Ethanol $\epsilon= 24.5$, $\mu= 1.69$; Acetonitrile $\epsilon= 37.5$, $\mu= 3.45$; Water $\epsilon= 80.1$, $\mu= 1.82$. The greater the dielectric constant, the greater the polarity. Figure 2 shows the theoretical UV-vis spectra of the molecular structure. Figure 3 shows the percentage distributions of atomic orbitals to molecular orbital energy levels of the molecular structure, and the distribution of bond and anti-bond electrons to HOMO and LUMO levels. As can be seen in Figure 2 and Table 1, we can say that absorption wavelengths increase in solvent environments relative to the gas phase of the molecular structure. So we can say that absorption takes place at lower energy values. Figure 3 shows the molecular orbital energy levels of the molecular structure and the percentage contributions of the atomic orbitals of the functional groups. As can be seen from the Figure 3, the highest contribution to the HOMO level comes from the pyridine ring atoms, while the highest contribution from the atomic orbitals of the benzamido group to the LUMO level.



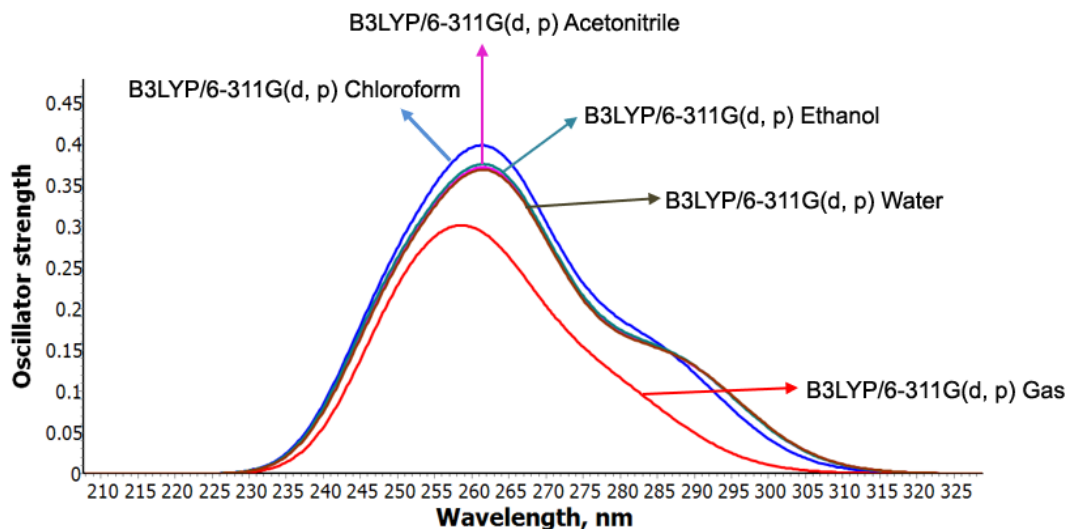


Figure 2: The calculated UV-vis spectra of the molecular structure

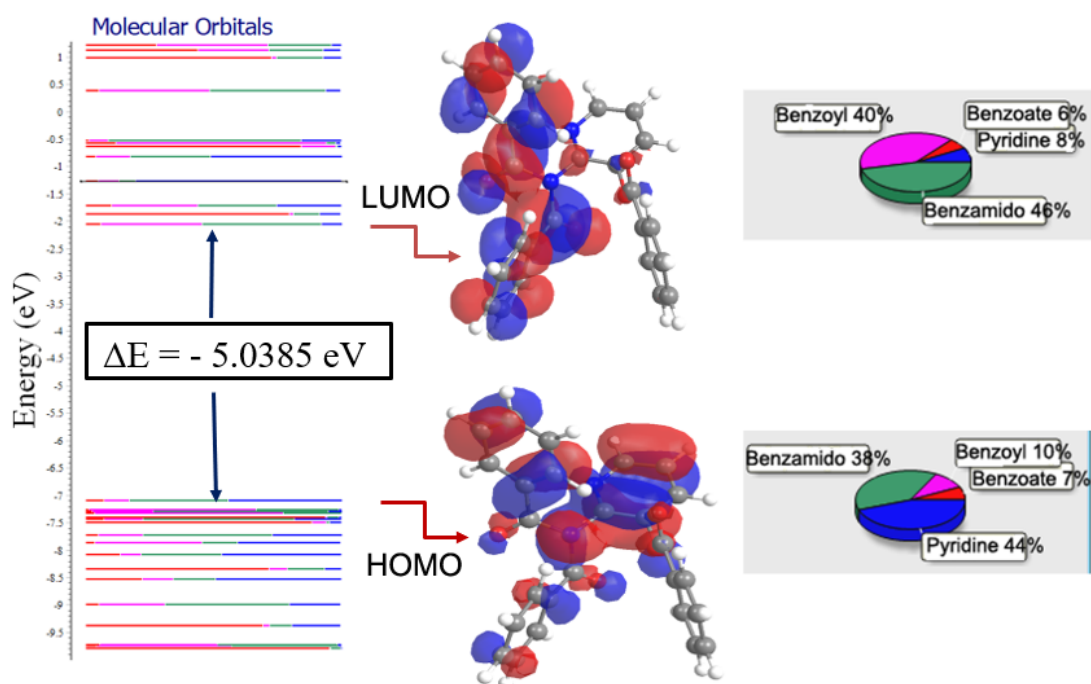


Figure 3: The molecular orbital energies of the compound $C_{26}H_{18}N_2O_4$ in the water media B3LYP/6-311G(d, p) (HOMO: the Highest Occupied Molecular Orbital and LUMO : the Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

3. Conclusions

As a result, when the UV-vis spectra of the molecular structure was calculated, a shift in the wavelengths of the molecular structure was observed in both gas and solvent media. It was observed that the absorption wavelengths increased in highly polar solvent environments and that they could absorb at low energy level. In addition, it has been found that the molecular structure contributes to HOMO and LUMO energy levels mostly from atomic orbitals of pyridine ring and atomic orbitals of benzamido group.

4. References

[1] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M.



Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, V.O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford (CT, USA), 2009.



PHYLOGENETIC ANALYSIS OF *HALOACTINOPOLYSPORA* SP. GA1AY ISOLATED FROM THE ABDULLAH PLATEAU LOCATED NEAR ÇORUM PROVINCE

Demet Tatar^{1*}, Aysel Veyisoğlu²

¹Hitit University, Osmancık Ömer Derindere Vocational School, Department of Medical Services and Techniques, 19500, Çorum-Turkey

demettatar@hitit.edu.tr

²Sinop University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, 57000, Sinop-Turkey .

aveyisoglu@sinop.edu.tr

* Corresponding Author

Abstract

The aim of this study is to carry out phylogenetic analysis of *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY isolated from a soil sample taken from the Abdullah plateau located near Çorum province. *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY, was picked after 14 days of incubation at 28°C on Glycerol asparagine agar containing Cycloheximide (50 µg/ml) ve Nalidixic acid (10 µg/ml). Genomic DNA isolation was performed according to the method of Pitcher et al. (1989). The 16S rRNA gene was amplified by PCR using universal primers 27f and 1525r. Phylogenetic analyses were performed by using three different algorithms with MEGA 7 software. GA1AY showed the highest 16S rRNA gene sequence similarity with *Haloactinopolyspora alkaliphila* EGI 80088^T (98.41 %). When the polyphasic taxonomic analyses were completed, *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY isolate may be introduced into the literature as a new species of the genus *Haloactinopolyspora*.

Keywords: Taxonomy, Phylogenetic Analysis, 16S rRNA Gene, *Haloactinopolyspora*

1. Introduction

Abdullah plateau is located in Kargı district of Çorum and on the Köse Mountain (2050 m) which is the highest mountain of Çorum province. The distance to Çorum is 114 km and the district center is 26 km (URL-1).

The genus *Haloactinopolyspora* belongs to the *Jiangellaceae* family of the suborder *Jiangellineae*. The genus members are Gram-positive, aerobic and moderately halophilic filamentous actinomycetes (Tang et al., 2011). This genus includes 2 species described with valid published names (URL-2). These species are *Haloactinopolyspora alba* (Tang et al., 2011), *Haloactinopolyspora alkaliphila* (Zhang et al., 2014). The type species of *Haloactinopolyspora* genus is *Haloactinopolyspora alba* (Tang et al., 2011),

The study aims to carry out the isolation and phylogenetic analysis of *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY isolate obtained from the Abdullah plateau located near Çorum province.

2. Materials and methods

Isolation and maintenance of the organism

Haloactinopolyspora sp. GA1AY, was isolated from a soil sample from the Abdullah plateau located near Çorum province using a dilution plate on Glycerol asparagine agar (Shirling ve Gottlieb, 1966) containing Cycloheximide (50 µg/ml) ve Nalidixic acid (10 µg/ml).

The organism was maintained on related agar slopes and stocked in glycerol (20 %, v/v) at -20°C. 1 gram soil sample was added to 9 ml Ringer's solution and then mixed for homogenization at room temperature. Then this 10-1 dilution was kept for 15 minutes at 55 °C in a preheated water bath. Serial dilutions (0.1 ml of 10-1 to 10-2) were spread over the surface of dried related agar plates and the plates were incubated at 28°C for 30 days.

Cultivation and DNA extraction

Haloactinopolyspora sp. GA1AY isolate was subcultured onto related medium and incubated for up to 2 weeks at 28°C. Suspensions of spores and mycelia were maintained in 20 % glycerol (w/v) at -20°C. Genomic DNA isolation was performed according to the Guanidine thiocyanate DNA isolation method (Pitcher et al., 1989).

16S rRNA gene sequence

PCR mixture (50 µl) included primers (20 µM), Taq polymerase buffer (HotStarTaq®) and deoxynucleoside triphosphates mixture (Promega) (25 µM). Taq polymerase (2.5 U, HotStarTaq®) and chromosomal DNA (50-300 ng) were added to the solution. The 16S rRNA gene was amplified with specific primers 27F and 1525R. The DNA thermal cyclor was utilized for PCR amplification. The PCR conditions were initial denaturation at 95°C (5 min), 35 cycles at 95°C (1 min), 55°C (2 min), and 72°C (3 min), and a final



extension at 72°C (10 min). Then the PCR product was resolved using electrophoresis in 1 % agarose gel (Merck) and was imaged with the Gene Genius Bioimaging system.

Phylogenetic analysis

The PCR product of the test isolate was purified with QIAquick purification kit (Qiagen). 16S rRNA gene sequence of the test isolate was revealed using an ABI PRISM 3730 XL automatic sequencer with previously mentioned oligonucleotide primers (Table 1). Chromatogram files in ABI format are converted to FASTA format using Chromas 1.7.5. The determination of phylogenetic neighbors and computation of pairwise 16S rRNA gene sequence similarity were obtained using the Ezbiocloud server (<https://www.ezbiocloud.net>) (Yoon et al., 2017). Multiple alignments with sequences from closely related species were applied with the program CLUSTAL W in MEGA 7.0 (Kumar et al., 2016). Phylogenetic trees were formed with the neighbor-joining (Saitou and Nei, 1987), maximum likelihood (Felsenstein, 1981) and maximum parsimony (Kluge and Farris, 1969) algorithms in MEGA 7.0 (Kumar et al., 2016). Evolutionary distances were computed with the model of Jukes and Cantor (Jukes and Cantor, 1969). Topologies of the resultant trees were determined with bootstrap analyses (Felsenstein, 1985) based on 1000 resamplings.

Table 1: Oligonucleotide primers employed for 16S rRNA PCR amplification and sequencing

Primer Code	Sequences (5'-3')	Length	References
27F	AGAGTTTGATCMTGGCTCAG	20	(Lane, 1991)
518F	CCAGCAGCCGCGGTAAT	17	(Buchholz-Cleven et al., 1997)
800R	TACCAGGGTATCTAATCC	18	(Chun, 1995)
MG5F	AAACTCAAAGGAATTGACGG	20	(Chun, 1995)
MG6F	GACGTCAAGTCATCATGCC	19	(Chun, 1995)
1525R	AAGGAGGTGWTCCARCC	17	(Lane, 1991)

Degeneracies according to Lane (1991): M = A:S; R = A:G; W = A:T.

3. Results and discussion

Haloactinopolyspora sp. GA1AY, was isolated on Glycerol asparagine agar (Shirling ve Gottlieb, 1966) with Cycloheximide (50 µg/ml) and Nalidixic acid (10 µg/ml) and then incubated at 28°C for about 14 days (Figure 1).



Figure 1: Isolation of a soil sample obtained from the Abdullah plateau located near Çorum province on Glycerol asparagine agar (Shirling ve Gottlieb, 1966)

Haloactinopolyspora sp. GA1AY isolate was obtained from a soil sample from Abdullah plateau located near Çorum province. 16S rRNA gene sequence of strain was detected with oligonucleotide primers (Figure 2).

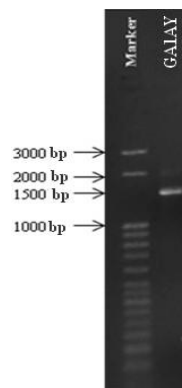


Figure 2: Amplification product of the 16S rRNA gene region of GA1AY isolate M, DNA Marker (Sigma, 50 bp DNA Ladder)



Based on 16S rRNA gene sequence analysis, 1 *Haloactinopolyspora* isolate was determined. The phylogenetic trees, according to the neighbor-joining, maximum parsimony and maximum likelihood algorithms indicated that the strain was member of the genus *Haloactinopolyspora* (Figures 3, 4 and 5). GA1AY shared the highest 16S rRNA gene sequence similarity with *Haloactinopolyspora alkaliphila* EGI80088^T (98.41 %).

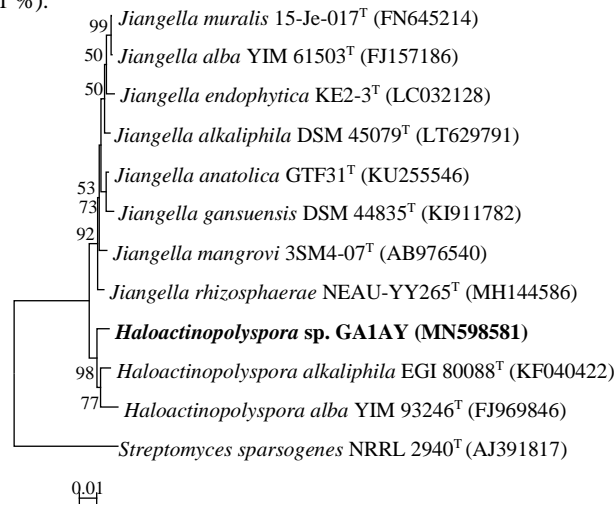


Figure 3: Neighbor-joining tree (Saitou and Nei, 1987) based on 16S rRNA gene sequences showing the position of isolated GA1AY strain among its phylogenetic neighbors. Numbers at the nodes demonstrate the levels of bootstrap support (%); only values $\geq 50\%$ are shown. GenBank accession numbers are placed in parentheses. Bar, 0.01 substitutions per site

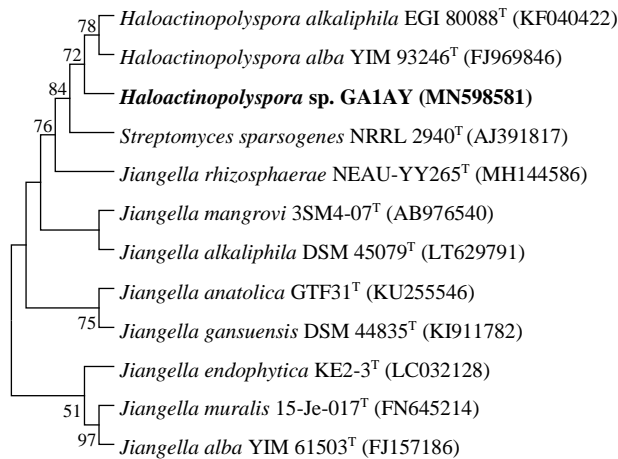


Figure 4: Maximum parsimony (Kluge and Farris, 1969) based on 16S rRNA gene sequences showing the position of isolated GA1AY strain among its phylogenetic neighbors.

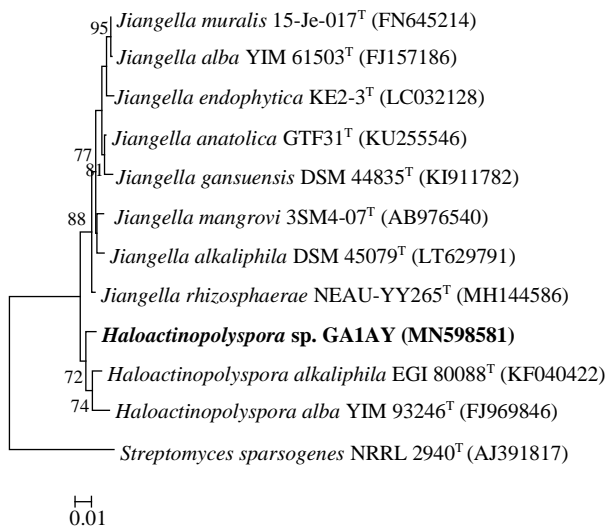


Figure 5: Maximum likelihood (Felsenstein, 1981) based on 16S rRNA gene sequences showing the position of isolated GA1AY strain among its phylogenetic neighbors.

In conclusion, isolation and phylogenetic analysis of *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY obtained from Abdullah plateau were performed.

According to the polyphasic characterization approach, in addition to the phylogenetic analysis of the 16S rRNA gene region, DNA-DNA hybridization studies, whole-genome analysis, phenotypic and chemotaxonomic analyses should be performed.

In subsequent studies, It is possible to make *Haloactinopolyspora* sp. GA1AY obtained in this study as a new species in the literature by making the relevant analyzes.

Acknowledgments

This study was supported by Hitit University (ODMYO19003.18.001). I want to extend our gratitude to Prof. Dr. Nevzat Şahin (Faculty of Art and Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Ondokuz Mayıs University) for his contributions to the study.

4. References

- Buchholz-Cleven BEE, Rattunde B & Straub KL (1997). Screening for genetic diversity of isolates of anaerobic Fe(II)-oxidizing bacteria using DGGE and whole-cell hybridization. *Syst. Appl. Microbiol.* 20: 301-309.
- Chun J, Goodfellow M (1995). A phylogenetic analysis of the genus *Nocardia* with 16S rRNA gene sequences. *Int J Syst Bacteriol* 45: 240–245.
- Felsenstein J (1981). Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach. *J Mol Evol* 17: 368–376.
- Felsenstein J (1985). Confidence limits on phylogeny: an approach using the bootstrap. *Evolution* 39: 783–791.
- Jukes TH, Cantor CR (1969). Evolution of protein molecules. In *Mammalian Protein Metabolism* vol. 3, pp. 21–132. Edited by H. N. Munro. New York: Academic Press.
- Kluge AG, Farris FS (1969). Quantitative phyletics and the evolution of anurans, *Syst Zool* 18: 1–32.
- Kumar S, Stecher G, Tamura K (2016). MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution* 33:1870-1874.
- Lane DJ (1991). 16S/23S rRNA sequencing. In: *Nucleic acid techniques in bacterial systematics*. Stackebrandt, E., and Goodfellow, M., eds., John Wiley and Sons, New York, NY, pp. 115-175.
- Pitcher D. G., Saunders N. A., and Owen R. J., (1989). Rapid extraction of bacterial genomic DNA with guanidium thiocyanate, *Lett. Appl. Microbiol*, 8, 151-156.
- Saitou N, Nei M (1987). The neighbor-joining method. A new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 4:406–425.
- Shirling E. B., and Gottlieb D., (1966). Methods for characterization of *Streptomyces* species. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 16, 313-340.
- Tang, S.-K., Zhi, X.-Y., Wang, Y., Shi, R., Lou, K., Xu, L.-H. & Li, W.-J. (2011). *Haloactinopolyspora alba* gen. nov., sp. nov., a halophilic filamentous actinomycete isolated from a salt lake, with proposal of Jiangellaceae fam. nov. and Jiangellineae subord. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 61, 194–200.
- URL-1:<https://corum.ktb.gov.tr/TR-58712/dogal-guzellikler-ve-mesire-yerleri.html> (Ziyaret tarihi: 15 Kasım 2019).
- URL-2: <http://www.bacterio.net/haloactinopolyspora.html> (Ziyaret tarihi: 15 Kasım 2019).
- Yoon SH, Ha SM, Kwon S, Lim J, Kim Y, Seo H, Chun J (2017). Introducing EzBioCloud: A taxonomically united database of 16S rRNA and whole genome assemblies. *Int J Syst Evol Microbiol* 67:1613-1617.
- Zhang YG, Liu Q, Wang HF, Zhang DF, Zhang YM, Park DJ, Kim CJ, Li WJ (2014). *Haloactinopolyspora alkaliphila* sp. nov., and emended description of the genus *Haloactinopolyspora*. *Int J Syst Evol Microbiol* 64: 1945-1951.



SAĞLIK ÇALIŞANLARININ AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDAKİ BİLGİ VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Taşdemir¹, Sibel Küçükkoğlu²

Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Konya.

elifkarabacak2010@hotmail.com

Selçuk Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Konya.

s_nadaroglu@hotmail.com

** Elif Taşdemir*

Özet

Amaç: Çalışma sağlık çalışanlarının akılcı ilaç kullanımı konusundaki bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde görev yapan doktor, hemşire ve ebeler ile tanımlayıcı olarak yürütülmüştür. Çalışmada veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan soru formu kullanılmıştır. Verilerin analizinde sayı, yüzde ve ortalamalar ile Ki kare analizi kullanılmıştır. Bulgular: Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının çoğunluğunu hemşirelerin oluşturduğu (%48.1), bunu ebelerin (%26.9) ve doktorların (%25.0) izlediği bulunmuştur. Meslekte çalışma sürelerinin ortalama 12.68±7.45 yıl olduğu, çoğunluğunu kadınların oluşturduğu (%81.0) belirlenmiştir. Sağlık çalışanlarının akılcı ilaç kullanımına yönelik davranışları incelendiğinde; büyük çoğunluğunun hekimin önerdiği süre boyunca ilaçlarını kullandığı (%61.6), ilacın alınma saatine dikkat ettiği (%75.5), ilacı kullanırken açlık tokluk durumuna dikkat ettiği (%84.3), yan etki oluşma durumunda ilacı hemen kestiği (%60.2), hekim önerisi olmadan antibiyotik kullanmadığı (%49.1), ilacı saklama koşullarına dikkat ettiği (%82.4), ilacın saklanma yerine kullanma talimatına göre karar verdiği (%59.7) bulunmuştur. Sağlık çalışanlarının ilaç kullanımına yönelik bilgi düzeyleri meslek grupları arasında karşılaştırıldığında, aç karnına ilaç kullanım zamanını doğru bilme, antibiyotiklere karşı direnç gelişimini bilme ve yüksek riskli ilaçları bilme konusunda sağlık çalışanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Geçimsizliği olan iki ilacı nasıl kullanması gerektiğini bilmeye yönelik meslek gruplarının karşılaştırılmasında ise hemşire lehine anlamlı sonuç çıktığı bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Çalışma sonucunda sağlık çalışanlarının ortalamanın üzerinde akılcı ilaç kullanımına yönelik uygun davranışları olduğu saptanmış olmasına karşın daha iyi konuma getirilmesi gerektiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akılcı İlaç Kullanımı, Sağlık Çalışanları, İlaç Bilgisi.

1. Introduction

According to the definition of the World Health Organization; Rational drug use (RDU) requires that "patients receive appropriate medications to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time and at the lowest cost to them and their society" (http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/). It is known that irrational drug use continues to be a serious problem affecting public health not only in our country but also in the whole World (Aksoy, 2015). The process of RDU requires the state, the pharmaceutical industry, all health professionals, particularly physicians, pharmacists and nurses, and society to act wisely. Unnecessary and irrational drug use leads to unnecessary expenses as well as difficulties in diagnosis and treatment (Karatas, 2012). In addition, non-rational drug use results indicated that there was no benefit from treatment, decreased compliance of patients, occurrence of undesirable drug effects, increased drug interactions (Kubat, 2018). It also increases the resistance to certain drugs, such as antibiotics. In a study, it was shown that antibiotics, which is one of the most used drugs in the world, are not used appropriately in the university hospital mentioned in the study and exhibited the necessity of antibiotic usage policies in hospitals (Erol, 2004).

Before starting the treatment, the patient should be informed about the disease and its treatment and the necessary warnings should be given about the effect and side effects of the drug used and the instructions for use (Celik and Can, 2012). Since the primary source of information is physicians, pharmacists, nurses and midwives, it is important that health professionals use a common language on RDU. Considering the persons who can be seen as a source of error within the scope of RDU, it is stated that drug application errors can be classified as physicians, nurses, manufacturers, pharmacy and patient individuals (Yapıcı, 2011). The aim of this study was to evaluate information and behaviours of healthcare workers about RDU. The aim of us is to raise the awareness of health professionals about RDU and to increase the importance given to RDU with this questionnaire study. What is more, the results of this study; it can provide guidance on the regulatory activities to be carried out by providing deficiencies in the RDU.

2. Materials and Methods

The population of the study consists of health professionals (doctors, nurses and midwives) working at the Ali Kemal Belviranlı Obstetrics and Gynecology Hospital at January 2019-December 2019 in Konya. The whole universe was tried to be reached without sampling method and the study was completed with 216 healthcare workers in the study. The questionnaire prepared by the



researchers was used in the study. The form was composed of two parts. In the first part, the descriptive characteristics of the healthcare workers such as age, gender, education level, working place, year of study were questioned, and in the second part questions were about the knowledge and practices of RDU. The research data were collected in the working environments of health workers. The questionnaire was filled out by the researchers by face-to-face interviews with the staff. Necessary explanations have been made where not understood. Ethical principles were observed at every stage of the research.

3. Results

The majority of the study (48.1%) consisted of nurses, while 26.9% were doctors and 25.0% were midwives. The working years of the participants were 12.68 ± 7.45 and the majority (81.0%) were women. Descriptive characteristics of the personnel are given in Table 1.

Table 1: Distribution of demographic characteristics of healthcare workers

Demographic characteristics	Number	%
Healthcare workers		
Doctor	54	25.0
Nurse	104	48.1
Midwife	58	26.9
Professional Year*	12.68±7.45	
Age		
18-30	76	35.2
31-45	99	45.8
46 and above	41	19.0
Gender		
Woman	175	81.0
Male	41	19.0
Level of education		
High school	14	6.5
License	146	47.6
Graduate	56	25.9

When the behaviours of healthcare workers towards rational drug use were examined; most of the patients used their medications (61.6%) during the time recommended by the physician, paid attention to the time of medications (75.5%), paid attention to the hunger satiety conditions while using the drugs (84.3%), discontinued the drugs immediately when side effects of the drugs occurred (60.2%) did not use antibiotics without doctor's advice (49.1%), paid attention to the storage conditions of the drugs (82.4%), decided the storage conditions of the drugs according to the instructions for use of the drugs (59.7%) were found (Table 2).



Table 2: Determination of Rational Drug Use Habits of Healthcare Professionals

Rational Drug Use Habits	Number	%
Duration of use		
Until complaints go away	40	18.5
Until the drug is finished	43	19.9
During the time recommended by the physician	133	61.6
Pay attention to the time of taking the drug		
Yes	163	75.5
Sometimes	48	22.2
No	5	2.3
Pay attention to fasting satiety in drug use		
Yes	182	84.3
Sometimes	27	12.5
No Hizaları yanlış olmuş düzelttim	7	3.2
The person being consulted when using medicines at home		
Doctor Hizaları yanlış olmuş düzelttim	101	46.8
Pharmacist	24	11.1
Other health workers	7	3.2
Family / friends	5	2.3
I'll decide by myself	79	36.6
When the side effect of the drug used occurs		
I don't do anything	5	2.4
I will stop taking medication right away	130	60.2
I consult a doctor / pharmacist	81	37.5
Your first behaviour when you get sick		
I use medicine at home	44	20.4
I will go to doctor	129	59.7
I use non-pharmaceutical herbal products	43	19.9
Antibiotic use without physician advice		
Yes	41	19.0
Sometimes	69	31.9
No	106	49.1
Source of information about drugs		
Pharmacist	18	8.3
Physician	94	43.5
Internet	31	14.4
People with the same disease	5	2.8
Instructions for use	67	31.0



Antibiotic use without the advice of the doctor when the flu		
Yes	23	10.6
Sometimes	48	22.2
No	145	67.1
Pay attention to drug storage conditions		
Yes	178	82.4
Sometimes	33	15.3
No	5	2.3
Storage location of drugs		
Refrigerator	32	14.8
Kitchen cabinet / dark place	18	9.7
Medicine cabinet	29	13.4
A place to consider	5	2.3
I decide according to the instruction manual	129	59.7

When the knowledge level of healthcare workers about drug use was examined, it was found that the majority of them knew the time of drug use on an empty stomach (58.3%), the development of resistance to antibiotics (75.0%) and high risk drugs (62.0%) and how to use two incompatible drugs (Table 3).

Table 3: Determination of Health Professionals' Information Level for Drug Use

Information Levels for Drug Use	Number	%
Knowing the correct use time of medicine on an empty stomach	126	58.3
Knowing	90	41.7
Unknowing		
To know the development of resistance to antibiotics		
Yes	162	75.0
Sometimes	44	20.4
No	10	4.6
Knowing high-risk drugs		
Yes	134	62.0
Sometimes	71	32.9
No	11	5.1
To know how to use two incompatible drugs		
Yes		
No	162	75.0
	54	25.0

When the information levels of healthcare workers about the uses of drugs were compared among occupational groups, no statistically significant differences were found among healthcare workers about knowing the correct use of medicine while hungry, knowing the development of resistance to antibiotics and knowing high-risk drugs. In the comparison of occupational groups to know how to use two incompatible drugs, significant results were found in favor of nurses ($p < 0.05$) (Table 4).



Table 4: Comparison of occupational groups of information levels of healthcare workers about the uses of drugs

Information Levels for Drug Use	Doctor		Nurse		Midwife		Test ve p
	S	%	S	%	S	%	
Knowing the correct use time of medicine on an empty stomach							
Knowing	38	30.2	56	44.4	32	25.4	X ² =4.319 p=0.115
Unknowing	16	17.8	48	53.3	26	28.9	
To know the development of resistance to antibiotics							
Yes	45	27.8	76	46.9	41	25.3	X ² =4.264 p=0.371
Sometimes	6	13.6	23	52.3	15	34.1	
No	3	30.0	5	50.0	2	20.0	
Knowing high-risk drugs							
Yes	27	20.1	74	55.2	33	24.6	X ² =7.752 p=0.101
Sometimes	23	32.4	26	36.6	22	31.0	
No	4	36.4	4	36.4	3	27.3	
To know how to use two incompatible drugs							
Yes	31	19.1	86	53.1	45	27.8	X ² =12.403 p=0.002
No	23	42.6	18	33.3	13	24.1	

4. Conclusions

Trainings for the personnel are carried out continuously within of the “Quality Standards in Health-Hospital” of the Ministry of Health in the public hospital where the research is carried out. The fact that the majority of healthcare workers have been trained in the RDU indicates that many staff can be told about the RDU, but this may be due to the lack of interest in the trainings. As a result of the study, although it was found that healthcare workers’ appropriate behaviours about rational drug use were above average, they should be better positioned.

5. References

- AKSOY, M., ALKAN, A., & İŞLİ, F. (2015). Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 3(1), 19-26.
- Çelik S.B. and Can H. (2012). Birinci basamakta akılcı ilaç kullanımı. *Smyrna Tıp Dergisi*, 79-81.
- Erol, S., Özkurt, Z., Parlak, M., Ertek, M., & Taşyaran, M. (2004). Bir üniversite hastanesinde antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanım politikasının gerekliliği. *Flora*, 9(1), 54-60.
- https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/ 04.10.2019
- Karataş, Y., Dinler, B., Erdoğan, T., Ertuğ, P., & Seydaoğlu, G. (2012). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'ne başvuran hasta ve hasta yakınlarının ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi. *Cukurova Medical Journal*, 37(1), 1-8.
- Kubat, H. (2018). Hekimlerin akılcı ilaç kullanımı ve farmakovijilansa yönelik bilgi ve tutumları. *Cukurova Medical Journal*, 43(2), 286-294.



BOSWELLIA SERRATA’NIN ANTİKANSER ETKİSİ

Elif Taşdemir¹, Nurcan Bektaş Türkmen²

¹Uzm. Ecz. Anadolu University Health Sciences Institute, Department of Pharmacology Eskişehir, Turkey

elifkarabacak@hotmail.com

²Doç. Dr. Anadolu University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology Eskişehir, Turkey

nurcanbektas@anadolu.edu.tr

* Elif TAŞDEMİR

Abstract

According to the World Health Organization, cancer cases that resulted in 9.6 million deaths were reported in 2018 and cancer is the second cause of death worldwide. Although chemotherapy, radiotherapy, surgical methods are the most commonly used methods in treatment of cancer, different approaches such as hormone therapy and biological methods can be used together or alone to support other methods. However, cancer treatment is expensive and has toxic effects. So, in addition to the existing treatments, new agents which are effective and safe are being developed. Studies show that Boswellia that inhibits lipoxygenase enzyme is an anti-tumor and anti-angiogenesis agent. Tumor growth and metastasis are known to result from angiogenesis. Therefore, it may be thought that an agent having anti-angiogenesis effect may decrease the metastatic potential of the tumor. It has also been reported that lipoxygenase inhibitors inhibit lung cancer growth and prevent lung carcinogenesis. The main active ingredient of Boswellia serrata, AKBA (Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid), has been shown to have antitumor activity against Ehrlich ascites tumor cell, in glioblastoma, pancreatic cancer, fibrosarcoma, colon cancer. In this review, the anticancer effects of Boswellia serrata have been evaluated in the light of the studies.

Key words: *Boswellia serrata*, Anticancer effect, Antiangiogenesis

1. Introduction

Cancer, which is a disease caused by the proliferation of cells by irregular division, is quite common in today's. Cancer can occur in many different organs such as lungs, breasts, liver, bones and intestines and causes the death of many people. According to WHO's data, deaths caused by cancer are increasing day by day. ([http-1](#); [http-2](#)). In addition to standard chemotherapy such as radiotherapy and surgical methods, vaccines, biological, hormonal, targeted and gene therapies have been increasingly used. It has been reported that it is impossible to mention the existence of a single definitive treatment method because each method has its own advantages and disadvantages, cancer is an individual disease, and treatments vary from person to person (Baykara, 2016; Kooti et al., 2017). Several approaches have been developed to reduce the threat caused by cancer (Agrawal et al 2011). Solving the cancer problem is a multi-step and complex process. To this end, many doctors and scientists from all over the world are developing and testing a wide range of methods for the treatment of cancer and cancer-related diseases (Baykara, 2016; Kuruppu et al., 2019).

As in many diseases' treatment, herbal remedies are frequently used in cancer treatment. Plants have becoming popular anticancer sources with regard to the rapid progress in phytochemical studies of plant products. the destruction of tumor cells without damaging the natural cells is the most important problem in the cancer management. In order to design anticancer drugs originated from natural biological sources such as plants, cytotoxic compounds need to be tested and raw extracts of plants need to be researched (Kooti et al, 2017). Hartwell has reported that more than 3,000 species have cancer prevention properties (Graham, 2000; Kuruppu et al., 2019). Currently, many of anti-cancer agents used are derived from natural sources such as plants (Kuruppu et al., 2019).

It is known that *Boswellia serrata* is a tree which is grown up in India, Northern Africa, and the Middle East. The strips of *Boswellia* bark are peel off, yielding a gummy oleo resin. Extract of the oleo-resin have been traditionally used as an antiarthritic, astringent, stimulant, expectorant, and antiseptic in the ayurvedic medicine. *B. serrata* has been reported to be effective on inflammatory diseases such as arthritis, asthma and inflammatory bowel disease. (Monograph). *B. serrata* gum resin has anti-inflammatory and anticancer properties (Liu, 2006). Main components (60%) in the methanol extract of its resin are boswellic acids (Shao, 1998). They are pentacyclic triterpenic acids (Liu, 2018; Liu 2006). The highest biological activity is seen with 11-keto-β-acetyl-beta-boswellic acid, acetyl-11-keto-β-boswellic acid (AKBA) and acetyl-α-boswellic acid among the terpenes in *B. serrata* (Al-Yasiry and Kiczorowska, 2016).

Anticancer effect of *Boswellia serrata*

Studies show that *Boswellia* that inhibits lipoxygenase enzyme (LOX) is an antitumor and antiangiogenesis agent (Agrawal et al 2011). Tumor growth and metastasis are known to result from angiogenesis (Agrawal et al 2011 and Folkman 2007). Therefore, it may be thought that an agent having antiangiogenesis effect may decrease the metastatic potential of the tumor. It has also been claimed that LOX inhibitors inhibit lung cancer growth and prevent lung carcinogenesis (Moody 1998).



Antitumor activity of 4 major triterpene acids (β -boswellic acid, 3-o-acetyl- β -boswellic acid, 11-keto- β -boswellic acid and 3-o-acetyl-11-keto- β -boswellic acid) isolated from *B. serrata* was investigated in vitro. It has been shown that DNA, RNA and protein synthesis in a dose-dependent manner inhibits human HL-60 cells. The effect of all four compounds on DNA was determined to be irreversible. While they significantly suppressed the cellular development of HL-60 cells, they did not alter cell viability. Besides, these 4 compounds have been shown to inhibit DNA and RNA synthesis more potently than caffeic acid phenethyl ester (Shao Yu 1998).

Glioblastoma multiforma (GBM) is the most aggressive and most common subtype of malignant gliomas. It has been observed that AKBA shows cytotoxic activity against GBM, inhibits survival of cell lines in a dose dependent manner in GBM model in nude mice.

It has been concluded that antitumor activity involves the ability to modulate the NF-KB signaling pathway. According to the study, a more significant inhibitory effect obtained in treatment of the combination with radiation compared to the radiation alone (Conti S. 2018).

B. serrata has a clinical trial of 44 patients with primary or secondary malignant cerebral tumors. In this study, patients received either radiotherapy plus either *B. serrata* or placebo. According to the results, it was demonstrated that *B. serrata* application significantly reduced cerebral edema by T2-weighted magnetic resonance imaging (Kirste 2010).

Prostate cancer (PCa) is the most common cause of death among men. The effect of AKBA was investigated docetaxel-resistant PCa in vitro and in vivo as well as its anticancer mechanisms in a study. According to the results, AKBA inhibited dose-dependent cell proliferation and induced cell apoptosis in docetaxel-resistant PC3 / Doc cells. Activation of Akt and Stat3 signaling pathways has been shown to suppress dose-dependent PC3 / Doc cells (Liu 2018). In another study, it has been reported that boswellic acid acetate (BC-4) promote differentiation melanoma cells of mouse and triggers apoptosis fibrosarcoma cells of human. BC-4 also inhibited the growth of B16F10 melanoma cells of mouse in a dose and time dependent manner. The effect has been reported to occur 24 hours after the start of BC-4 treatment (Zhao et al 2003).

Boswellic acid has been shown to inhibit the ascitic and solid Ehrlich tumor model by i.p administration. This inhibition was expressed as a decrease in ascitic volume, solid tumor volume and body weight compared to control mice. Agrawal et al. also investigated the effect of boswellic acid antiangiogenesis against ascites and solid Ehrlich tumor in swiss albino mice. A decrease in peritoneal angiogenesis and increase in survival were observed in BA-treated mice with Ehrlich ascites cells in the research (Agrawal et al 2011). In another study, it has been shown that AKBA inhibits cellular development in certain colon cancer cell lines. A study on colon cancer cells reported that AKBA had significant effects on cell cycle progression and that G1 phase was stopped in cells treated with AKBA (Liu, 2006).

2. Conclusion

In conclusion, medicinal plants are very important resources for the development of new drugs. Medicinal plants can offer to scientists new active compounds that can be used in the treatment of cancer. In vitro, in vivo and clinical studies have shown that *B. serrata* has antitumor activity. Therefore, *B. serrata* and its bioactive content should be used for the discovery of new drugs for cancer. It should also be remembered that combination therapy with medicinal plants and known antineoplastic drugs is an important approach for the treatment of cancer. Therefore, we think that the use of *B. serrata* alone or in combination with other antineoplastic drugs will contribute greatly to the treatment of cancer.

3. References

- Agrawal, S. S., Saraswati, S., Mathur, R., & Pandey, M. (2011). Antitumor properties of Boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing mouse. *Food and chemical toxicology*, 49(9), 1924-1934.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Boswellia serrata*. Monograph. [Altern Med Rev](#). 2008 Jun;13(2):165-7.
- Conti, S., Vexler, A., Edry-Botzer, L., Kalich-Philosoph, L., Corn, B. W., Shtraus, N., ... & Earon, G. (2018). Combined acetyl-11-keto- β -boswellic acid and radiation treatment inhibited glioblastoma tumor cells. *PLoS one*, 13(7), e0198627.
- Folkman, J., 2007. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 273–286.
- Graham, J. G., Quinn, M. L., Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2000). Plants used against cancer—an extension of the work of Jonathan Hartwell. *Journal of ethnopharmacology*, 73(3), 347-377.
- <http-1: https://www.who.int/cancer/en/-01.10.2019>
- http-2: https://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_cancers_en.pdf
- Kirste, S., Treier, M., Wehrle, S. J., Becker, G., Abdel-Tawab, M., Gerbeth, K., ... & Momm, F. (2011). *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer*, 117(16), 3788-3795.
- Kooti, W., Servatyari, K., Behzadifar, M., Asadi-Samani, M., Sadeghi, F., Nouri, B., & Zare Marzouni, H. (2017). Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: review study. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 22(4), 982-995.



Kuruppu, A. I., Paranagama, P., & Goonasekara, C. (2019). Medicinal plants commonly used against cancer in traditional medicine formulae in Sri Lanka. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

Liu, Y. Q., Wang, S. K., Xu, Q. Q., Yuan, H. Q., Guo, Y. X., Wang, Q., ... & Lou, H. X. (2019). Acetyl-11-keto- β -boswellic acid suppresses docetaxel-resistant prostate cancer cells in vitro and in vivo by blocking Akt and Stat3 signaling, thus suppressing chemoresistant stem cell-like properties. *Acta pharmacologica Sinica*, 40(5), 689.

Liu, J. J., Huang, B., & Hooi, S. C. (2006). Acetyl-keto- β -boswellic acid inhibits cellular proliferation through a p21-dependent pathway in colon cancer cells. *British journal of pharmacology*, 148(8), 1099-1107.

Moody TW, Leyton J, Martinez A, et al. Lipoxygenase inhibitors prevent lung carcinogenesis and inhibit non-small cell lung cancer growth. *Exp Lung Res* 1998;24:617–28.

Shao, Y., Ho, C. T., Chin, C. K., Badmaev, V., Ma, W., & Huang, M. T. (1998). Inhibitory activity of boswellic acids from *Boswellia serrata* against human leukemia HL-60 cells in culture. *Planta medica*, 64(04), 328-331.

Zhao, W., Entschladen, F., Liu, H., Niggemann, B., Fang, Q., Zaenker, K. S., & Han, R. (2003). Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in highly metastatic melanoma and fibrosarcoma cells. *Cancer Detection and prevention*, 27(1), 67-75.



SİNOP KIYILARINDA YAYILIŞ GÖSTEREN *CYSTOSEIRA* TÜRLERİNİN MORFOLOJİK TANIMLAMASI ÜZERİNE ÇALIŞMA

Elif Tezel Ersanlı^{1*}, Fatih Gümüş¹, Dilek Gümüş²

¹Sinop University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology

²Sinop University, Directorate of Construction and Technical Works

eersanli@sinop.edu.tr

* Corresponding Author

Özet

Cystoseira C. Agardh 1820 cinsine ait türler, sert substratunu tercih eden, orta sublittoral zonda bulunan, farklılaşmış, kalın dallara sahip, kösele-deri gibi sert yapılı kahverengi alglerdir. *Cystoseira* cinsinin tanımlanması kolaydır, ancak türleri ayırt etmek zordur. Kıyı ekosistemlerinin işleyişinde önemli bir rol oynayan bitki ve hayvan biyoçeşitliliğini destekleyen habitatlar oluştururlar. Alg örneklemeleri, tallus boyutunun ve yüzde örtüş miktarının en fazla olduğu Eylül 2018 ve Mayıs 2019 aylarında yapılmıştır. Etiketlenerek alınan örnekler laboratuvara getirilmiş, morfolojik özellikleri tespit edilerek fotoğraflanmıştır. Türlerin morfolojik sınıflandırmasında substrat tipi, renk, holdfast tipi, eksen tipi, tallus yüksekliği, dallanma tipi, toful ve hava kesesinin olup olmadığı ve yeri, reseptakul şekli dikkate alınmıştır. Seçilen 6 istasyondan toplam 32 örnek toplanmış olup, *Cystoseira crinita* Duby (15 örnek) ve *Cystoseira schiffneri* (8 örnek) Hamel tüm istasyonlarda, *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C. Agardh (6 örnek) 1., 3. ve 4. istasyonlarda, *Cystoseira bosporica* (3 örnek) Sauvageau ise 3. ve 4. istasyonlarda tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda *Cystoseira* cinsinin özellikle morfolojik tanımlamada eksik olan literatür bilgisi tamamlanmış, ticari ve diğer kullanım alanlarında uygun olabilecek *Cystoseira* örneklerinin tam taksonomik kaydı ve yayılış bilgileri elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Cystoseira*, Sinop, Morfoloji, Biyoçeşitlilik

1. Giriş

Cystoseira C. Agardh, 1820 cinsine ait türler, Fucales ordosunda, Phaeophyceae sınıfında, Ochrophyta filumunda yer alan kahverengi alglerdir [1]. Bu algler, sert substratunu tercih eden, orta sublittoral zonda bulunan, farklılaşmış, kalın blade ve dallara sahip, kalın duvarlı, kösele-deri gibi sert yapılı alglerdir [2]. *Cystoseira*, *Sargassum* ile birlikte Doğu Akdeniz'deki en büyük alg grubunu oluştururlar. *Cystoseira*, dallı bir çalıya benzer ve onu substratına bağlayan bir holdfast'e sahiptir. Çoğu *Cystoseira* tallusun bir parçası olan hava veziküllerine sahiptir. *Cystoseira* cinsinin tanımlanması kolaydır, ancak türleri ayırt etmek zordur. Bunun için bireyleri bütün olarak toplamak önemlidir. Çoğu *Cystoseira* üst intertidal bölgede, genellikle düşük gelgit sırasında havaya maruz kalmayan yerlerde görülür. Az sayıda tür derin deniz algleridir. *Cystoseira* oogami ile ürer ve aseksüel sporları yoktur. Tallus boyunca biri genellikle kıl içeren, bazen de erkek ve/veya dişi üreme hücreleri içeren boşlukları bulur. Üreme organlarının yerleri, türlerin tanımlanmasında genellikle önemli bir yardımcıdır. Çoğu *Cystoseira* türü çok yıllıktır, dalları birkaç ayda değişir. On yıl veya daha fazla yaşam süreleri vardır. Bu cinsin kırk türünün yaklaşık üçte ikisi Akdeniz'e özgüdür [3].

Cystoseira sucul ortamda büyük miktarda CO₂'i bağlayarak besin ağlarını ve biyolojik çeşitliliği destekler ve denizlerin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu makroalglerin egemen olduğu habitatların önemi uluslararası çerçevede kabul edilmiş ve özellikle Akdeniz'de Türkiye'nin de taraf olduğu uluslararası yasaların ve sözleşmelerin (Habitat Direktifi "92/43/EEC") koruması altına alınmıştır. Bazı *Cystoseira* türleri, Bern Sözleşmesi ile korunmaktadır [4]. *Cystoseira* spp. habitatlarının genel durumu Çerçeve Direktiflerine göre (2000/60/EC; 2008/56/EC) kıyı ekosistemlerinin ekolojik kalite göstergelerinden biridir. *Cystoseira* türleri yaklaşık %30 kadar alginat içerdiklerinden dolayı son yıllarda alginat eldesi için değerlendirilmektedirler [5]. Türkiye'nin Karadeniz kıyısındaki en önemli sığ su habitatlarından bazıları, *Cystoseira* cinsinden kahverengi makroalg türlerine aittir. Bu deniz bitkileri, öfotik bölgedeki kayalık yüzeyler üzerinde büyür ve kıyı ekosistemlerinin işleyişinde önemli bir rol oynayan bitki ve hayvan biyoçeşitliliğini destekleyen habitatlar oluşturur. *Cystoseira* cinsine ait 129 intraspesifik isimlendirme veri tabanlarında mevcuttur. Bu çalışmanın sonucunda özellikle morfolojik tanımlamalardaki eksikliklerin doldurulması, il bazında ekonomik bir girdi oluşturabilecek olan türlerin tam olarak belirlenerek gelecekteki araştırmalar için bir altyapı oluşturulması hedeflenmektedir.

Kıyısız deniz ekosistemleri, son derece yüksek biyolojik çeşitlilik ve zenginliğine sahip olan bölgeler olup, bu bölgelerde insan nüfusu ve ekonomik faaliyetler yoğunlaşmıştır. Yirminci yüzyılda kıyısız bölgelerdeki popülasyon artışına bağlı olarak, tarımsal ve endüstriyel üretiminde ki artış ve deniz kaynaklarının aşırı kullanımı, kıyısız deniz ekosistemlerinde dünya çapında önemli olumsuz değişikliklere yol açmıştır [6]. Bu ekosistemlerdeki makroalgler, özellikle bazı kahverengi alglerin oluşturduğu kanopi formasyonu, kıyı bölgelerinde çok çeşitli organizmaları destekleyen ve sundukları hizmetler yönünden karasal ormanlar ile karşılaştırılabilecek eşsiz yaşam alanlarıdır [7,8].

Kahverengi alglerin geleneksel sınıflandırılmasında tallus yapısı, büyümesi, gami tipi, plastidlerin tipi, pirenoidin varlığı ya da yokluğu, yaşam döngüleri ve özelleşmiş yapılar (tüy, askosist ve parafiz) dikkate alınmaktadır [9]. Gerçekleştirilen çok sayıda ulusal makro deniz algleri florasının tespiti çalışmalarında kahverengi algler bu çalışmaların içinde bir sınıf olarak yer almıştır [10-18]. *Cystoseira* cinsine yönelik flora çalışmaları da [19-22] mevcuttur.



2. Materyal ve Metot

Alg örneklemeleri, tallus boyutunun ve yüzde örtüş miktarının en fazla olduğu Eylül 2018 ve Mayıs 2019 aylarında yapılmıştır. Toplam 6 istasyon seçilmiş ve örneklemelerde istasyonların derinliğine bağlı olarak serbest dalış ve tüplü dalış tekniği kullanılmıştır. Seçilen istasyonlar dan 1. istasyon 42 01 13,4 N - 035 09 34,3 E koordinatlarına; 2. istasyon 42 00 34,9 N - 035 07 06,6 E koordinatlarına, 3. istasyon 42 03 03,5 N - 035 02 36,1 E koordinatlarına, 4. istasyon 42 03 40,6 N - 035 02 32,4 E koordinatlarına, 5. istasyon 41 56 49,4 N - 034 34 41,3 E koordinatlarına ve 6. istasyon 41 56 52,0 N - 034 33 45,7 E koordinatlarına sahiptir.

Örnekleme istasyonlarında rasgele üç adet alan belirlenmiş bu alanlardan 50x50 cm (0,25 m²) kuadratlar ile örnekleme yapılmıştır [23]. Etiketlenerek alınan örnekler alanda istenmeyen organizma ve yabancı cisimlerden arındırılması için önce deniz suyu, sonra filtre edilmiş steril deniz suyu ile plastik tepsilere içinde yıkanarak temizlenmiştir. Her istasyondan 3 replikat olarak alınan temizlenmiş örneklerden her bir replikat 3 parçaya ayrılarak, bu parçalar %4 deniz suyu / formalin çözeltisine alınarak fikse edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

Türlerin morfolojik sınıflandırmasında substrat tipi, renk, holdfast tipi, eksen tipi, tallus yüksekliği, dallanma tipi, toful ve hava kesesinin olup olmadığı ve yeri, reseptakul şekli dikkate alınmıştır. Seçilen 6 istasyondan toplam 32 örnek toplanmış olup, bunların 15 tanesi *Cystoseira crinita* türüne ait olup tüm istasyonlarda, 8 tanesi *Cystoseira schiffneri* türüne ait olup tüm istasyonlarda, 6 tanesi *Cystoseira barbata* türüne ait olup 1., 3. ve 4. istasyonlarda, 3 tanesi *Cystoseira bosphorica* türüne ait olup 3. ve 4. istasyonlarda tespit edilmiştir.

Cystoseira crinita Duby, Berov ve arkadaşları tarafından [24], 0-0,5m derinlikte, kayalık tipi substratında bulunan, kaespitoz talli (çok saplı tallus), 25-30 cm tallus boyuna, 2-5 mm çapında birincil dallara sahip, alt kısımları dikenli alglerdir. Hava kesesi çoğunlukla yoktur, fakat varsa reseptakulumlarda veya yakın olarak, izole 4-5 mm x 2-3 mm büyüklüğünde bulunur. Apeksin dikenli veya çıkık, konseptakulum çok ve belirgindir. Milchakova [2] tarafından ise kayalık veya taş substratında bulunan, 0,5-10 m nadiren 30 m derinlikte, koyu kahverengi, holdfastin 20 kadar filiz verebildiği, 5-80 cm uzunluğunda, 2-4 mm genişliğinde sapa sahip, esnek ve pürüzsüz eksene sahip, büyük, gür alglerdir. Ana dallar 6-18 cm, ek dallar 3-10 cm uzunluğunda, hava keseleri büyük, 5-8 mm uzunluğunda, 4-5 mm genişliğinde üçgen, şiş, tek, apex küt olarak tanımlanmıştır. Ayrıca perennial, özellikle Nisan-Mayıs aylarında üremenin görüldüğü, Karadeniz de yaygın, Romanya kıyılarında nadir, anahtar tür olarak tespit edilmiştir. Sinop kıyılarında tanımlanan *C. crinita* kayalık substratta, sarı-kahve renginde, konik disk / irregular holdfast tipine sahip, kaespitoz talli, eksen formu terete, tallus boyu 14-46 cm arasında değişen, tallus yüzeyi spinsiz, alternat tip dallanmaya sahiptir. Toful ve hava kesesi bulunmamaktadır. Apex çıkıntılı, reseptakulum ufak ve tuberkulat şeklindedir.

Cystoseira schiffneri Hamel, Taşkın ve ark., [1] tarafından toful ve hava kesesinin olmadığı, apeksin dikenli olduğu kaydedilmiştir. Bouafif ve ark., [1] tarafından ise gövde dik, birden fazla sapa sahiptir. Merkez dalların tabanında toful yoktur. Bazı dallar düzleşmiş, bazıları ise silindirikdir. Merkez eksen ve merkez dallar düzensiz çıkıntılar ile kaplanmıştır. Tallus yüzeyi koyu renkte lekelere sahiptir, bunlar kriptoblastlar denen tallusta bulunan boşluklardır. Hava keseleri (göründüğü zaman) bitkinin üst kısmında daha küçük, tek ve yoğundur. Sinop kıyılarında tanımlanan *C. schiffneri* kayalık tip substratında, kahverengi, holdfast tipi konik disk, tek saplı (Single primary axis), kalın talli, dallar çıkıntılı/çok dallı, tallus boyu 19-47cm arasında değişen, tallus yüzeyi spinsiz, dallanma tipi alternat, birincil dallar terete, diğerleri yassıdır. Toful ve hava kesesi yoktur. Apeks çıkıntılı, reseptakul ufak yarım ay şeklinde kaydedilmiştir.

Cystoseira barbata (Stackhouse) C. Agardh, Milchakova [2], tarafından kaya, taş/epilitik substratında, 0,5-20 m derinliğinde, açık zeytin renginden koyu kahverengiye değişen renge sahip, tek saplı eksene sahip, çok kaba, büyük, gür, zengin dallı, tallus boyu 20-170 cm arasında değişen, 4-12 mm genişliğinde, ana dalları 10-40 cm uzunluğunda, silindirik, alternat, ek dallar 5-10 cm uzunluğunda olarak kaydedilmiştir. Kış ve bahar boyunca hava kesesi vardır ve hava kesesi oblong, 7-15 mm uzunluğunda, 2 - 5 mm genişliğinde, tek, moniliform, herbir dalda 2-10 adettir. Reseptakul oval veya mızrak şeklindedir. Dalgardan korunmuş habitatlarda daha çok görülür, üreme Nisan- Mayıs aylarında olup, Karadeniz'de yaygın, kilit türdür, Romanya'da nadir olarak tanımlanmıştır. Sinop kıyılarında tanımlanan *C. barbata* kayalık tip substratında, kahverengi, holdfast tipi konik disk, tek sapa sahip, ana eksen 5,5 cm, formu silindirik/düz, tallus boyu 21-90 cm arasında değişen, tallus yüzeyi spinsiz, dallanma tipi alternat, birincil dallar terete olarak kaydedilmiştir. Toful yoktur. Hava kesesi reseptakulum diplerindedir. Apeks yuvarlak ve etrafında çıkıntılar mevcuttur, reseptakul tuberkulat tipinde kaydedilmiştir.

Cystoseira bosphorica Sauvageau Berov et al., [24] 2015, 0,5-10 m derinlikte, kayalık alanlarda, 3-4 mm çapında kalın eksenli, kaespitoz talli, 2-4 mm çapında, 5-90 cm uzunluğunda, tallus boyu 30-100-(120) cm, iyi gelişmiş dallanmaya sahip, terminal dalları daha uzun, 10-20 cm uzunluğunda ve 550 mm çapında kaydedilmiştir. Hava kesesi çok ve 8 mm uzunluğunda, 4 mm çapında, oval subkonik arasındadır. Apeks düz ve belirgindir, reseptakul büyük, 3,6 mm uzunluğunda ve 1 mm çapındadır. Konseptakulum çok, hafif belirgindir. Kuzeybatı Karadeniz, Boğazlar ve iyi korunan alanlarda tanımlanmıştır. Sinop kıyılarında tanımlanan *C. bosphorica* kayalık ve kum tipi substratta, kahverengi, holdfast tipi konik disk, eksen kaespitoz thalli/irregular, tallus boyu 25-38 cm arasında değişen, tallus yüzeyi spinsiz, dallanma tipi alternat, birincil dallar terete olarak tanımlanmıştır. Toful yoktur. Herbir reseptakulum dibinde hava kesesi bulunmaktadır. Apex yuvarlak, reseptakul terminal, tuberkulat şeklinde kaydedilmiştir.

4. Sonuçlar

Bu çalışma sonucunda; Sinop ili kıyılarında yayılış gösteren *Cystoseira* cinsinin özellikle morfolojik tanımlamada eksik olan literatür bilgisi tamamlanmıştır. Türlerin morfolojik sınıflandırmasında substrat tipi, renk, holdfast tipi, eksen tipi, tallus yüksekliği, dallanma tipi, toful ve hava kesesinin olup olmadığı ve yeri, reseptakul şekli dikkate alınmıştır. Seçilen 6 istasyondan toplanan 32 örnekten



15'i *Cystoseira crinita*, 8'i *Cystoseira schiffneri* türüne ait olup tüm istasyonlarda, 6'sı *Cystoseira barbata* türüne ait olup 1., 3. ve 4. istasyonlarda, 3'ü *Cystoseira bosporica* türüne ait olup 3. ve 4. istasyonlarda tespit edilmiştir. Çalışma ile ticari ve diğer kullanım alanlarında uygun olabilecek *Cystoseira* örneklerinin taksonomik kaydı ve yayılış bilgileri elde edilmiştir.

5. Kaynaklar

- [1] Guiry, M. D., Guiry, G. M., Algaebase world wide electronic publication. National University of Ireland, Galway. <http://www.algaebase.org>, (Algaebase, 04/07/2019).
- [2] Milchakova, N., (2011). *Marina Plants of the Black Sea, An Illustrated Field Guide, Sevastopol*, DigitPrint, 144 pp.
- [3] Anonim, (2019). <https://www.blue-ecosystems.com/rachel/SeaWeed/English/Cystoseira-C.-Agardh%2C-1821->
- [4] Anonim, (2018). “Promoting biodiversity enhancement by Restoration of *Cystoseira* POPulations”, <http://www.rocpoplife.eu> Erişim tarihi: 06/04/2018.
- [5] Güner, H. ve Aysel, V., (1999). “*Tohumuz Bitkiler Sistematiği*”, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi No: 108.
- [6] Iveša, L., Djakovac, T., & Devescovi, M., (2016). “Long-term fluctuations in *Cystoseira* populations along the west Istrian Coast (Croatia) related to eutrophication patterns in the northern Adriatic Sea”, *Marine Pollution Bulletin*, 106(1-2), 162-173.
- [7] Capdevila, P., Hereu, B., Riera, J. L., Linares, C., (2016). “Unravelling the natural dynamics and resilience patterns of underwater Mediterranean forests: insights from the demography of the brown alga *Cystoseira zosteroides*”, *J. Ecol.*, 104:1799-1808. doi: 10.1111/1365-2745.12625.
- [8] Gianni, F., Bartolini, F., Pey, A., Laurent, M., Martins, G. M., Airoidi, L., & Mangialajo, L. (2017). “Threats to large brown algal forests in temperate seas: the overlooked role of native herbivorous fish”, *Scientific Reports*, 7(1), 6012.
- [9] Taşkın, E. & Öztürk, M., (2005). “Kahverengi Alglerin Taksonomisi ve Türkiye'deki Türlerin Değerlendirilmesi”, *Ulusal Su Günleri*, (28-30 Eylül 2005, Trabzon) *Türk Sucul Yaşam Dergisi*, 4: 137-144.
- [10] Öztürk, M. ve Öztürk, M., (1988). “Akliman ve Hamsaroz Körfezi Üst-infralitoralinde Yeralan Bitkisel Organizmalar Üzerine Bir Araştırma”, IX. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-23 Eylül, Sivas, Cilt 3, 329-342.
- [11] Aysel, V., Erduğan, H., (1995). “Checklist of Black Sea seaweeds, Turkey (1823-1994)”, *Turkish Journal of Botany*, 19, 545-554.
- [12] Aysel, V., Sukatar, A., Dural, B., Erduğan, H., (2000). “Türkiye'nin Karadeniz Kıyıları Deniz Florası”, TÜBİTAK TBAG 1325 nolu proje 242 s.
- [13] Aysel, V., Erduğan, H., Dural Tarakçı, B., Okudan, E. Ş., Şenkardeşler, A. & Aysel, F., (2004). “Marine flora of Sinop (Black Sea, Turkey)”, *Ege University Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 21(1-2): 59-68
- [14] Aysel, V., Okudan, E.Ş., & Erduğan, H., (2005a). “Marina Algae and Sargasses of Mersin Shore (Mediterranean, Turkey)”, *Journal of Black Sea / Mediterranean Environment*, 11: 280-300.
- [15] Aysel, V., Erduğan, H. ve Dural Tarakçı, B., (2005b). “Marine Flora of Kastamonu (Black Sea, Turkey)”, *Journal of Black Sea / Mediterranean Environment*, 11: 179-194.
- [16] Aysel, V., Erduğan H., Dural Tarakçı, B. & Okudan, E. Ş., (2005c). “Marine Algae and seagrasses of Giresun Shores (Black Sea, Turkey)”, *Journal of Black Sea / Mediterranean Environment*, 11: 241-255.
- [17] Aysel, V., Erduğan, H. & Okudan, E. Ş., (2006a). “Marina Algae and Sargasses of Adana (Mediterranean, Turkey)”, *Journal of Black Sea/Mediterranean Environment*, 12: 35-57.
- [18] Aysel, V., Erduğan, H. & Okudan, E. Ş., (2006b). “Marina Algae and Sargasses of Hatay (Mediterranean, Turkey)”, *Journal of Black Sea/Mediterranean Environment*, 12: 159-179.
- [19] Güner, H., (1974). “*Cystoseira* species from Gulf of Izmir and their ese situations with qualitative-quantitative assessment of troops”, Ege University, Faculty of Science, Assoc. Prof. Thesis, p. 1-102, Izmir, Turkey.
- [20] Öztürk, M., (1996). “Taxonomy and distribution of *Fucales*”, *Tr J. Bot.* 20: 109-118.
- [21] Taşkın, E., Öztürk, M., (2007). “The genus *Cystoseira* of Turkey”: first report of *Cystoseira foeniculacea* f. *latiramosa* (Ercegovic) A. Gómez Garreta, M. C. Barceló, M. A. Ribera et J. R. Lluch. *Journal of Fisheries and Aquatic Science* 2(6): 410-416.
- [22] Taşkın, E., Jahn, R., Öztürk, M., Furnarı, G., & Cormacı, M., (2012). “The Mediterranean *Cystoseira* (with photographs)”, Celal Bayar University Press, No:4, p. 1-75, Manisa, Turkey.
- [23] Dhargalkar, V. K., Kavlekar, D., (2004). “*Seaweeds-A Field Manual*”, National Institute of Oceanography, Dona Paula, Goa, India.
- [24] Berov, D., Ballesteros, E., Sales, M., Verlaque, M., (2015). “Reinstatement of Species Rank for *Cystoseira bosporica* Sauvageau (Sargassaceae, Phaeophyceae)”, *Cryptogamie Algologie*, 36(1), 65-80.



NOTE: This research is supported financially by Sinop University Scientific Research Projects Coordination Unit, Turkey (FEF-1901-18-12).



SU ÇERÇEVE DİREKTİFİ VE İÇ SULARDA UYGULAMALARINA GENEL BAKIŞ

Nevra Erin, Elif Tezel Ersanlı*

Sinop University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology

eersanli@sinop.edu.tr

** Corresponding Author*

Özet

Su Çerçeve Direktifi uygulamalarının amacı, daha fazla bozunmayı engelleyecek düzeyde bir çevresel koruma; etkin ve sürdürülebilir su kullanımının sağlanması, içme suyu kaynaklarının korunması; kazalara bağlı kirlilik etkilerinin azaltılması ve önlenmesi; kirliliğin kaynağa yok edilmesi ve suyun adil ücretlendirilmesidir. Su Çerçeve Direktifi kapsamında ülkemizde 2023 yılına kadar 25 havza için nehir havza yönetim planlarının tamamlanması hedeflenmektedir. Çevresel hedeflerle amaçlanan; sucül çevre için yüksek bir koruma düzeyi sağlayarak uzun dönemli sürdürülebilir su yönetiminin sağlanmasıdır. Ülkemizde Büyük Menderes Nehir Havzası, Gediz Nehir Havzası, Bakırçay Nehir Havzası yönetim planlarının hazırlanması konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Ayrıca biyolojik kalite parametreleri, fizikokimyasal kalite unsurları ile birlikte fitoplankton, makroalg, makrofit, fitobentoz kompozisyonu ve balık faunası üzerine son derece ayrıntılı çalışmalar yapılmakta olup, literatüre önemli katkılar sağlanmaktadır. Bir alanı yönetmek için alanın biyolojik, fiziksel, kimyasal, hidrolojik ve ekonomik yapısı belirlenmelidir. Havza Yönetim Planının hazırlanması amacıyla yönetsel örgütlenme yapısının oluşturulması, izleme, değerlendirme, envanter toplama, işleme, bilinçlendirme çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu kapsamda, havza yönetim planları ile insan ve çevre sağlığının korunması, ekonomik faaliyetlerin sürdürülebilirliğinin sağlanması, havzada kirliliğin önlenmesi ve su kalitesinin iyileştirilmesi için noktasal ve yayılı kaynaklı kirliliğin kontrol altına alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Su Çerçeve Direktifi, Havza Yönetimi, İç Sular*

1. Giriş

Su Çerçeve Direktifi'nin temeli; Şubat 1996'da Avrupa komisyonu, Avrupa parlamentosu ve üye ülkelerin "suyun ticari bir ürün olarak değil, doğal bir miras olarak görülmesi ve korunması gerektiği" görüşünden hareketle ve "Avrupa Birliği su politikası" ile alakalı olarak uzlaşmaya varmasıyla başlamıştır. Bu uzlaşma beraberinde su kaynakları yönetiminde entegre bir yaklaşımın uygulanması gerekliliği konusunda bir fikir birliğini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla, Avrupa Birliği'ndeki bütün "su" ile ilgili direktifler bir araya getirilerek tek bir yönetmelik altında toplanmış [1] ve sonuç olarak, 23 Ekim 2000 tarih ve 2000/60/EC sayılı Avrupa Birliği Su Çerçeve Direktifi kabul edilmiş ve 22 Aralık 2000 tarihinde ise yayınlanarak yürürlüğe girmiştir (2000/60/EC, 2000).

Su Çerçeve Direktifi uygulamaları ile yapılmak istenen, daha fazla bozunmayı engelleyecek düzeyde bir çevresel koruma; ihtiyatlılık prensibinin uygulanması; etkin ve sürdürülebilir su kullanımının sağlanması; içme suyu kaynaklarının korunması; kazalara bağlı kirlilik etkilerinin azaltılması ve önlenmesi; kirliliğin kaynağa yok edilmesi, kirlenme öder prensibinin hayata geçirilmesi ve suyun adil ücretlendirilmesidir [2,3]. Pratikte ise; tanımlı nehir havzası bölgelerindeki tüm suların "iyi duruma" getirilmesini ve bunun sağlanmasında yüzeysel suları ve yeraltı suları için ekolojik hedeflerin ortaya konulmasını içermektedir. Su Çerçeve Direktifi evsel, endüstriyel, tarımsal vb. her türlü su kullanımını etkilemektedir [3].

Su Çerçeve Direktifine Göre Su Durumunun Sınıflandırılması yer üstü ve yeraltı suları için farklılık göstermektedir. Burada yer üstü suları için değerlendirme yapılacaktır.

2. Yer Üstü Sularında Ekolojik Durum

"Ekolojik durum" Su Çerçeve Direktifinde belirtilen sınıflandırma sonucunda, yer üstü sularının sucül ekosistemin yapısı ve fonksiyonu dikkate alınarak kalitesinin ifade edilmesidir (23 Ekim 2000 tarih ve 2000/60/EC sayılı Avrupa Birliği Su Çerçeve Direktifi). Su durum sınıflandırmasında beş sınıf bulunmaktadır (Ç: çok iyi; İ: iyi; O: orta; Z: zayıf, K: kötü).

Su Çerçeve Direktifine göre ekolojik durum değerlendirmesinde nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için kullanılan biyolojik, fizikokimyasal ve hidromorfolojik kalite unsurları ve sınıflandırması Şekil 2.1'de verilmektedir [4].

3. Biyolojik Kalite Unsurları

Üye ülkeler izleme programlarının bir parçası olarak biyolojik kalite unsurlarının koşullarını gösteren parametreleri izlemek zorundadır. Bu izlenen parametreler tarafından sağlanan kalite unsurlarının koşullarının tahminine dayanarak su kütlesinin ekolojik durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı koşullarda, belirli bir biyolojik kalite unsuru için güvenilir bir değerlendirmenin sağlanması amacıyla o unsurun belirleyicisi olan birçok parametrenin izleme sonuçlarının dikkate alınması gerekmektedir.

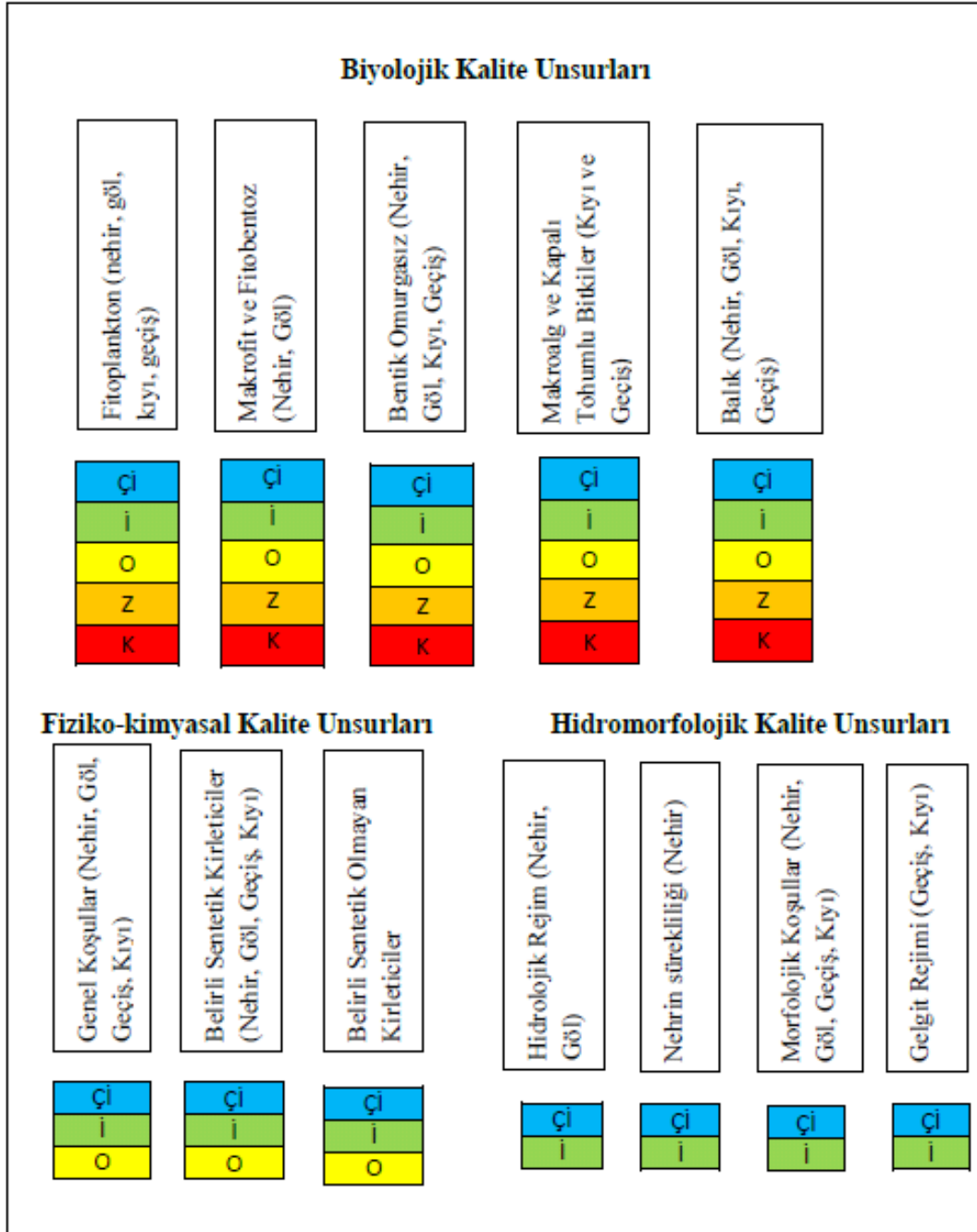
4. Kimyasal Durum

Bir su kütlesinin genel durumunun belirlenmesi için; ekolojik durumunun yanı sıra kimyasal durumunun da belirlenmesi mecburidir. Çevresel Kalite Standartları su kütlesinin kimyasal durumunun belirlenmesinde kullanılan araçlardır. Çevresel Kalite Standartları



Direktifi belirlenmiş olan 48 öncelikli kirletici için karşılanması halinde su kütesinin kimyasal durumunun iyi olmasını sağlayan maksimum kabul edilebilir derişim ve yıllık ortalama derişimi belirlemektedir [5]. Çevresel Kalite Standartları su kütleleri için verilen sınır değerlerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu sayede, alıcı ortamda Çevresel Kalite Standartlarının aşılmasına sebep olacak deşarjlar engellenecektir [5].

Su Çerçeve Direktifinin başlıca çevresel hedefi olan iyi su durumunun sağlanabilmesi açısından; yer üstü sularında iyi durum hem ekolojik hem de kimyasal durumunun en az ‘iyi’ durumda olmasıyla sağlanabilmektedir.



Şekil 2.1: Biyolojik, Hidromorfolojik ve Fiziko-kimyasal kalite unsurlarına ilişkin sınıflandırma [4]

5. İç Sularda Su Çerçeve Direktifi Uygulamalarına Genel Bakış

Su Çerçeve Direktifi kapsamında ülkemizde çalışmalar gerçekleştirilmekte olup “Su Havzalarının Korunması ve Yönetim Planlarının Hazırlanması Hakkında Yönetmelik” 17.10.2012 tarihli ve 28444 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Söz konusu Yönetmeliğe uygun bir şekilde 2023 yılına kadar 25 havza için nehir havza yönetim planlarının tamamlanması hedeflenmektedir [4]. 25 havza için (Şekil 3.1) Nehir Havza Yönetim Planları hazırlanırken çevresel hedefler belirlenecek ve



önlemler programı oluşturulacaktır. Bu sebeple ülkemizde Su Çerçeve Direktifinin uyumlaştırılması çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda, “Su Havzalarının Korunması ve Havza Yönetim Planlarının Hazırlanması Yönetmeliği” 17 Ekim 2012 tarihli ve 28444 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir [6]. Çevresel hedeflerle amaçlanan; sucul çevre için yüksek bir koruma düzeyi sağlayarak uzun dönemli sürdürülebilir su yönetiminin sağlanmasıdır. Su Çerçeve Direktifinin genel amacı iyi su durumunun sağlanması ve sularda oluşacak herhangi bir bozulmanın önlenmesidir [5].

“Su Çerçeve Direktifinin Türkiye’de uygulanması” projesi kapsamı “Nehir Havzalarının Yönetimi” ile ilgili olup, 6 nehir havza bölgesi belirlenmiştir. Bunlar içerisinde Büyük Menderes Nehir Havza’sında bir pilot çalışma gerçekleştirilmiştir [7].



Şekil 3.1: Türkiye’nin 25 nehir havzası [6]

Ülkemizde Gündoğdu ve Kocataş [8] Gediz Nehir Havzası yönetim planını tanımlamışlardır. Bu amaçla nehir havzası boyunca akarsu kol sayılarını ve kirlenici kaynaklarını tespit etmişler farklı noktalardan numuneler alarak incelemişlerdir. Aynı zamanda havzanın coğrafik durumu belirlenmiş, nüfusu kaydedilmiş, endüstriyelleşmede, tarımsal potansiyel, ürün çeşitliliği, su kaynakları ve kalitesi, yerleşim birimlerinin yoğunluğu kaydedilmiştir.

Bakırçay Nehri Havzası Yönetim Planını hazırlamak amacıyla havzanın coğrafik konumu, havzayı besleyen su kaynakları ve kolları tespit edilmiştir. Havza Yer üstü Su Kalitesi Yönetmeliği çerçevesinde değerlendirilmiş, nehir ve yan kollarının su kalite sınıfları, incelenen oksijenlendirme, nutrient, iz elementler ve bakteriyolojik parametrelere göre belirlenmiştir. Söz konusu kalite sınıfları Yer üstü Su Kalitesi Yönetmeliği kapsamında renklendirilerek haritalara işlenmiştir [9]. Yapılan çalışmada havzanın kirlilik yükü belirlenmiş ve buradan temin edilen suyun sulama suyu olarak kullanılması sonucunda hem yetiştirilen ürünlerin kalitesi ve veriminin hem de uzun vadede toprak kalitesinin düşebileceği ve tarımı olumsuz etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Havzadaki kirlilik yükleri dikkate alındığında, su kalitesinin iyileştirilmesi için hem noktasal hem de yayılı kirliliğin önlenmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Kısa vadede noktasal kaynaklı kirliliğin kontrol altına alınması için planlanan çalışmalar uzun vadede havza genelinde atıksu arıtma tesisleri ve katı atık bertaraf tesislerinin tamamlanmasına odaklanmaktadır.

Gelişen uygarlığın olumlu etkilerine karşın özellikle teknolojik gelişmeler çevre üzerinde olumsuzluklara neden olmaktadır. Çevre kirliliği 20. yüzyılda insanlığın en önemli sorunu olmuştur [10]. Artan dünya nüfusu, plansız kentleşme, endüstrileşme, savaşlar, nükleer denemeler, tarım ilaçları, yapay gübreler ve deterjanlar, kimyasal maddeler her geçen gün çevreyi kirlenmektedir. Bunun sonucu olarak çok fazla kirlenen hava, su, toprak, canlıların yaşamını etkilemekte ve hastalıklara neden olan belli başlı tehlike kaynakları durumuna gelmektedir [11].

Avrupa Su Çerçeve Direktifi, farklı biyolojik kalite unsurlarını (fitobentos, fitoplankton, makrofitler, bentik omurgasızlar) incelemeyi gerektirmektedir. Balıklar ve diatomlar 2000 yılından beri su kütlelerinin ekolojik kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır [12]. Su Çerçeve Direktifinde fitobentoz “makrofit ve fitobentoz” olarak adlandırılan biyolojik kalite unsurunun bir parçasıdır. Fitoplankton, ötrofikasyon baskısına tepki veren ilk biyolojik topluluk ve su sütunundaki nutrient konsantrasyonlarında bulunan biyolojik kalite unsurlarının en doğrudan göstergesi olarak düşünülmektedir. Ayrıca fitoplankton topluluğu, oldukça çeşitli ve dinamik olmasıyla da tanınmaktadır [13]. Su Çerçeve Direktifinin 2000 yılında Avrupa’da yürürlüğe girmesinden bu yana, fitoplankton yüzey sularının ekolojik durumunu değerlendirmek üzere kullanılması önerilen dört kalite unsurundan biri olarak kullanılmaktadır [14].

Günümüzde diatomlar nehirlerin ekolojik durumlarının değerlendirilmesinde bütün dünyada kullanılmaktadır. Çevresel koşullarda meydana gelen değişimlere karşı özellikle suyun iyon içeriğine, pH değerine, organik madde ve nutrient miktarına karşı oldukça hassas olması, geniş bir coğrafik dağılım göstermesi, çoğu diyatome türünün ekolojilerinin çok iyi biliniyor olması, her türün farklı



bir tolerans aralığına sahip olması sebebiyle, akarsu kirliliğinin göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [15-20]. Diatomlar ve çevresel değişkenler arasındaki ilişki güçlü ve ölçülebilir olup, suda yaşayan ekolojik koşulların uygun nicel göstergelerini oluşturur [21,22]. Bu durum Su Çerçeve Direktifi uygulamaları ile birlikte daha da yaygınlaşmış olup, ülkelerin kendine özgü diyatome indekslerini geliştirmeleri sonucunu doğurmuştur.

Ülkemizde özellikle akarsuların su kalitesindeki değişimlerinin diyatome çeşitliliği ve tür kompozisyonu değişimi ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmektedir [23-26]. Tokatlı ve Dayıoğlu [25] Murat Çayı (Kütahya)'nda, Yıldız ve Atıcı [1] Köprüçay Nehri'nde, Kalyoncu ve ark., Ağlasun Deresi (Isparta)'nde, Çiçek ve ark., [29] Darıören Deresi'nde yaptıkları çalışmalarda diatom popülasyonunun bolluğu ve bulunduğu çevresel konular üzerinde bilgi vermişlerdir. Diyatome indekslerinin kullanıldığı su kalitesi izleme çalışmaları ise 2000'li yıllarda başlamış olup, günümüzde daha fazla araştırmacının ilgi odağı olmuştur [30-37].

Bir alanı yönetmek, alan üzerinde gerektiğinde belli değişiklikler yapmayı gerektirir. Bunun için alanın biyolojik (koruma altındaki flora-fauna türleri, habitat çeşitliliği), fiziksel, kimyasal, hidrolojik ve ekonomik yapısı (geleneksel yapı, otlama, avcılık vb., tarım, turizm etkinlikleri) belirlenmelidir. Havza Yönetim Planının hazırlanması amacıyla yönetsel örgütlenme yapısının oluşturulması, izleme, değerlendirme, envanter toplama, işleme, bilinçlendirme çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu kapsamda, havza yönetim planları ile insan ve çevre sağlığının korunması, ekonomik faaliyetlerin sürdürülebilirliğinin sağlanması, havzada kirliliğin önlenmesi ve su kalitesinin iyileştirilmesi için noktasal ve yayılı kaynaklı kirliliğin kontrol altına alınması ve bu amaçla kısa, orta ve uzun vadede alınması gereken önlem ve tedbirler belirlenmesi gerekmektedir.

6. Kaynaklar

- [1] Coşkunışık, G., (2016). “*Madra Çayı (Balıkesir)'nda Su Çerçeve Direktifi Yöntemleri Kullanılarak Epilitik Diyatome Kompozisyonunun Araştırılması*”, Yüksek Lisans Tezi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 159 s.
- [2] Bowman, J., (2007). “*Understanding the Water Framework Directive Environmental Protection Agency (EPA)*”, <http://www.swrbd.ie/downloads/Keynote%20Address%20-%20Jim%20Bowman.pdf>.
- [3] Neachtain, Ó., (2009). “*Water Framework Directive EU Perspective*”, www.mwra.ie.
- [4] Sahtiyancı, Ö. H., (2014). “*Su Çerçeve Direktifi Kapsamında Çevresel Hedefler ve Önlemler Programı: Büyük Menderes Havzası Örneği*”, Uzmanlık Tezi, Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Ankara, 128 s.
- [5] European Commission, (2011). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive Guidance Document No:27 Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards.
- [6] Avrupa Birliği ile Çevre Alanında İlişkiler, (2012). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/10/20121017-2.htm>.
- [7] Anonim, (2004). Draft River Basin Management Plan Büyük Menderes. Implementation of the Water Framework Directive in Turkey-Final Report, Senter International Reference: MAT01/TR/9/3, Document number: 13/99044324/MJH, Grontmij Consulting Engineers, Houten.
- [8] Gündoğdu, V., Kocataş, A., (2006). “*Gediz Nehir Havzası Yönetim Planı Oluşturulmasına Yönelik Bir Yaklaşım*”, E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences 2006 Cilt/Volume 23, Sayı/Issue (3-4): 371-378.
- [9] OSİB, (2010). Kuzey Ege Havzası Koruma Eylem Planı, Orman ve Su İşleri Bakanlığı.
- [10] Palmer, C. M., (1980). “*Algae and Water Pollution*”, Printed in England by Tonbridge Printers Limited. England, 123 p.
- [11] Yaramaz, Ö., (1992). “*Çevre ve Su Kirliliği*”, E. Ü. Su Ür. Fak. Ders. Kitabı, Yayın No: 42, E. Ü. Basımevi, Bornova-İzmir, 121 s.
- [12] Bennion, H., Kelly, M. G., Juggins, S., Yallop, M. L., Burgess, A., Jamieson B. J., Krokowski, J., (2014). “*Assessment of ecological status in UK lakes using benthic diatoms*”, Freshw Sci, 33: 639-654.
- [13] Carvalho, L., Dodkins, I., Carse, F., Dudley, B., Maberly, S., (2006). “*Phytoplankton classification tool for UK lakes*”, Environment Agency.
- [14] Katsiapi, M., Moustaka-Gouni, M., Michaloudi, E., Kormas, K. A., (2011). “*Phytoplankton and water quality in a Mediterranean drinking-water reservoir (Marathonas Reservoir, Greece)*”, Environmental Monitoring Assessment, 181, 563-575.
- [15] Round, F. E., (1991). “*Diatoms in river water-monitoring studies*”, J Appl Phycol, 3: 129-145.
- [16] Round, F.E., (1993). “*A Review and Methods for The Use of Epilithic Diatoms for Detecting and Monitoring Changes in River Water Quality*”, United Kingdom for HMSO, 65 s.
- [17] McCormick P., Cairns, Jr J., (1994). “*Algae as indicators of environmental change*”, Journal Applied Phycology, 6 (5-6): 509-526. doi: 10.1007/BF02182405.
- [18] Kelly, M., (2000). “*Identification of Common Benthic Diatoms in Rivers, Field Studies*, 9:583-700.
- [19] Salomoni, S. E., Rocha, O., Callegro, V. L., Lobo, E. A., (2006). “*Epilithic Diatoms Indicators of Water Quality in The Gravatai River, Rio Grande Do Sul, Brazil*”, Hydrobiology, 246:559, doi:10.1007/s10750-005-9012-3.



- [20] Potapova M., Charles, D. F., (2007). “*Diatom metrics for monitoring eutrophication in rivers of the United States Diatom metrics for monitoring eutrophication in rivers of the United States*”, [Ecological Indicators](#), Vol. 7, Issue 1, 48-70.
- [21] Pan, Y., Stevenson, R. J., (1996). “*Gradient analysis of diatom assemblages in western Kentucky wetlands*”, J Phycol 32: 222-232.
- [22] Oliveira, M. A., Torgan, L. C., Lobo, E. A., Scharzbold, A., (2001). Association of periphytic diatom species of artificial substrate in lotic environments in the Arroio Sampaio basin, RS.
- [23] Sabater, S., Sabater, F., Tomas, X., (1987). “*Water quality and diatom communities in two Catalan rivers (N. E. Spain)*”, Water Research, 20, 8, 901-911.
- [24] Solak, C. N., Fehér, G., Barlas, M., Pabuççu, K., (2007a). “*Use of epilithic diatoms to evaluate water quality of Akçay Stream (Büyük Menderes River) in Mugla/Turkey*”, Arch. Hydrobiol. Suppl. 161, Large Rivers, 17: 327-338.
- [25] Tokatlı, C., Dayıoğlu, H., (2011). “*Murat Çayı (Kütahya) Epilitik Diyatomeleleri*”, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 25: 1-11.
- [26] Çiçek, L. N., Ertan, Ö. O., (2015). “*Köprüçay Nehri (Antalya) Su Kalitesinin Epilitik Diyatomlarla Belirlenmesi*”, Ege J Fish Aqua Sci, 32(2): 65-78.
- [27] Yıldız, K., Atıcı, T., (1996). “*Ankara Çayı Diyatomları*”, Gazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fen Bilimleri Dergisi, 6:59-87.
- [28] Kalyoncu, H., Barlas, M., Ertan, Ö. O., Gülboy, H., (2004). “*Ağlasun Deresi'nin Su Kalitesinin Fizikokimyasal Parametrelere ve Epilitik Alglerle Göre Belirlenmesi*. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 2 (12):7-14.
- [29] Çiçek, N. L., Kalyoncu, H., Akköz, C., Ertan, Ö. O., (2010). “*Darıören Deresi ve Isparta Çayı (Isparta)'nın Epilitik Algleri ve Mevsimsel Dağılımları*”, Journal of FisheriesSciences.com., 4 (1): 78-90. doi: 10.3153/jfscom.2010007.
- [30] Gürbüz, H., Kıvrak, E., (2002). “*Use of epilithic diatoms to evaluate water quality in the Karasu River of Turkey*”, J. Environm. Biol., 23: 239-246.
- [31] Karacaoğlu, N., Dalkiran, N., Dere, Ş., Şentürk, E., (2008). “*Emet Çayı'nın kirlilik düzeyinin diyatomelere dayandırılarak saptanması*”, 19. Ulusal Biyoloji Kongresi, 23-27 Haziran 2004, Trabzon.
- [32] Dalkiran, N., Karacaoğlu, N., Dere, Ş., Şentürk, E., (2008). “*Orhaneli Çayı'nın kirlilik düzeyinin diyatomelere dayandırılarak saptanması*”, 19. Ulusal Biyoloji Kongresi, 23-27 Haziran, Trabzon.
- [33] Kalyoncu, H., Çiçek, N. L., Akköz, C., Özçelik, R., (2009). “*Epilithic Diatoms from the Darıören Stream (Isparta/Turkey): Biotic indices and multivariate analysis*”, Fresineus Environmental Bulletin, 18 (7b) 1236-1242.
- [34] Solak, C. N., Ács, É., Dayıoğlu, H., (2009). “*The application of diatom indices in the Felent Creek (Porsuk-Kütahya)*”, Diatomededeingen, 33: 107-109.
- [35] Solak, C. N., Ács, É., Pabuççu, K., (2007b). “*BDI (Biyolojik Diyatome İndeksi) İndeksine Göre Düden Şelalesi (Antalya) Su Kalitesinin Durumu*”, 7. Ulusal Ekoloji ve Çevre Sempozyumu, 10-13 Eylül 2007, Malatya, p. 184.
- [36] Solak, C. N., (2011). “*The application of diatom indices in the Upper Porsuk River, Kütahya-Turkey*”, Türk J. Fish. Aquat. Sci., 11: 31-36.
- [37] Kalyoncu, H., Şerbetci, B., (2013). “*Applicability of Diatom-Based Water Quality Assessment Indices in Dari Stream, Isparta-Turkey*”, In Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology (No. 78, p. 1873). World Academy of Science, Engineering and Technology (WASET).



SOĞUK UYGULAMA SÜRELERİNİN *ZOPHOBAS MORIO* (FABRICIUS, 1776) (COLEOPTERA TENEBRIONIDAE)'NUN BİYOLOJİSİNE ETKİSİ

Evrım Sönmez¹, Yeşim Koç¹

¹Sinop Üniversitesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi, Fen Bilgisi Öğretmenliği Ana Bilim Dalı, Sinop – TÜRKİYE

Özet

Bu çalışmada 24 ve 48 saat soğuk uygulamasının *Zophobas morio*'da larva, pup ve ergin ağırlığı, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deformasyon yüzdesi ve ömür uzunluğu gibi bazı biyolojik özelliklere etkisi araştırıldı. Morio kurdu larvaları 28 ± 2 °C ve % 60 ± 5 nem içeren laboratuvar şartlarında, 1/1 rüşeym ve kepekli un + 5 g kuru maya içeren besin ile beslendi. Larvalar belirli bir büyüklüğe geldikten sonra 5'er tane olmak üzere beslenme ortamından petrilere aktarıldı. Ağırlıkları tartıldıktan sonra + 4°C'de buzdolabında 24 ve 48 saat bekletildi. 24 saatlik soğuk uygulamasının besleyici özellikleri çok yüksek olan *Z. morio* larvalarında ağırlık kaybına neden olduğu tespit edildi. Daha sonra yetiştirilecek yeni nesiller için pup süresi, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deformasyonu ve ergin ömür uzunluğunu negatif yönde etkilediği tespit edildi. Bu böcek larvalarının soğukta bekletilmesinin biyolojik özelliklerine olumsuz etki etmesi nedeniyle uygun olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Zophobas morio*, Soğuk Uygulaması, Pup Süresi, Ömür Uzunluğu.

1. Giriş

Yenilebilir böceklerin özellikle Morio kurdunun larva formlarının besin açısından zengin olması, yüksek protein ve yağ içermesi birçok hayvana canlı yem olarak kullanılmasında tercih sebebi olmuştur. Sürüngenler, çeşitli kuş türleri, örümcekler, balıklar Morio kurdunu tüketen canlılara örnek verilebilir. Morio kurdunun besin değerinin larva halindeyken daha fazla olması canlı yem olarak kullanılmasındaki en önemli sebeptir [1-4]. Bununla birlikte, yetiştirme şekli ve tüketilen besin gibi böceklerin sahip oldukları besin değerine etki eden çeşitli faktörler vardır [5]. Soğukta bekletmenin de böcek biyolojisine etki ettiği bilinmektedir.

Araştırmacılar ve üreticiler özellikle kültür yoğunluğu fazla olduğu dönemlerde, pup veya larvaları düşük sıcaklıklarda belirli sürelerde bekletmektedirler. Düşük sıcaklıkta bekletme durumu uygulanan sıcaklık ve maruz kalma süresine göre böceğin ergin çıkış süresinde, larva ve pup ağırlığında, pup açılım oranında, veriminde veya ergin deformasyonunda oldukça etkilidir [6, 7]. Türe göre değişmekle birlikte, düşük sıcaklığa maruz bırakılma süresinin belirli bir sürenin üzerine çıkması, böceklerin hayat döngüleri üzerine olumsuz etkilere neden olabilir. Uygulanan sıcaklık azaldıkça ve özellikle maruz kalma süresi uzadıkça oluşabilecek zararlar geri dönüşümsüz ve ölümcül olabilmektedir [8-10].

Bu çalışmada amaç soğukta bekletmenin *Z. morio*'da larva, pup ve ergin ağırlığı, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deformasyon yüzdesi ve ömür uzunluğu gibi bazı biyolojik özelliklerine etkisini tespit etmektir.

2. Materyal Metot

Bu çalışma Sinop Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Biyoloji laboratuvarında 2019 yılında yapıldı. Bu çalışmada 24 ve 48 saat soğuk uygulamasının *Z. morio*'da larva, pup ve ergin ağırlığı, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deformasyon yüzdesi ve ömür uzunluğu gibi bazı biyolojik özelliklere etkisi araştırıldı. Morio kurdu larvaları 28 ± 2 °C ve % 60 ± 5 nem içeren laboratuvar şartlarında, 1/1 rüşeym ve kepekli un + 5 g kuru maya içeren besin ile beslendi. Çalışılan besin karışımında iki jenerasyon üretilen larvalarla araştırma başlatıldı. Besin maddelerinin üzerinde hareketi kolaylaştırmak amacıyla talaş ilave edildi ve besinler 10 günde bir yenilendi. Erginlerin çiftleşmelerinde kolaylık oluşturan ve yumurta bırakmak için de tercih edilen yumurta kutularından küçük parçalar (2'er adet, 4×4×6 cm) kesilerek kaplara yerleştirildi. Plastik kapların üzeri başka canlı bulaşmasını önlemek amacıyla kapatılırken, böceklerin hava almasını sağlamak için üst kısımlarda küçük delikler açıldı. Nem ihtiyacı için patatesler (3×3 cm) küçük parçalar halinde kesilerek ve alüminyum folyo kâğıtlarına sarılarak kaplara yerleştirildi. Yataklığın küflenmemesi için 3 günde bir patatesler değiştirildi. Besin yataklığı 4-5 cm yükseklikte olacak şekilde ayarlandı. Larvalar belirli bir büyüklüğe geldikten sonra 5'er tane olmak üzere beslenme ortamından petrilere aktarıldı. Ağırlıkları tartıldıktan sonra + 4°C'de buzdolabında 24 ve 48 saat bekletildi. Bekletme süresi biten petrilere dolaptan alınarak tekrar laboratuvar ortamına getirildi, ağırlık ölçümleri yapıldı ve larva ağırlık kaybı hesaplandı. Daha sonra pup olmaları için laboratuvar ortamında bekletildi. Her gün kontrol edilerek pup olan larvaların pup oldukları tarihler kaydedildi. Pupa tartımı yapıldı ve puplar ayrı petrilere alındı. Petrilere her gün gözlemlendi ve puplardan ergin oluşuncaya kadar olan zaman kaydedildi. Açılmayan puplar tespit edilerek pup açılım oranı bulundu. Her ergin çıkışında süre hesaplanarak ergin çıkış süresi tespit edildi. Erginler ilk çıktıkları gün tartılarak ergin ağırlıkları kaydedildi. Yapısal olarak deformasyonu olan erginler belirlenerek deformasyon oranı tespit edildi. Erginlerin ilk çıktıkları ve öldükleri gün kaydedilerek ömür uzunlukları tespit edildi. Her bir soğuk uygulaması çalışması için üçer tekrar yapıldı ve ortalama değerler elde edildi.



3. Bulgular

Tablo 1. 24 saatlik soğuk uygulamasının *Zophobas morio* larvalarında ağırlık kaybı, pup ağırlığı, larvadan pup olma süresi, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deforme oranı, ergin böcek ağırlığı, ergin ömür uzunluğuna etkisi*

24 saat soğuk uygulaması	Larva ağırlığı I (mg)	Larva ağırlığı II (mg)	Ortalama larva ağırlık kaybı (mg)	Pup ağırlığı (mg)	Larvadan pup olma süresi (gün)	Pup açılım oranı (%)	Ergin çıkış süresi (gün)	Ergin deforme oranı (%)	Ergin böcek ağırlığı (mg)	Ergin ömür uzunluğu (gün)
I.D										
1	823.5	768.4	47.8	615.9	20	60	12	33.3	307.7	10
2	712.4	698.5		-	-		-		-	
3	806.2	679.6		447.3	46		12		366.8	12
4	700.5	683.2		-	-		-		-	
5	806.3	780.2		594.8	20		12		491.9	16
Ort.	769.7	721.9		552.6	28.6		12		388.9	12.6
II.D.										
1	756.2	686.7	55.5	-	-	40	-	100	-	-
2	824.5	744.5		609.7	15		14		512.4	16
3	813.6	758.3		-	-		-		-	-
4	696.9	683.8		-	-		-		-	-
5	793.0	733.1		489.1	46		11		421.0	13
Ort.	776.8	721.2		549.9	30.5		12.5		466.7	14.5
III.D.										
1	752.9	737.5	48.1	521.1	37	40	13	50	463.3	22
2	780.6	744.0		-	-		-		-	
3	843.7	788.6		-	-		-		-	
4	725.8	658.6		511.9	20		14		426.4	14
5	658.1	591.6		-	-		-		-	
Ort.	752.2	704.0		516.5	28.5		13.5		444.8	18.0
Deneme ortalamaları	766.2	715.7	50.4	539.6	29.2	46.6	12.6	61.1	433.4	15.0

*Larva ağırlığı I: Soğuk uygulamasından önceki larva ağırlığı

Larva ağırlığı II: Soğuk uygulaması sonrasında larva ağırlığı

Larvadan pup olma süresi: Larvanın soğuk uygulamasından çıkarıldıktan sonra pup olmasına kadar geçen süre

Ergin çıkış süresi: İlk pup olduğu günden ergin olana kadar geçen süre

I.D: I. Deneme, II.D: II. Deneme, III.D: III. Deneme

Ort.: Ortalama

Tablo 1’de 24 saat soğuk uygulamasının sonuçları verilmiştir. 24 saat soğuk uygulaması sonunda ortalama ağırlık kaybı 50.4 mg, pup ağırlığı 539.6 mg olmuştur. Larvadan pup olma süresi 29.2 gün olurken, pup açılım oranı % 46.6 olmuştur. Ergin çıkış süresi 12.6 gün olurken, ergin deforme oranı % 61.1, ergin böcek ağırlığı 433.4 mg, ergin ömür uzunluğu ortalama 15 gün olarak bulunmuştur.



Tablo 2. 48 saatlik soğuk uygulamasının *Zophobas morio* larvalarında ağırlık kaybı, pup ağırlığı, larvadan pup olma süresi, pup açılım oranı, ergin çıkış süresi, ergin deforme oranı, ergin böcek ağırlığı, ergin ömür uzunluğuna etkisi.

48 saat soğuk uygulaması	Larva ağırlığı I (mg)	Larva ağırlığı II (mg)	Ortalama larva ağırlık kaybı (mg)
I.D			
1	530.8	500.6	94.4
2	674.9	620.0	
3	643.9	625.8	
4	802.0	595.4	
5	682.0	521.6	
Ort.	666.7	572.6	
II.D.			
1	757.9	730.2	95.8
2	850.9	743.1	
3	723.5	688.4	
4	890.2	663.5	
5	799.0	717.1	
Ort.	804.3	708.4	
III.D			
1	759.4	619.1	89.4
2	693.9	650.3	
3	813.1	652.4	
4	749.9	732.7	
5	652.9	567.3	
Ort.	733.8	644.3	
Deneme ortalamaları	734.9	641.8	93.2

Tablo 2’de 48 saat soğuk uygulamasının sonuçları verilmiştir. Soğuk uygulamasından önceki ortalama larva ağırlığı 733.8 mg iken soğuk uygulamasından sonraki ortalama larva ağırlığı 641.8 mg, ortalama larva ağırlık kaybı ise 93.8 mg olmuştur. Hiçbir larva pup evresine geçememiş ve ergin hala gelememiştir.

4. Tartışma Sonuç

Sıcaklık hem larvaların gelişim aşamasında sayısını hem de boyutunu etkileyen önemli faktörlerdendir. Böceklerin gelişim aşamalarından pupal aşama ekstrem koşullara daha esnek cevaplar verebilirken yumurta veya genç larval aşamalar daha duyarlıdır [11]. Bu çalışmada farklı soğuk uygulamalarının (24 ve 48 saat) *Z. morio*’nun biyolojisine etkileri en açık bir şekilde larvalarındaki ağırlık kaybında gözlenmiştir. 24 saat soğukta bekletilen larvalarda ortalama ağırlık kaybı 50.4 mg iken bu değer 48 saat bekletilenlerde 93.2 mg dir. 24 saat bekletilenlerin neredeyse iki katıdır. Bu böceklerin besin değerinin özellikle larval aşamada yüksek olduğu göz önüne alırsak neredeyse yarı yarıya besin değerinin azaldığını söyleyebiliriz. Bu durum böceğin soğuğa adapte olamamasından, soğuğa adapte olma sürecinde yağ ve protein depolarını hızla tüketmesinden kaynaklanmış olabilir. Özellikle böcek üreticilerinin popülasyon çok yoğun olduğu dönemlerde larvaları soğukta yani buzdolabında bekletebilirler ve bu durum yeni oluşacak böcek nesilleri için risk taşımaktadır. Ayrıca canlı yem olarak kullanılacak larvaların besin değerinin de azalmasına neden olmaktadır. Bu böcek canlı yem olarak kullanıldığından yapılan çalışmalar daha çok besin değeri ve içeriği, plastik tüketiminde kullanımı gibi konulardan oluşmaktadır.

Böceklerde özellikle yağ doku düşük sıcaklığa maruz kaldığında açlık sırasında tüketilmektedir. Düşük sıcaklıkta bekletilen böceklerde enerji kaynaklarından lipidlerin tüketilerek bir ağırlık kaybı olduğu çalışmalar mevcuttur. Nurulloğlu ve Kalyoncu



(2000) *Galleria mellonella* puplarını +4°C’de 10, 20 ve 30 gün süre ile bekletmişler ve sürenin uzaması ile ağırlık kaybında artış, total lipid ve total yağ asidi yüzdelinde azalma olduğunu bulmuşlardır [12]. Yukarıda bahsedildiği gibi bu çalışmada da larval ağırlık kaybı oldukça fazladır.

Çalışmamızda 48 saat bekletilen larvalardan hiçbiri pup ve ergin evreye ulaşamamıştır. Dolayısıyla aralarında karşılaştırma yapılamamıştır.

Birkaç dakika veya birkaç gün arasında değişen soğuğa alışma süresi (aklimizasyon) böceklerde deformasyonlara neden olabilir. Morio kurdunu larvadan ergin aşamaya kadar yetiştirmek her ne kadar zor olsa da meydana gelen erginlerin hemen hemen hepsi sağlıklı bireylerdir. 28 ± 2 °C de ve % 60 ± 5 nemde yetiştirilen bireylerin çok az bir kısmında deformasyona rastlanmıştır (Evrım Sönmez, Yeşim Koç kişisel gözlem, yayınlanmamış data). Buradaki deformasyondan kasıt ise ön kanat (elytra) oluşumlarında güdüklük veya ön kanatlarının birleşimindeki açıklıktır. Dolayısıyla bu çalışmada 24 saat soğukta bekletilen larvalardan ergin olan bireylerdeki deformasyon yüzdesi (ergin deformasyon oranı) %61.1’dir ve oldukça yüksek bir orandır. Bu durum böceğin pup içerisinde iken bekletme süresi arttıkça geliştirdiği adaptasyonların işe yaramamasından kaynaklanabilir. Ayrıca pup içerisinde düşük sıcaklığa karşı geliştirdiği adaptasyon olan su kaybına uzun süre direnç gösterememesinden kaynaklanabilir. *Choristoneura occidentalis* puplarının 2 °C ve 5 °C düşük sıcaklıklarda iki hafta bekletilmiş bu süre sonunda erginleşme oranının azaldığı, 8. hafta sonunda hiç ergin çıkışı olmadığı soğukta bekletilme süresinin uzaması ile ergin ömür uzunluğu önemli oranda azaldığını bulmuşlardır [13].

Kalyoncu ve ark., (2005) *Galleria mellonella* ile yaptıkları bir çalışmada böcekleri soğuğa alıştırma açısından sıcaklığın tedrici yapılmasına rağmen, 23. ve 30. gün düşük sıcaklık uygulamasında uygulamaya maruz kalan gruplarda pup açılma oranı % 0 bulunmuştur. Bu da düşük sıcaklıkta bekletilme süresinin artmasının, pupun açılma oranının azalmasına sebep olduğunu göstermektedir. Uygulama süresinin artışı ile ya canlı birey sayısının azaldığı ve kısa zamanda öldüğü ya da hiç canlı birey kalmadığı tespit edilmiştir [14]. Çalışmamızda da özellikle 48 saat soğukta bekletilen larvalardan hiçbir pup oluşumu ve ergin çıkışı olmamıştır. Buna dayanarak *Z. morio* larvalarının soğuğa oldukça duyarlı oldukları sonucu çıkarılabilir.

Z. morio gerek besin gerekse yem olarak kullanılan bir böcek türü olduğu göz önüne alınırsa, yetiştiriciler böcek larva ve puplarına talep olmadığı takdirde larva veya pupları soğukta bekleterek daha sonra alıcıya ulaştırmaktadırlar. Fakat bekleme süresinin artışının biyolojisinde değişiklik yapacağı, deforme olan böcek sayısının çok fazla artacağı, içerdiği protein ve lipid miktarının azalabileceği düşünüldüğünde bu böceğin bu şekilde çalışmalarda kullanılması veya canlı yem olarak tedarik edilmesi uygun olmayacaktır. Soğukta bekletilme süresi ise hem larva ve pupların hayatta kalma ve pup açılım oranlarını, daha sonra bu puplardan çıkacak erginlerin ömür uzunluğu, deforme olup olmamaları gibi birçok parametreyi etkilemektedir. Özellikle kitlesel üretim yapacak araştırmacıların en iyi kaliteyi ve verimi alabilmek için bu parametrelere dikkat etmeleri tavsiye edilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda larvalar 24 saatten daha az sürelerde soğuğa maruz bırakılarak bu çalışmanın tekrar edilmesi tavsiye edilir.

5. Kaynakça

1. Barker, D.; Fitzpatrick, M.P.; Dierenfeld, E.S. Nutrient composition of selected whole invertebrates. *Zoological Biology*. 1998, 17, 123–134.
2. Finke, M.D. Complete nutrient composition of commercially raised invertebrates used as food for insectivores. *Zoological Biology*. 2002, 21, 269–285.
3. Van Huis, A.; van Itterbeeck, J.; Klunder, H.; Mertens, E.; Halloran, A.; Muir, G.; Vantomme, P. Edible Insects—Future Prospects for Food and Feed Security; FAO Forestry Paper 171; Food and Agriculture Organization of the United Nations: Rome, Italy, 2013. Available online: <http://www.fao.org/docrep/018/i3253e/i3253e00.htm> (accessed on 31 July 2015).
4. Sabuncuoğlu K.M., Turgud F., Şamlı H. E. 2018. Bazı Böcek Türlerinin Yemlerde Kullanım Olanakları. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 15 (02), 73-77.
5. Adámková, A., L.Kouřimská, M.Borkovcová, M.Kulma ve J.Mlček, 2016. Nutritional values of edible Coleoptera (*Tenebrio molitor*, *Zophobas morio* and *Alphitobius diaperinus*) reared reared in the Czech Republic. *Potravinarstvo*, 10: 663-671. Bernard, J.B., M.E. Allen and D.E.
6. Allen J. L., Clusella-Trullas S., Chown S. L. 2012 The effects of acclimation and rates of temperature change on critical thermal limits in *Tenebrio molitor* (Tenebrionidae) and *Cyrtobagous salviniae* (Curculionidae). *Journal of Insect Physiology* (58) 669–678.
7. Koo H., Seon-Gon K., Hyung-Keun O., Jung-EunK., Duck-Soo C., Do-Ik K., Iksoo K. 2013. temperature-dependent development model of larvae of mealworm beetle, *Tenebrio molitor* l. (Coleoptera: Tenebrionidae). *Korean Journal of Applied Entomology*. Vol 52, issue 4, 387-394.
8. Çalışlar S. 2017. Un kurdu böceğinin besin içeriği ve kanatlı hayvan beslemede kullanım imkânları. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi* Cilt 6 (ICAFOF 2017 Özel Sayı) 226-232.
9. Özcan M. A. 2014. Kanatlı hayvanların beslenmesinde kullanılan yeni alternatif protein kaynakları. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(2): 66-70.
10. Tekeli A. 2014. Hayvan beslemede alternatif protein kaynağı olarak böceklerin kullanımı. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi* 1(4): 531–538.



11. Riberio N. T. G. M. 2017. *Tenebrio molitor* for food or feed. Rearing conditions and the effect of pesticides on its performance. ESAC (*Escola Superior Agraria, Politecnica de Coimbra*). 1-70.
12. Nurullahoğlu Z. Ü., Kalyoncu L. 2000. Düşük sıcaklığın *Galleria mellonella* (L.) (Lepidoptera : Pyralidae) puplarının total lipid ve total yağ asidi yüzdelerine etkileri. *SÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 1(16), 91-93.
13. Li, S. Y. ve Otvos, I. S. Effects of storage on adult emergence and fecundity of *Choristoneura occidentalis* (Lep., Tortricidae). *Journal of the Entomological Society of British Columbia*. 95:3-7, (1998).
14. Kalyoncu L., Üstüner T., Aktümsek A. 2005. Farklı Sıcaklık Derecelerinin *Galleria mellonella* (L.) Pupa'nın Açılma Oranına Etkileri. *SÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, (26) 71- 74.



CAPAN-1 HÜCRE HATTINDA ALTIN NANOPARTİKÜL KULLANILARAK SIRNA ARACILI GEN SUSTURULMASI

F. Azize Budak Yıldırım¹, Büşra Küçükekmeçci²

¹ Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Hizmetleri ve Teknikleri Bölümü / Kırıkkale, TÜRKİYE

azhar2498@yahoo.com

² Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü / Kırıkkale, TÜRKİYE

bsrakckkmkci@gmail.com

Özet

Günümüzde istatistiklere bakıldığında kanser dolaşım sisteminden kaynaklı nedenlerden sonra gelen ikinci ölüm nedeni olarak yerini almaktadır. Birçok türü bulunan kanserin bazı türleri belirti vermeden ilerleyen bir süreç sergiler. Bunlardan birisi pankreatik kanserdir. Ölüm oranı yüksek olan bu türde erken tanı zorluğu, metastazın hızlı olması ve uygulanan geleneksel tedavilere yanıt vermemesi önemli etmenlerdir. Bu nedenle tanı ve tedavi amacı ile yeni yöntemleri geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Olumsuz etkilerin en aza indirgenebilmesi için hedef bölge odaklı yöntemler büyük önem taşımaktadır. Bunlardan en önemlisi gen terapi yöntemidir. Çalışmalar özellikle, post-transkripsiyonel gen susturulması üzerine yoğunlaşmaktadır.

RNA interferans (RNAi) molekülleri gen terapide büyük önem taşımaktadır. Çalışmalarda bu moleküllerden küçük kodlanmayan RNA (siRNA); hedef gene çeşitli mekanizmalarla iletimi ile hedef genlerde terapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Ancak moleküllerin hedef hücreye verimli bir şekilde ulaştırılmaması dezavantajları arasındadır. Bu sorunun çözülmesi ve molekülün hedefe etkili bir şekilde ulaştırılmasında biyolojik ve kimyasal vektörler kullanılarak çalışmalar sürdürülmektedir.

Bu çalışmada; Capan-1 hücre hattında, pankreatik kanserde etkili olan K-RAS geninin, siRNA ve altın (Au) nanopartikül kullanılarak susturulması amaçlandı. Capan-1 hücre hattında belirlenen konsantrasyonlarda altın nanopartikül ve 25 nM siRNA kullanılarak; Real-Time PCR, İkili Boyama ve jel elektroforezi gerçekleştirildi. Elde edilen verilere göre; Real-Time PCR’da housekeeping gen (GAPDH) için yükseltgenme gözlenirken, KRAS geni için yükseltgenme gözlenmedi. Nanopartikül siRNA kompleksinin hedef genin susturulmasında etkili bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha fazla bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: siRNA, Capan-1, kRAS, Real-Time PCR

1. Giriş

1.1. Kanser

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) verilerine göre sadece 2018 yılında, 18,1 milyon insana kanser teşhisi konulurken, 9,9 milyon kişi kanserden hayatını kaybettiği belirtildi.[1]

Kanser hücreleri buldukları doku ve organlarda işsizliğe ya da kendi işlevleri dışında farklı işlevlere sebep olabildiği gibi çevresinde ya da daha uzağındaki doku ve organlara da kan ve lenf damarları ile taşınarak hasara neden olabilmektedirler.[2] Sağlıklı bireylerde hücrelerde meydana gelen çoğalma ve apoptoza bağlı hücre kayıpları arasında oransal bir denge vardır. Kanseri hücrelerde ise bu denge yok olur ve kontrol mekanizmasında aksaklıklar meydana gelir. Meydana gelen aksaklıklar her doku ve hücreye göre farklılık gösterebilmekte ve bunun sonucunda farklı kanser türleri ortaya çıkmaktadır.[3]

Kanser oluşumunda, özellikle DNA’da meydana gelen hasar, DNA tamir mekanizmasından sorumlu proteinlerde meydana gelen mutasyonlar, epigenetik değişimler, apoptoz yollarındaki mutasyonlar, RNA metabolizmasında oluşan bozukluklar ve hücre siklusunun kontrol noktalarında oluşan hatalar kanser hücresi oluşumuna neden olmaktadır. Farklı şekillerde oluşabilen kanserli hücreler, oluşumdan sonra benzer özellikler taşırlar. Bu özellikler arasında kararsız hücresel ve genomik yapı, telomeraz enzimi üretimi sağlayarak sabit telomeraz seviyesine sahip olma, hücre dışından gelen anti-prolatif sinyallere karşı duyarız davranma, genellikle apoptoza girmeme eğilimi, anjiyogenez ile beslenme, metastazla farklı dokulara göç edebilme, stres koşullarına göre davranış değişikliği yer almaktadır. [4, 5]

Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altında olduğundan kanser temel olarak genlerle ilişkili olan bir hastalıktır. Kanseri oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubu bulunmaktadır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir. Hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan normal genler olan proto-onkogenler, mutasyonlar, artmış gen ifadesi, gen duplikasyonları ve/veya kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilirler. En bilinen onkogenlere örnek olarak RAS, Erk, MYC gibi genler gösterilebilir.[6]

Bilinen 100’den fazla kanser türü olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen kanser aynı zamanda kişisel bir hastalıktır. Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA’sı birbirine benzemediği için kişilerin benzer tedavilere farklı cevaplar verdiği görülen bir gerçektir. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte günümüzde var olan tedavilere ek olarak



yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Standart olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlere ek olarak aşılarda biyolojik, hormonal, hedeflenmiş ve gen terapiler giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır.[6]

Pankreas karın bölgesinin üst kısmında, duodenum ile dalak arasında yer alan retroperitoneal yerleşimli, 70-150 gr ağırlığında, 14-20 cm uzunluğunda, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan önemli bir organdır. [7]

Pankreasın infiltratif duktal adenokarsinomu (PDAK), pankreas kanseri olarak bilinir. Pankreas kanseri, pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN'ler) olarak adlandırılan noninvaziv displastik intraduktal lezyonlardan köken alır. Mortalitesi oldukça yüksektir ve kötü prognozudur..[8] Dünyada en sık görülen kanser türleri içerisinde 13. sırada, kanser ölümleri içerisinde ise 8. sıradadır. Olguların çoğu ileri yaştadır. Sigara içme, kronik pankreatit ve diabetes mellitus PDAK gelişme riskini artırır.[9] PDAK'ta, diğer kanserlerde olduğu gibi kromozomal değişikliklerden nokta mutasyonlarına kadar çok çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler %10 olguda saptanmıştır. PDAK olgularında çeşitli kromozomal değişikliklerin saptandığı bildirilmektedir. PDAK'ların çoğu (%90) K-ras onkogen aktivasyonu gösterir [10-12]. Jones ve ark. [13] yaptıkları çalışmada K-ras geninin, 24 PDAK olgusunun neredeyse tamamında (>%95) nokta mutasyon ile aktive olduğunu tespit etmiştir.

KRAS proteini, normal hücre büyümesinde görev alan önemli moleküllerden biridir. KRAS geni tarafından üretilen protein, dış ortamdan alınan sinyallerin hücre çekirdeğine iletiminde rol oynar. Mutasyona uğraması durumunda hücre "agresif" bir büyüme gerçekleştirir. Mutasyonlu KRAS, hücre dış ortamdan sinyal almaya bile sürekli "çoğal" komutunu gönderir. KRAS, akıllı ilaçlara karşı gelişen ilaç dirençliliğinden de sorumludur. KRAS mutasyonları; sıklıkla ekzon 1 içerisinde yer alan kodon 12 (%80) ve 13 (%15) ile ekzon 2 içerisinde yer alan kodon 61'de bulunmaktadır.[14]

Normal hücrelerde Ras proteinleri, sinyal uyarımı ile guanozin trifosfat (GTP)'a bağlanıp aktif duruma geçerler ve gelen sinyalleri nükleusa iletirler. Sinyal iletimi sonlandığında ise, bağlı olan GTP molekülü, guanozin trifosfataz (GTPaz) enzimi ile hidrolize edilir. Bunun sonucunda Ras proteinleri guanozin difosfat (GDP)'a bağlı duruma geçerek inaktif duruma geçerler. Böylelikle, Ras proteinleri bir sonraki uyarıcı sinyalleri beklemek üzere dinlenme evresine geçerler. Mutant Ras proteininde, GTPaz aktivitesi inhibe edildiğinden gen ürünleri kontrolsüz olarak üretilmeye devam etmektedir.[15]

Pankreas kanserli hücrelerin pankreatik intraepitelyal neoplazilerinde (PaIN) gözlenen genetik anomaliler histolojik ilerleyişin seyrini yansıtmaktadır. K-ras mutasyonu PanIN lezyonlarının gelişiminde önemli bir role sahiptir. PanIN-1 lezyonlarının % 36'sında, PanIN-1B lezyonlarının % 44'ünde, PanIN-2 ve PanIN-3 lezyonlarının %87'sinde K-ras mutasyonu tespit edilmiştir. [16, 17]

1.2. Gen Terapi

Gen terapisi; hastalığın gelişmesinden sorumlu kusurlu (defektif) genleri düzeltmek için, nükleik asitlerin (DNA veya RNA) hastaya transfer edilmesi ve tedavisel etki ile sonuçlanmasıdır. Gen tedavisi; eksik proteinin vücutta üretilmesi, tedavi edici proteinlerin ekspresyonunun artırılması ya da zararlı proteinlerin üretimini inhibisyonu (gen susturma yöntemi) yolları ile sağlanır.[18]

Gen tedavisi, eşey hücre hattı (germline) gen tedavisi ve somatik gen tedavisi olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir. Gen tedavisinin başarısı, nükleik asit bazlı molekülün hedef hücreye ulaştırılması ve etkili ekspresyonuna bağlıdır. Nükleik asit bazlı moleküller fiziksel özellikleri açısından, vücutta uygulandıkları zaman, kan dolaşımında, ekstraselüler ve intraselüler ortamlarda birçok biyolojik bariyere takılırlar. [19] Gen tedavisinde nükleik asitlerin bariyerleri aşması ve hedef dokuda ekspresyonunun modülasyonu için gen transfer sistemleri geliştirilmiştir. Gen transfer vektörü de denilen bu sistemler; hedef dokudaki hücrelerin spesifik reseptörleri tarafından tanınır ve hücre membranından girip nükleusa ulaşır. Nükleusta, transgen transkripte olur ve hücrede ilgili proteinin üretimini sağlayarak tedavi edici yararlı sonuçlanır. [18, 20]

Gen susturma yaklaşımı; Antisens, RNA interferans (siRNA), mikrona (miRNA), aptamer ve ribozim teknolojilerini içermektedir. Gen susturma transkripsiyon ya da translasyon sırasında olabilmektedir.[18, 21]

1.2.1. RNA İnterferans (RNAi)

RNA interferans, uygun çift zincirli RNA'nın hücreye girdiği zaman, endojenik komplementer mRNA dizisinin parçalanmasına yol açan, transkripsiyon sonrası gen susturma mekanizmasıdır. RNA interferans, Dicer adı verilen bir RNase III enzimi tarafından çift zincirli RNA'nın küçük engelleyici RNA'lara (siRNA) kesilmesi ile başlamaktadır. Bu siRNA'lar daha sonra, bir multiprotein-RNA nükleaz kompleksi olan, RNA- indükleyici baskılama kompleksine (RISC) bağlanır. RISC, siRNA'ları komplementer mRNA'yı bulmak için kullanır ve hedef mRNA'yı endonükleolitik olarak keser. Neticede spesifik mRNA'nın azalması uygun proteinlerin azalmasına yol açar. RNA interferans doğal bir mekanizma olmakla birlikte in vitro olarak sentezlenen siRNA'lar kullanılarak endojenik genlerin ekspresyonu baskılanabilmektedir. Bu yüzden RNA interferans moleküler gen fonksiyonu analizinde ve aynı zamanda gen tedavisinde geniş bir uygulama alanına sahiptir.[22] Gen tedavisinin gerçekleştirilebilmesi için sağlıklı genin hastanın hedeflenen hücrelerine taşınması gerekmektedir. Gerekli olan bu taşınım vektör adı verilen taşıyıcı moleküller ile gerçekleştirilmektedir.

1.2.2. Genin Aktarımında Kullanılan Ajanlar

Gen terapisi hücredeki hasarın dışarıdan aktarılan bir gen vasıtasıyla tedavi edilmesini hedefleyen bir yöntemdir. Tedavinin gerçekleştirilebilmesi için sağlıklı genin hastanın hedeflenen hücrelerine taşınması gerekmektedir. Gerekli olan bu taşınım vektör adı verilen taşıyıcı moleküller ile gerçekleştirilmektedir. Taşınım için farklı vektör grupları ve çeşitli aktarım teknikleri kullanılmaktadır. Gen aktarım vektörleri biyolojik vektörler ve fiziksel veya kimyasal vektörler olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır.

Biyolojik vektörler enfeksiyon olarak adlandırılan plazmid veya viral-aracılı sistemleri ifade eder. Fiziksel veya kimyasal vektörler ise non-viral vektörler olarak adlandırılır ve geni hücrelere kimyasal veya fiziksel yolla aktarır. Non-viral vektör olarak sadece



DNA'nın kullanıldığı, lipid-DNA kompleksinin kullanıldığı ya da insan yapay kromozomlarının kullanıldığı vektörler tasarlanabilir.[23]

1.2.2.1. Nanopartiküller

Büyüklikleri 10-100nm arasında değişen, çözünmüş, hapsedilmiş veya absorbe olan etkin maddeyi kontrollü olarak salan katı kolloidal partiküllerdir. Nanopartiküllerin ligantlar bağlanarak hedeflenebilme, liyofilize edilerek saklanabilme, farklı biyoaktif ajanlar bir arada enkapsüle edilebilme, DNA'yı serum nükleazlarına karşı degradasyondan koruyabilme gibi avantajları vardır. Özellikle tıp ve biyoteknolojik alanlarda kullanılmak üzere çeşitli özelliklerde nanoboyutlarda nanomalzemeler sentezlenmeye başlanmıştır.[24]

Nanopartikül sistemler oluşturulurken amaç; çok hafif, akıllı, ucuz ve temiz malzemeler elde etmektir. Her polimer kendine ait farklı özelliklere sahip olduğundan dolayı nanopartiküller çeşitli özelliklere sahip olmaktadır. Bu özellikleri sayesinde kanserin teşhis ve tedavisinde, hedefe yönelik ilaç salınımında, biosensörler gibi tıp ve biyoteknoloji alanlarında yaygın olarak tercih edilmektedirler.[25]

Bunlardan altın (Au) nanopartiküller, gen terapisi ve ilaç salınımı uygulamaları için en uygun ve verimli inorganik yapılardır. Toksik değildir ve biyouyumludurlar. Au nanopartiküller kızılötesi ışına yakın değerlere sahip olması ve X-ray ışınlarını yakalama özelliği nedeniyle nanoteknoloji alanında ilk olarak biyomedikal görüntüleme için kullanılmıştır. Bu özellikleri sayesinde altın nanopartiküller karanlık alan mikroskobu, fototermal mikroskobu, geçirimsiz elektron mikroskobu gibi tekniklerle kolayca görüntülenebilmekte ve hücre içine alımı gözlemlenebilmektedir.[26] Altın nanopartikülün fiziksel boyutu hücre içine alımda önemli bir role sahiptir. Bu partiküllerin yüksek oranda kararlılık, biyouyumluluk ve yüzey aktivitesi, düşük oranda sitotoksiste, tiyol gruplarına karşı afinite gibi avantajlarından dolayı birçok çalışmada tercih edilmektedir. Visaria ve arkadaşları PEG kaplı altın nanopartikülleri kullanarak TNF α salınımı gerçekleştirmişlerdir. Bu sistem azaltılmış sistemik toksiste sağlarken, tümör parçalanmasını da arttırdığını bildirmişlerdir. Buna rağmen transfeksiyon verimliliğini olumsuz etkileyen düşük DNA bağlama kapasitesine sahip olma gibi dezavantajları bulunmaktadır.[27, 28, 29]

2. MATERYAL/ YÖNTEM

2.1. Materyal

İnsan pankreas kanseri hücre hattı Capan-1, RPMI-1640 besiyeri (Roswell Park Memorial Institute-1640, Fetal Bovine Serum (FBS; Biological Industries), etanol, tripsin-EDTA Solüsyon C bulunan PBS (Biological Industries), işaretleme yapmak için tripan mavisi boya kullanıldı. Hedef K-ras genini susturmak için kullanılan siRNA (KRAS- Homo- 244 F-GCCUUGACAGCUAATT R-UUAGCUGUAUCGUCAAGGTT, KRAS- Homo-585 F-GGACUUAGCAAGUUAUTT R-AUAACUUCUUGCUAAGUCCTT, KRAS-Homo- 643 F-GGUGUUGAUGAUGCCUUCUTT R-AGAAGGCAUCAACACCTT) ABM firmasından temin edildi. Hedef gene, susturucu siRNA'nın kontrollü olarak taşınmasını sağlamak amacıyla polimerik nanopartikül olan, polietilen imin kaplı altın nanopartikül kullanıldı. Sitotoksiste testi, standart olarak kullanılan WST-1 analiz kiti (Biovision) kullanıldı. İkili boya solüsyonunun hazırlanmasında Ribonükleaz A (Serva) , Hoechst 33342 (Serva), Propidium İyodide (Serva) kullanıldı. RNA izolasyonu için, High Pure RNA Isolation Kiti (Roche), elde edilen RNA'lardan cDNA sentezi için Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kiti (Roche), K-ras geninin ekspresyonunun araştırılması için, LightCycler® 480 sistemi (Roche) kullanıldı. RT PCR analizinde; housekeeping GADPH ve Kras R5'-TTGGATCATATTCGTCCACAA-3', Kras F5'-ACTTGTGGTAGTTGGAGCAGA-3' primerleri (Sybr green, Roche) kullanıldı.

2.2. Yöntem

Bu çalışma 3 ayrı aşamadan oluşmaktadır. İlk bölümde hücre kültürü ve optimizasyon çalışmaları yer almaktadır. Sıvı azot içerisinde donmuş halde bulunan CAPAN-1 pankreas kanseri hücreleri kültüre edilerek hazırlandı, K-ras-siRNA ve Au nanopartikül çözeltileri hazırlandı ve çalışma için uygun dozlar belirlendi.

İkinci aşamada Capan-1 hücre hattında Au nanopartiküllerinin hücre ile etkileşimi sağlandı. Daha sonra belirlenen dozların sitotoksiste analizi için WST-1 testi yapıldı ve kombine uygulamaların hücreler üzerindeki etkisi incelendi. Apoptoz/nekroz ikili boyama yapılarak siRNA'nın, tümör hücreleri üzerindeki tekli ve ikili etkisini artırıp artırmadığını veya bu etkiyi nasıl devam ettirdiğini incelemek için hücrelerin ölüm yollarından hangisini seçtiği morfolojik olarak değerlendirildi ve inverted mikroskop ile görüntüldü.

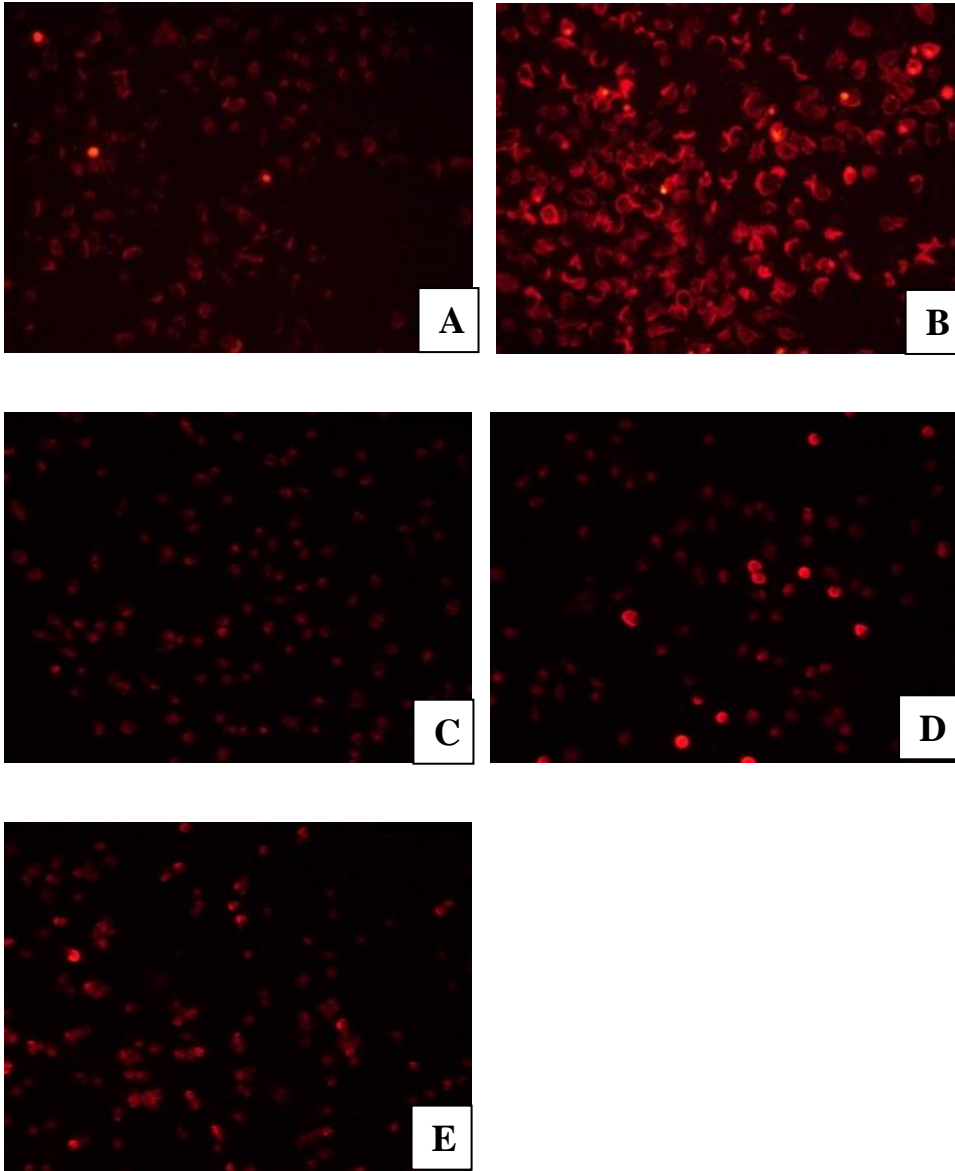
Son bölümde ise siRNA ile baskılanan K-ras geninin ekspresyon seviyesini göstermek için RT-PCR uygulaması yapıldı. Farklı Au nanopartikül ve siRNA uygulamaları için mRNA izolasyonu gerçekleştirildi ve izole edilen RNA'dan cDNA sentezi gerçekleştirildi. Au nanopartikül ve siRNA ile birlikte hazırlanan farklı konsantrasyonların hücrelere uygulanmasından sonra K-ras geninin ekspresyon seviyeleri LightCycler 480® cihazı ile analiz edildi. Ayrıca PCR ürünleri agaroz jel elektroforezinde yürütüldü.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. İkili Boyama ile Elde Edilen Nekrotik İndeks Sonuçları

İkili boyama metodunda kullanılan PI floresan boyası ile elde edilen ışınlar dikkate alınarak siRNA, nanopartikül ve siRNA-nanopartikül uygulamalarının Capan-1 hücrelerinde nekrotik indeksi; 480-520 nm dalga boyunda floresan ışık (FITC filtresi ile) altında belirlendi. Nekroz görüntüleri Şekil 3.1'de verildi.





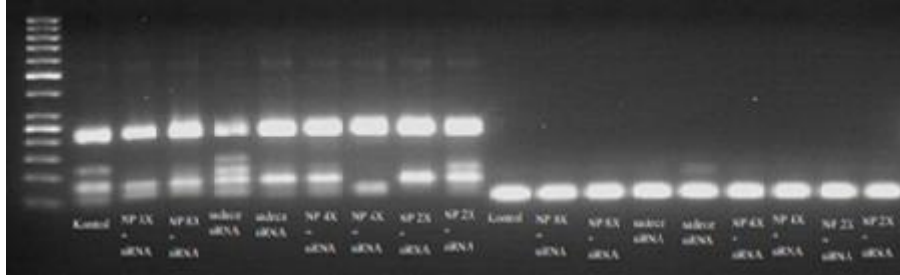
Şekil 3.1. PI floresan boya kullanılarak elde edilen nekrotik hücre fotoğrafları (Leica inverted floresan mikroskop) A: Kontrol grubu B: siRNA ile etkileşen Capan-1 hücreleri C: 2X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücreleri D: 4X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücreleri E: 8X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücreleri

Capan-1 hücrelerinden ikili boyama metodu ile elde edilen nekroz görüntüleri incelendiğinde kontrol grubunda % 1, sadece siRNA uygulanan hücrelerde % 2, 2X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücrelerde % 7, 4X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücrelerde %12, 8X konsantrasyona sahip PEI kaplı Au nanopartikül-siRNA ile etkileşen Capan-1 hücrelerinde ise % 8'lik nekrotik indeks değerleri gözlemlendi. Veriler değerlendirildiğinde sadece siRNA'nın hücreler üzerinde etkili olmadığı fakat nanopartikül ile birlikte uygulanan siRNA'ların hücre proliferasyonunu düşürdüğü belirlendi. En etkili dozun ise 4X nanopartikül-siRNA olduğu gözlemlendi.

3.2. Real Time PCR (RT-PCR) Sonuçları ve Agaroz Jel Elektroferez Değerlendirmesi

K-ras genin ifadesini değerlendirmek amacı ile Real-Time PCR analizi gerçekleştirildi. Yapılan uygulamalar sonucu elde edilen Capan-1 hücrelerinden ilk olarak mRNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole edilen RNA örneklerinden daha sonra cDNA sentezi yapıldı. Bu cDNA örneklerine KRAS geninin GD12 mutasyonuna dair bölge için sentezlenen sentetik primer dizileri ile LightCycler480® analiz cihazı ile yükseltgenme işlemi gerçekleştirildi ve elde edilen rölatif veriler değerlendirildi. Çalışmada kullanılan GAPDH housekeeping gen için bütün örneklerde beklenen aralıkta veriler elde edildi. Ayrıca PCR ürünleri agaroz jel elektrofrezinde (%1,7) yürütüldü ve bant profilleri değerlendirildi. Elde edilen bant profili şekil 3.2'.de verildi.





Şekil 3.2. RT-PCR analizinde elde edilen ürünlerin agaroz jel görüntüsü (% 1.7)

Elektroforez uygulaması sonucunda elde edilen bant profilleri incelendiğinde housekeeping gen grubunda (GADPH); 200-250 bp aralığında bant gözlemlendi. siRNA - nanopartikül ile muamele edilmiş hücrelerde ise bant gözlemlenmedi. Her iki uygulamanın sonuçları bir arada incelendiğinde Au nanopartikül aracılığı ile kRAS siRNA'nın Capan-1 hücre hattında, hedeflenen bölge için yükseltgenme gözlemlenmedi.

Çalışmada ayrıca WST-1 analizinde % canlılık değerleri kontrole göre yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun Au nanopartikül parçacıklarının uygulama sırasında yüzeyde kalıntılarının kalması, absorbans değerlerini yükseltmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, siRNA aracılı gen susturulmasının tıbbi olarak uygulanabileceği düşünülmektedir. Bu tür çalışmaların artırılması geleneksel tedavi yöntemlerinin dezavantajlarının ortadan kaldırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak bu yöntemlerin etkili ve verimli bir şekilde uygulanabilmesi için daha çok bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

4. Kaynakça

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
3. Fan, A.M., *Cancer*, in *Information Resources in Toxicology*. 2009, Elsevier. p. 103-121.
4. Zhi, F., et al., *MicroRNAs in neuroblastoma: small-sized players with a large impact*. Neurochem Res, 2014. **39**(4): p. 613-23.
5. Ouadid-Ahidouch, H., et al., *DNA methylation of channel-related genes in cancers*. Biochim Biophys Acta, 2015. **1848**(10 Pt B): p. 2621-8.
6. Baykara, O., *Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. **5**(3): p. 154-165.
7. Wolfgang, C.L., et al., *Recent progress in pancreatic cancer*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(5): p. 318-48.
8. Kumar, V., et al., *Robins ve Cotran hastalığın patolojik temeli*. 2009: Güneş Tıp Kitabevleri.
9. Schottenfeld, D. and J.F. Fraumeni Jr, *Cancer epidemiology and prevention*. 2006: Oxford University Press.
10. Rosai, J., *Ackerman's Surgical Pathology; China: Mosby*. 2004, Elsevier.
11. Çiriş, İ.M., *Patoloji Anabilim Dalı*.
12. Şahin, F., M. Taşpınar, and A. Sunguroğlu, *Pankreatik Kanserin Moleküler Patogenezi*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2007. **27**(4): p. 560-566.
13. Jones, S., et al., *Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses*. Science, 2008. **321**(5897): p. 1801-6.
14. Karnoub, A.E. and R.A. Weinberg, *Ras oncogenes: split personalities*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008. **9**(7): p. 517-31.
15. Yamamoto, H., et al., *PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers*. Cancer Res, 2008. **68**(17): p. 6913-21.
16. De Wilde, R.F., et al., *Reporting precursors to invasive pancreatic cancer: pancreatic intraepithelial neoplasia, intraductal neoplasms and mucinous cystic neoplasm*. Diagnostic Histopathology, 2012. **18**(1): p. 17-30.
17. Avcı, E., *Juglonun BXP-3 pankreas kanseri hücrelerinde sitotoksitesinin değerlendirilmesi, invazyon ve anjiyogenez üzerine etkisinin araştırılması*. 2015, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
18. Gad, S.C., *Handbook of pharmaceutical biotechnology*. Vol. 2. 2007: John Wiley & Sons.
19. Giacca, M., *Introduction to gene therapy*, in *Gene Therapy*. 2010, Springer. p. 1-7.



20. Daniel, S., *Advanced textbook on gene transfer, gene therapy and genetic pharmacology: principles, delivery and pharmacological and biomedical applications of nucleotide-based therapies*. Vol. 1. 2013: World Scientific.
21. Erdmann, V.A. and J. Barciszewski, *From nucleic acids sequences to molecular medicine*. 2012: Springer Science & Business Media.
22. Gündoğdu, R. and V. Çelik, *RNA İnterferans (RNAi)*. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 2009. **25**(1): p. 34-47.
23. Attar, A., *Gen terapisi yöntemleri: fiziksel ve kimyasal metotlar*. Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji, 2017. **74**(1).
24. D., K., *Nanobülten Dergisi*, 2011: p. 12-17.
25. Sayiner, Ö. and T. Çomoğlu, *Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. **40**(3): p. 62-79.
26. Urie, R. and K. Rege, *Nanoscale inorganic scaffolds as therapeutics and delivery vehicles*. Current Opinion in Chemical Engineering, 2015. **7**: p. 120-128.
27. Adijanto, J. and M.I. Naash, *Nanoparticle-based technologies for retinal gene therapy*. Eur J Pharm Biopharm, 2015. **95**(Pt B): p. 353-67.
28. Alexis, F., et al., *Nanoparticle technologies for cancer therapy*, in *Drug delivery*. 2010, Springer. p. 55-86.
29. Bhattacharya, R. and P. Mukherjee, *Biological properties of "naked" metal nanoparticles*. Adv Drug Deliv Rev, 2008. **60**(11): p. 1289-306.

Not: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından 2018/088 No'lu Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmiştir.



THE EFFECTS OF MISSPECIFIED RANDOM EFFECTS MODEL IN THE JOINT MODELLING OF LONGITUDINAL AND SURVIVAL DATA: A SIMULATION STUDY

Gonca Buyrukoglu ^{1*}, Pete Philipson ²

¹ Çankırı Karatekin University, Department of Statistics, Çankırı, Turkey

goncamert_ist@hotmail.com

² Northumbria University, Department of Mathematics, Physics and Electrical Engineering, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom

pete.philipson@northumbria.ac.uk

* Corresponding Author

Abstract

The joint modelling of longitudinal and survival data has become a highly-active field of research over the past twenty years. The joint model consists of a Laird-Ware submodel for longitudinal outcome and a Cox Proportional Hazard (PH) submodel for survival outcome linked through a multivariate normal distribution of random effects. Correct specification of random effects model is of great importance in terms of the high performance of joint modelling analysis. Therefore, in this study, how joint model is affected by the choice of random effects in the joint modelling framework is investigated. In the simulation study, firstly, data sets with a sample size of $n = 250$ with 50% event rate are generated. Then, the joint models with the misspecified random effects models to explore the robustness of the joint models in the parameter estimates and their standard errors are fitted. In conclusion, it is found that joint model is quite robust when we fit the model with a simpler random effects structure in the presence of more complex data; however, joint model does not perform well when we fit complex random effects structure in the presence of simpler data.

Keywords: Informative censoring; Joint models; Repeated measurements; Survival data; Robustness

1. Introduction

The joint modelling of longitudinal and survival data has become a highly active field of research over the past twenty years. The original methodology for a univariate random effects joint model has been developed by Wulfsohn and Tsiatis (1997) and extended by Henderson et al. (2000), and has become known as the standard joint model. The standard joint model considers a linear mixed effects submodel for the longitudinal data and a Cox-based submodel for the survival data, and links these submodels through shared random effects. The various random effects structure can change the nature of the association.

There has been considerable interest in utilising electronic healthcare databases. Such databases can link repeated measurements with the event history record. However, they are often analysed separately due to the lack of availability of suitable software before the emergence of the JM package in R (Rizopoulos, 2010), and lack of penetration of joint modelling into other disciplines. A more complex approach involves a requirement to analyse these two kinds of associated measurements in a more efficient way. This leads to the joint modelling of longitudinal and time-to-event data, which has seen an explosion of interest in the past twenty years. The aim of joint modelling is to investigate and exploit any potential association between longitudinal measurements and time-to-event data. Joint modelling reduces bias and makes the analysis more efficient by using the available data in an optimum way (Asar et al., 2015). A common approach involves a combination of linear mixed effect models and Cox proportional hazards model for the longitudinal and survival submodels, which can then be linked through the shared random effects. Tsiatis and Davidian (2004) illustrated the association between longitudinal and time-to-event data, and gave one of the most common examples used in joint modelling literature. In this example, HIV studies, CD4 count cells are measured repeatedly over time as measures immunologic and virologic status, and patients are also followed-up until they contract AIDS or die.

The rest of the paper is organized as follows: the primary interest of this thesis is random effects models. Hence, a detailed explanation of the statistical methods is first provided for the joint model along with submodels in Section 2. Section 3 briefly explains the choice of latent process. A simulation study is then conducted in Section 4. Lastly, this paper is concluded with a brief discussion.

2. Model and Notation

In a joint model, linear mixed effects model (LMEM) for the repeated measurements and the Cox proportional hazard (PH) model for the time-to-event are considered. To introduce the joint model, let T_i^* denote the true event time for the i^{th} subject, T_i denote the observed event time and $T_i = \min(T_i^*, C_i)$ where C_i is the censoring time, and let $\delta_i = I(T_i^* \leq C_i)$ denote the event indicator (if the survival time is censored for the i^{th} subject $\delta_i = 0$, otherwise $\delta_i = 1$). Furthermore, let $Y_i(t)$ denote the observed endogenous time-dependent covariate at time point t for the i^{th} individual. However, it should be noted that $Y_i(t)$ s are not actually observed, instead at a particular occasions t_{ij} the observed longitudinal measurements $Y_{ij} = \{Y_i(t_{ij}), j = 1, \dots, m_i\}$ are obtained. The standard formulation of a joint model consists of two separate submodels, namely the longitudinal submodel and the survival submodel. These



submodels are connected via the latent Gaussian process and assume that the time varying risk factors, namely the longitudinal measurements and time-to-event, are conditionally independent, given the latent process and the other covariates.

The main idea of a joint model is to measure the association between the longitudinal biomarker and the risk of an event, through some shared parameters. W_{1i} is introduced to denote a latent process which incorporates random effects, and possibly, a stationary Gaussian process. The longitudinal measurements are taken intermittently with error. In order to estimate the true and unobserved longitudinal outcomes, for each subject, the construction of a LMEM to describe the subject-specific trajectory function is required. The LMEM is:

$$Y_{ij} = x_{1i}(t_{ij})'\beta_1 + W_{1i}(t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (1)$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

where $x_{1i}(t_{ij})'$ is a set of baseline covariates for the fixed-effects, β_1 is the vector of corresponding regression coefficients, W_{1i} is a latent process, and ε_{ij} is a sequence of mutually independent measurement errors.

The proportional hazard submodel is given below in order to understand the strength of the association between the longitudinal outcome and the risk for an event.

$$h_i(t|x_{2i}, W_{2i}) = \lim_{dt \rightarrow 0} Pr\{t \leq T_i^* < t + dt | T_i^* \geq t, x_{2i}, W_{2i}\} / dt$$

$$= h_0(t) \exp\{x_{2i}(t)'\beta_2 + W_{2i}(t)\}, t > 0 \quad (2)$$

$$W_{2i}(t) = \gamma W_{1i}(t)$$

where $h_0(\cdot)$ is the baseline hazard function, $x_{2i}(t)$ is a vector of a set of baseline covariates (such as sex, age and treatment indicator), β_2 is the vector of corresponding regression coefficients, and γ is the association parameter. x_{2i} may or may not have a common element with x_{1i} . Involving $W_{2i}(t)$ into the linear predictor of the proportional hazard model links two submodels in the joint modelling framework. Equation (2) shows that the risk depends only on the current value of longitudinal outcome:

$$S_i(t|x_{2i}, W_{2i}) = Pr(T_i^* > t | x_{2i}, W_{2i})$$

$$= \exp\left(-\int_0^t h_0(s) \exp\{x_{2i}(s)'\beta_2 + W_{2i}(s)\} ds\right) \quad (3)$$

From equation (3), the survival function is based on the whole history of longitudinal trajectory.

3. Choice of Latent Process

Henderson et al. (2000) referred to the direct link between $W_1(t)$ and $W_2(t)$ as a latent association. In the case of having no latent association, there is no benefit of the joint analysis. There is a wide range of specific models with the combination of Equations (1) and (2). In particular, Henderson et al. (2000) proposed a flexible choice for $W_{1i}(t)$ by combining the suggestions in Laird and Ware (1982) and Diggle (1988) as follows:

$$W_{1i}(t) = D_i(t)U_i \quad (4)$$

where $D_i(t)$ is a vector of explanatory variables, $U_i \sim N(0, \sigma_1^2)$ is a vector of random effects.

The random effects model mostly takes three different forms and they are referred as Models I, II and III in simulation study:

- Random intercept model (Model I): U_0
- Random intercept and slope model (Model II): $U_0 + U_1 t$
- Random quadratic model (Model III): $U_0 + U_1 t + U_2 t^2$

4. Simulation Study

This section investigates the consequences of fitting a misspecified joint model to data that is generated under the joint model with a different latent association structure, and the impact on estimates of parameters. The aim is to evaluate the bias, mean square errors (MSE), and the coverage probability that may occur in the coefficients. Bootstrap method was used to estimate the means and standard errors of the parameters of interest.

Misspecification is categorized into two types to evaluate the misspecified models when data is more complex than the model fitted, and when the data is simpler than the model fitted, as shown in Table 1 and Table 2, respectively.

The longitudinal data are generated for 250 subjects from a Laird and Ware (1982) joint model, measured at 10 time points, $t = (0, 1, 2, \dots, 9)$. A binary covariate as the treatment indicator and a continuous covariate as age variable are generated. The repeated measurements were generated according to the longitudinal submodel, Equation (1). The event times were generated according to the survival submodel, Equation (3). The same binary and continuous covariates as in the longitudinal submodel were also incorporated into the survival submodel. In each simulated dataset, roughly 50% of subjects experienced the event.



Results based on 100 simulations, each with a sample size of $n = 250$, are presented in Table 1. The reason of performing 100 simulation is the fact that the variance estimator of each parameter had to be calculated to be able to calculate the coverage probability. The bootstrapping is one way of achieving this. Due to computational burden of the bootstrap method, a small sample size were performed. Data are generated under a random quadratic model, and fitted with both a random intercept model and an intercept and slope model, referred to as Scenarios A and B, respectively. In Scenario C, data are generated under a random intercept and slope model, and fitted with a random intercept model. These scenarios are presented in Table 2. Separate association for each random effect component was also chosen. Overall, when the true model is far from the fitted model, for instance in Scenario A, one can notice that while the bias in the association parameter is small, the bias of the random effects variance and error are considerably high, so both MSEs and the coverage probability (CP) are noticeably small, except the CP for the association parameter, which is in fact mostly zero. However, when the true model is only one step away from the fitted model, for instance in Scenarios B and C, bias in the random effects and error terms are not so high. However, the bias of the associations is high compared to Scenario A. Overall, the coverage probabilities are low, except in associations for Scenarios A and B.

Results based on 200 simulations, each with sample size $n = 250$, are given in Table 2. The reason why these simulations are performed more than the simulations in Table 1 is that around 30% of bootstrap samples are "not converged". Therefore, more simulations were performed here to be able to collect more reliable results. The scenarios fitted in this table are data generated with the random intercept model and the random intercept and slope model fitting, and data generated with the random intercept and slope model and the random quadratic model fitting, referred to Scenarios D and E, respectively. In addition, there were 15 singularity errors on the variance-covariance matrix in Scenario D. As such, those simulations were discarded, while the rest were taken into account. It can clearly be seen from this table that the bias in the association parameter is extremely high, especially for Scenario D. This may be a result of forcing the model to fit it with a parameter that is redundant in the correctly specified model. Here, the coverage probabilities are still low, except for the association parameters, which are truly zero. An attempt was made to fit the random quadratic model, with the true model being the random intercept model, to investigate the effect of forcing a model very far from the true model. In addition to having many unconverged bootstrap samples, singularity errors were also experienced many times in spite of the fact that a wide range of parameters were attempted. As such, the empirical results show that if the true model is simpler than the fitted model, it is inevitable to observe non-convergent bootstrap samples. Furthermore, if the fitted model is much more complicated than the true model, experiencing singularity errors in the random effects variance covariance matrix becomes possible.



Variable	Scenario D				Scenario E			
	True Values	Bias	MSE	CP (95%)	True Values	Bias	MSE	CP (95%)
Longitudinal								
Constant	7	0.004	0.094	0.232	7	-0.066	0.173	0.245
Continuous	-1	-0.007	0.040	0.238	-1	0.029	0.102	0.225
Binary	0.500	-0.054	0.168	0.449	0.500	-0.028	0.332	0.525
Time	0.100	-0.002	0.0004	0.238	0.100	-0.008	0.001	0.240
Survival								
Continuous	0.600	0.018	0.017	0.481	0.600	0.024	0.031	0.460
Binary	-0.600	-0.033	0.067	0.492	-0.600	-0.018	0.107	0.490
Association								
γ_1	0.400	0.004	0.002	0.492	0.400	0.003	0.002	0.310
γ_2	0	-107.863	3599506.000	0.989	0.700	0.013	0.026	0.545
γ_3					0	0.682	8.427	0.980
Random Effects								
σ_{u0}^2	9	-0.047	0.782	0.476	20	-0.228	2.998	0.305
σ_{u1}^2	0	0.002	0.00001	0.470	0.100	0.010	0.001	0.320
σ_{u2}^2					0	0.0003	0.00000	0.325
Noise								
σ_ε^2	1	-0.020	0.003	0.892	0.500	-0.005	0.001	0.945

Table 2: Simple data complicated model fit, misspecification of joint models. MSE, mean square error; CP, coverage probability.



5. Discussion

The methodological foundations of the joint modelling approach were presented. The general modelling strategy was based on a specification of two linked Gaussian random processes, $W_1(t)$ and $W_2(t)$ and the association between them. Different kinds of latent association structure were also presented.

The simulation study categorized into two parts was conducted. It investigated the effects of misspecifying a latent association structure on parameter estimates under the shared parameter model framework. The results demonstrated that the coverage probabilities are close to zero under misspecification. Although bias in the parameter estimates seemed low, bias in the association parameter, especially when the model is fitted with a redundant association parameter, was considerably high.

6. References

- Asar, Ö., Ritchie, J., Kalra, P. A., & Diggle, P. J. (2015). Joint modelling of repeated measurement and time-to-event data: an introductory tutorial. *International journal of epidemiology*, 44(1), 334-344.
- Diggle, P. J. (1988). An approach to the analysis of repeated measurements. *Biometrics*, 959-971.
- Henderson, R., Diggle, P., & Dobson, A. (2000). Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics*, 1(4), 465-480.
- Laird, N. M., & Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38(4), 963-974.
- Rizopoulos, D. D. (2010). JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *Journal of Statistical Software (Online)*, 35(9), 1-33.
- Tsiatis, A. A., & Davidian, M. (2004). Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Statistica Sinica*, 809-834.
- Wulfsohn, M. S., & Tsiatis, A. A. (1997). A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*, 330-339.



THE RULED SURFACES GENERATED BY QUASI VECTORS

Gül Uğur Kaymanlı^{1*}, Seda Okur², Cumali Ekici³

¹Department of Mathematics, Çankırı Karatekin University

gulugurk@karatekin.edu.tr

^{2,3} Department of Mathematics-Computer, Eskişehir Osmangazi University

sedaboslukokur@gmail.com, cekici@ogu.edu.tr

Abstract

In this work, we study on the ruled surfaces generated by q- frame vectors called quasi vectors in Euclidean space. Calculating the coefficients of the first and second fundamental forms, we obtain Gaussian and mean curvatures of ruled surfaces generated by quasi vectors. We then investigate some geometric properties such as developability, striction point, and distribution parameter for those surfaces.

Keywords: Curvatures, quasi frame, ruled surface.

1. Introduction

Surfaces are the one of the most interesting subject of differential geometry and the ruled surfaces are one of the easiest of all surfaces to parameterize. Those surfaces were found and investigated by Gaspard Monge. The ruled surface is a special type of surface which is generated by the motion of a straight line along a curve. In [12] after Ravani and Ku in 1991 worked on ruled surface and examined some properties of them, many studies have been done by Sarioglugil and Tutar in 2007, Senturk and Yuce in 2015, Dede, Tozak and Ekici in 2017 in Euclidean space see [7,13,14]. Besides them, Turgut and Hacisalihoglu in 1997, Tosun and Gungor in 2005, Orbay and Aydemir in 2009 and 2010 studied ruled surfaces in the Minkowski space see[1,11,15].

In this study, we work on the ruled surfaces generated by q-frame vectors called quasi vectors t, n_q and b_q in Euclidean space. Calculating the coefficients of the first and second fundamental forms, we obtain Gaussian and mean curvatures of ruled surfaces generated by q-vectors. We then investigate some geometric properties such as developability, striction point, and distribution parameter for those surfaces.

2. Preliminaries

In [6], let $\alpha(s)$ be a space curve with a non-vanishing second derivative. One of the familiar frames called Frenet frame is defined as follows,

$$\mathbf{t} = \frac{\alpha'}{\|\alpha'\|}, \mathbf{b} = \frac{\alpha' \wedge \alpha''}{\|\alpha' \wedge \alpha''\|}, \mathbf{n} = \mathbf{b} \wedge \mathbf{t}.$$

The curvature κ and the torsion τ are given by

$$\kappa = \frac{\|\alpha' \wedge \alpha''\|}{\|\alpha'\|^3}, \tau = \frac{\det(\alpha', \alpha'', \alpha''')}{\|\alpha' \wedge \alpha''\|^2}.$$

The derivation formula for Frenet vectors is given by

$$\begin{bmatrix} \mathbf{t}' \\ \mathbf{n}' \\ \mathbf{b}' \end{bmatrix} = v \begin{bmatrix} 0 & \kappa & 0 \\ -\kappa & 0 & \tau \\ 0 & -\tau & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \end{bmatrix} \quad (1)$$

where $v = \|\alpha'(s)\|$ [10].

The ruled surfaces can be parameterized by using Frenet frame. However, wherever the curvature vanishes, this frame is undefined [3,6]. Therefore, new frames have been investigated as an alternative to Frenet frame such as Bishop (parallel transport), q-frames etc [2, 4]

As an alternative frame, we use a new one, called the quasi frame used in [4,5,7,9]. Given a space curve $\alpha(t)$ the quasi frame consists of the tangent vector t , the quasi-normal vector n_q and the quasi-binormal vector b_q . The quasi frame $\{t, n_q, b_q, k\}$ is written as



$$\mathbf{t} = \frac{\alpha'}{\|\alpha'\|}, \mathbf{n}_q = \frac{\mathbf{t} \wedge \mathbf{k}}{\|\mathbf{t} \wedge \mathbf{k}\|}, \mathbf{b}_q = \mathbf{t} \wedge \mathbf{n}_q \quad (2)$$

where \mathbf{k} is called the projection vector found in [6].

In this paper, we use $k = (0, 0, 1)$ as a projection vector among the vectors $k = (0, 0, 1)$, $k = (0, 1, 0)$ and $k = (1, 0, 0)$.

A quasi and Frenet frames along a space curve are shown in Figure 1.

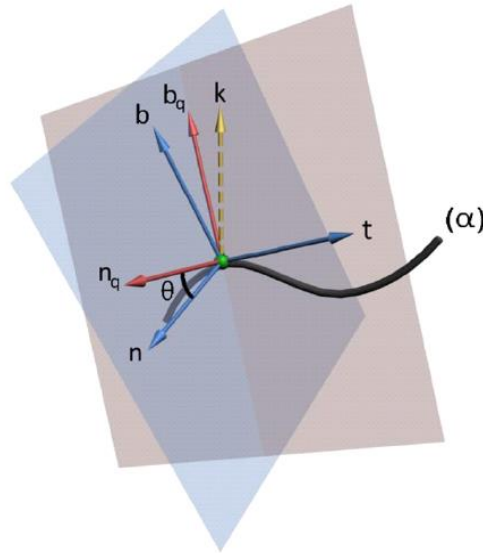


Figure 1: The quasi frame and Frenet frame

The Euclidean angle θ is defined between n_q and n [6]. The relation matrix for the Frenet and quasi frames is given by

$$\begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n}_q \\ \mathbf{b}_q \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta & \sin \theta \\ 0 & -\sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \end{bmatrix}. \quad (3)$$

Thus,

$$\begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta & -\sin \theta \\ 0 & \sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n}_q \\ \mathbf{b}_q \end{bmatrix}. \quad (4)$$

The derivation formula of the quasi frame is follows

$$\begin{bmatrix} \mathbf{t}' \\ \mathbf{n}'_q \\ \mathbf{b}'_q \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & k_1 & k_2 \\ -k_1 & 0 & k_3 \\ -k_2 & -k_3 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{t} \\ \mathbf{n}_q \\ \mathbf{b}_q \end{bmatrix}, \quad (5)$$

where the quasi curvatures are

$$\begin{aligned} k_1 &= \langle \mathbf{t}', \mathbf{n}_q \rangle \\ k_2 &= \langle \mathbf{t}', \mathbf{b}_q \rangle \\ k_3 &= \langle \mathbf{n}'_q, \mathbf{b}_q \rangle. \end{aligned} \quad (6)$$

If $\alpha(s)$ is a curve and $X(s)$ is rulling, then the parameterization of the ruled surface $\phi(s, v)$ is



$$\phi(s, v) = \alpha(s) + vX(s), \quad (7)$$

The distribution parameter of the ruled surface is identified by (see [8], [14])

$$P_X = \frac{\det(\alpha_s, X, X_s)}{\langle X_s, X_s \rangle}. \quad (8)$$

The striction point on the ruled surface is the foot of the common perpendicular line successive rulings on the main ruling. The set of the striction points of the ruled surface generates its striction curve [12]. It is given as

$$\beta(s) = \alpha(s) - \frac{\langle \alpha_s, X_s \rangle}{\langle X_s, X_s \rangle} X(s) \quad (9)$$

Let M be a regular surface given with the parameterization $\phi(s, v)$ in E^3 . The tangent space of M at an arbitrary point is spanned by the vectors ϕ_s and ϕ_v . The coefficients of the first fundamental form of M are defined as

$$E = \langle \phi_s, \phi_s \rangle, F = \langle \phi_s, \phi_v \rangle, G = \langle \phi_v, \phi_v \rangle, \quad (10)$$

where $\langle \cdot, \cdot \rangle$ is the Euclidean inner product. Then the unit normal vector field of M is defined as

$$N = \frac{\phi_s \wedge \phi_v}{\|\phi_s \wedge \phi_v\|}. \quad (11)$$

The coefficients of the second fundamental form of M are defined as

$$e = \langle \phi_{ss}, N \rangle, f = \langle \phi_{sv}, N \rangle, g = \langle \phi_{vv}, N \rangle. \quad (12)$$

The Gaussian and the mean curvatures of M are given by

$$K = \frac{eg - f^2}{EG - F^2} \quad (13)$$

and

$$H = \frac{Eg + Ge - 2Ff}{2(EG - F^2)}, \quad (14)$$

respectively.

The ruled surface is developable and minimal if and only if $P_X = 0$ and $H = 0$, respectively [12].

3. The Ruled Surfaces Generated By Quasi Vectors

The ruled surfaces generated by quasi vectors $\mathbf{t}, \mathbf{n}_q, \mathbf{b}_q$ are

$$M_1 \rightarrow \varphi(s, v) = \alpha(s) + v\mathbf{t}(s),$$

$$M_2 \rightarrow \varphi(s, u) = \alpha(s) + u\mathbf{n}_q(s),$$

$$M_3 \rightarrow \varphi(s, z) = \alpha(s) + z\mathbf{b}_q(s),$$

respectively.

Theorem 3.1 The distribution parameters of surfaces M_1, M_2 and M_3 are



$$P_t = 0, P_{n_q} = \frac{k_3}{k_1^2 + k_3^2} \text{ and } P_{b_q} = \frac{k_3}{k_2^2 + k_3^2},$$

respectively.

Theorem 3.2 The striction curves on the ruled surfaces M_1, M_2 and M_3 are given by

$$\beta_t(s) = \alpha(s), \beta_{n_q}(s) = \alpha(s) + \frac{k_1}{k_1^2 + k_3^2} n_q \text{ and } \beta_{b_q}(s) = \alpha(s) + \frac{k_2}{k_2^2 + k_3^2} b_q,$$

respectively.

Theorem 3.3 The Gaussian curvatures of surfaces M_1, M_2 and M_3 are

$$K_{M_1} = 0, K_{M_2} = 0 \text{ and } K_{M_3} = \frac{-k_3^2}{(k_3^2 z^2 + (1 - k_2 z)^2)^2},$$

respectively.

Theorem 3.4 The mean curvatures of surfaces M_1, M_2 and M_3 are

$$H_{M_1} = \frac{-k_3}{2v\sqrt{k_1^2 + k_2^2}}, H_{M_2} = \frac{k_2(1 - 2k_1u + (k_1^2 + k_3^2)u^2)}{2(k_3^2u^2 + (1 - k_1u)^2)^{3/2}}$$

and

$$H_{M_3} = \frac{-k_1}{2(k_3^2 z^2 + (k_2 z - 1)^2)},$$

respectively.

Corollary 3.5 The ruled surfaces M_2 and M_3 are developable if and only if $k_3 = 0$ and the ruled surface M_1 is always developable.

Corollary 3.6 The ruled surface M_1 is minimal if and only if $k_3 = 0$, the ruled surface M_3 is minimal if and only if $k_1 = 0$ and

the ruled surface M_2 is minimal if and only if either $k_2 = 0$ or $u = \frac{k_1(1 \pm \sqrt{1 - k_3^2})}{k_1^2 + k_3^2}$.

Corollary 3.7 There is a relation between K_{M_3} , H_{M_3} and P_{b_q} is as follows

$$\frac{K_{M_3}}{H_{M_3}} = \frac{2k_3^2}{k_1(k_3^2 z^2 + (1 - k_2 z)^2)}$$

and

$$\frac{K_{M_3}}{P_{b_q}} = \frac{-k_3(k_2^2 + k_3^2)}{(k_3^2 z^2 + (1 - k_2 z)^2)^2}.$$

3.1. Example

Let $\alpha(t)$ be the curve parameterized by $\alpha(t) = (\cos(t), \sin(t), 4t)$ (shown in Figure 2). The quasi vectors are calculated by

$$t = \left(\frac{\sqrt{17}}{17} \cos(t), -\frac{\sqrt{17}}{17} \sin(t), \frac{4\sqrt{17}}{17} \right),$$

$$n_q = (\sin(t), -\cos(t), 0),$$



$$\mathbf{b}_q = \left(\frac{4\sqrt{17}}{17} \cos(t), -4 \frac{\sqrt{17}}{17} \sin(t), -\frac{\sqrt{17}}{17} \right).$$

The ruled surfaces generated by \mathbf{t} , \mathbf{n}_q and \mathbf{b}_q (shown in Figure 2) are parameterized by

$$\varphi_{\mathbf{t}} = \left(\cos(t) + v \frac{\sqrt{17}}{17} \cos(t), \sin(t) - v \frac{\sqrt{17}}{17} \sin(t), 4t + v \frac{4\sqrt{17}}{17} \right),$$

$$\varphi_{\mathbf{n}_q} = (\cos(t) + v \sin(t), \sin(t) - v \cos(t), 4t),$$

and

$$\varphi_{\mathbf{b}_q} = \left(\cos(t) + v \frac{4\sqrt{17}}{17} \cos(t), \sin(t) - v 4 \frac{\sqrt{17}}{17} \sin(t), 4t - v \frac{\sqrt{17}}{17} \right),$$

respectively.

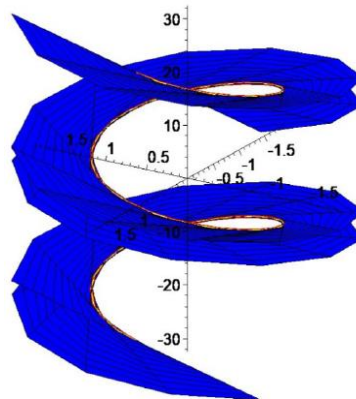
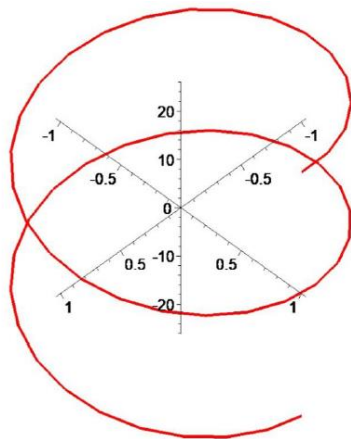
The distribution parameter, striction curve, Gaussian and mean curvatures are calculated by

$$P_{\mathbf{t}} = 0, \beta_{\mathbf{t}} = (\cos(t), \sin(t), 4t), K_{M_1} = 0 \text{ and } H_{\mathbf{t}} = \pm 2.$$

$$P_{\mathbf{n}_q} = 4, \beta_{\mathbf{n}_q} = (0, 0, 4t), K_{\mathbf{n}_q} = -\frac{16}{(17 - 2v + v^2)^2} \text{ and } H_{\mathbf{n}_q} = 0$$

$$P_{\mathbf{b}_q} = \frac{17}{4}, \beta_{\mathbf{b}_q} = (\sin(t), \cos(t), 4t), K_{\mathbf{b}_q} = \frac{-4624}{(289 + 16v^2)^2} \text{ and } H_{\mathbf{b}_q} = \frac{-\sqrt{17}}{2\sqrt{4913 + 272v^2}}$$

All the figures in this study were created by using maple programme.



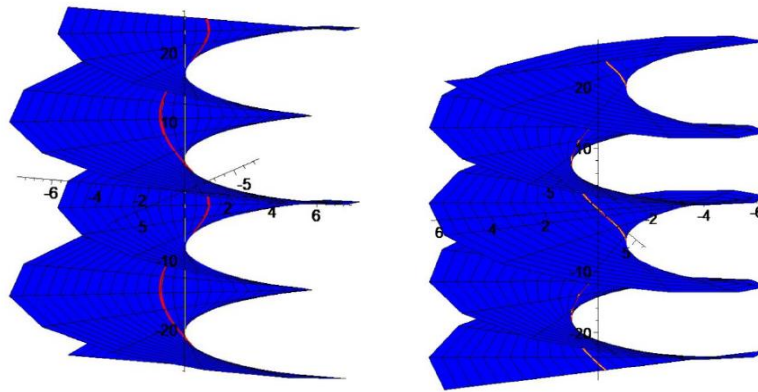


Figure 2: The curve (left top), ϕ_1 (right top), ϕ_{n_q} (left bottom) and ϕ_{b_q} (right bottom)

4. References

- [1] Aydemir, I. and Orbay, K., “The Ruled Surfaces Generated By Frenet Vectors of Timelike Ruled Surface in the Minkowski Space R_1^3 ”, *World Applied Science Journal*, 6(5), 692-696, 2009.
- [2] Bishop, R. L., “There is more than one way to frame a curve”, *The American Mathematical Monthly*, 82(3), 246-251, 1975.
- [3] Bloomenthal, J., “Calculation of reference frames along a space curve”, *In Graphics Gems.*, 567-571, 1990.
- [4] Dede, M., Ekici, C. and Görgülü, A., “Directional q-frame along a space curve”, *IJARCSSE*, 5(12), 775-780, 2015.
- [5] Dede, M., Ekici, C. and Güven I.A., “Directional Bertrand Curves”, *Gazi University Journal of Science*, 31(1): 202-211, 2018.
- [6] Dede, M., Ekici, C. and Tozak, H., “Directional Tubular Surfaces”, *International Journal Algebra*, 9, 527-535, 2015.
- [7] Dede, M., Tozak, H. and Ekici, C., “On the parallel ruled surface with B-Darboux frame”, *AHA*, 106, 2017.
- [8] Gray, A., Salamon, S. and Abbena, E., “Modern differential geometry of curves and surfaces with Mathematica”, *Chapman and Hall/CRC*, 2006.
- [9] Kaymanlı, G.U., Ekici, C. and Dede, M., “Bertrand Offsets of Ruled Surface with B-Darboux Frame”. submitted.
- [10] Kuhnel, W., “Differential geometry, curves-surfaces-manifolds”, *American Mathematical Society*, 2002.
- [11] Orbay, K. and Aydemir, I., “The Ruled Surfaces Generated By Frenet Vectors of a Curve in R_1^3 ”, *C.B.U. Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 155-160, 2010.
- [12] Ravani, B. and Ku, T.S., “Bertrand offsets of ruled surface and developable surface”, *Computer-Aided Design*, 23(2), 145-152, 1991.
- [13] Sarioğlulil, A. and Tutar, A., “On ruled surface in Euclidean space”. *3 E Int. J. Contemp. Math. Sci.* 2(1): 1-11, 2007.
- [14] Senturk, G.Y. and Yuce, S., “Characteristic properties of the ruled surface with Darboux frame in E^3 ”, *Kuwait J. Sci.* 42(2), 14-33, 2015.
- [15] Turgut, A. and Hacısalihoğlu, H.H., “Timelike Ruled Surfaces in the Minkowski 3-spaces”, *Far East J. Math.* , 5(1), 83-90, 1997.



ALCOHOL INDUCE CELL DAMAGE IN RAT PANCREAS

Gulsah Yıldız Deniz

Health Services, Vocational High School, Ataturk University, Erzurum, TURKEY

gulsah.deniz@atauni.edu.tr

Abstract

Alcohol is a very important risk factor for pancreatic insufficiency and is involved in nearly half of all cases. This study was to investigate the effect of *Achillea millefolium* extract (AME) on alcohol induced pancreatic injury and the underlying mechanism.

With this aim, Sprague-Dawley rats were divided into four groups: Control group; Rats received water, Alcohol group: Rat treated with 5 ml/kg absolute ethanol for 3 days, AME group: Rats treated with 200 mg/kg a day, AME for 7 days, Alcohol + AME group: Rats received 200 mg/kg a day, p.o AME and 5 ml/kg absolute ethanol for 3 days. AME application started 4 days before application of alcohol.

After exposure to the alcohol and AME, total oxidative stress (TOS), and total antioxidant status (TAS) were assessed to determine the oxidative injury in pancreas cells. The histology of the pancreas was examined using two different staining methods: hematoxylin-eosin (H&E) and periodic acid Schiff (PAS).

Alcohol caused severe pancreas injury in rats, demonstrated by significant elevation of TOS and reduction of TAS level, induction of histopathological changes. AME prevents establishment of toxic effect of alcohol in rat pancreas.

Keywords: *Achillea millefolium*, Alcohol, Pancreas

1. Introduction

Alcohol consumption leads to damage in multiple organs, including liver injury, pancreatitis, adipose inflammation, cardiomyopathy, neurotoxicity, muscle loss, impaired immune functions, endocrine and fetal abnormalities, and osteoporosis (Li et al., 2014).

Furthermore, alcohol consumption is commonly associated with the development of alcoholic chronic pancreatitis (Apte et al., 2015). Although excessive consumption of alcohol is commonly associated with the development of both acute and chronic pancreatitis, the fact that only 5 to 10% of chronic alcoholics develop pancreatitis indicates that alcohol alone is not sufficient to lead to the clinical pancreatitis (Lankisch et al., 2015; Manohar et al., 2017).

Several *Achillea* species are used for their pharmaceutical, cosmetic and fragrance properties. Their extracts exhibit pharmacological activities such as anti-inflammatory, analgesic and antipyretic. *Achillea millefolium* L. (yarrow) has shown a wide range of therapeutic applications such as treating wounds, colds, fevers, kidney diseases, stopping blood flow and reducing menstrual pain (Conforti et al., 2005). *A. millefolium* has been prescribed in traditional medicine as healing the wounds, to heal chapped skin, hair tonic, diaphoretic (Zargari et al., 1996; Park et al., 2008). The study of this plant, both its composition and biological activities, has awakened a growing interest in order to develop pharmaceutical, food and nutraceutical products. Moreover, recent reports indicated that *Achillea* genus presents an important antioxidant activity, related to its flavonoids and total phenolic content (Mohammadhosseini et al., 2017). Nevertheless, there are only few studies relating the protective effect of AME and its biological activities.

We evaluated the effects of leaf extract of *Achillea millefolium* on alcohol induced pancreas injury and found that a constituent, *Achillea millefolium* extract, showed protective effect on pancreas.

2. Material and methods

2.1. Animals

Twenty four adult male Sprague-Dawley rats (weighing 250–280 g) obtained from the Medical Experimental Application and Research Center, at Atatürk University, Turkey, were used. Animals were housed inside polycarbonate cages in an air-conditioned room (22°C ± 2°C) with 12-hour light-dark cycle. Standard rat food and water were provided ad libitum. The rats were allowed to acclimatize to the laboratory environment for 7 days before the start of the experiment. This study was carried out in the Experimental Animals Research Centre at Atatürk University. All experiments were carried out in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences.

2.2. Plant extract

The sample included inflorescences and upper dried leaves of the plant and sun-dried. The plant was ground using a Premill 250 hammer mill and sieved. The plant extraction was carried out by using an ultrasonic device with a power of 200 W and frequencies of 60 kHz. Extraction conditions employed were ethanol as extraction solvent (1:10 plant/solvent ratio), 30 min time, 40 °C temperature and an output of 70% with respect to the nominal amplitude. Finally, the extract was concentrated, until the final volume contained 17.9 mg/mL of total solid concentration (2.3% wt.) by rotary evaporation and stored at –20 °C until its use in the process.



3. Experimental design

Animals were randomly allocated to 4 groups of 7 rats each and were treated for 7 consecutive days as follows: At the 8th day of the study, all animals were weighed and anesthetized with ether. Pancreases were quickly removed and fixed in 10% buffered formalin for histopathological examination.

The first group received normal saline (control) for 7 consecutive days,

The second group received AME (AME group): Rats treated with 100 mg/kg/twice a day, AME for 7 days,

The third group received alcohol (Alcohol group): Rat treated with 5 ml/kg absolute ethanol for 3 days,

The fourth group received Alcohol+ AME (Alcohol+AME group): Rats received 100 mg/kg/twice a day, AME and 5 ml/kg absolute ethanol for 3 days. AME application started 4 days before application of alcohol.

Acute pancreatic injury was induced via intragastric administration of absolute ethanol at a dose of 5 ml/kg for 3 days (Sun et al., 2018). AME (100 mg/kg/twice a day), which was used as a positive control, were administered to the rats 2 h prior to ethanol administration for 7 days. All rats were sacrificed 24 h following the final ethanol administration (Baggio et al., 2016). Animals were sacrificed 3 days after ethanol treatment. The animals were weighed in day 1 and then in day 15 at the end of the experiments.

3.1. Preparation of tissue homogenates

The tissue samples from each rat were first perfused with PBS/heparin and then ground in liquid nitrogen using the TissueLyser II grinding Jar Set (Qiagen, Hilden, Germany). Approximately 100 mg of ground tissue was homogenized in 1 ml PBS homogenate buffer in an eppendorf tube with TissueLyser II, and the samples were then centrifuged.

3.2. Measurement of tissue total antioxidant status and total oxidant status levels

TOS and TAS from each sample supernatant was measured via colorimetric methods by using commercially available kits (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey). The results of the TAS and TOS in the tissues were expressed as mmol/mg protein, $\mu\text{mol/mg}$ protein, respectively.

3.3. Histopathological evaluation

Tissue samples were fixed in 10% buffered neutral formalin solution and placed in fixation solution for 48 h and in water for one night. Next, tissue specimens were dehydrated by passing through increasing concentrations of alcohol, cleared by passing through xylol, and finally embedded in paraffin blocks. Paraffin sections of 5- μm slice thickness were cut from each specimen and placed on poly-lysine coated slides. Slides were deparaffinized, rehydrated through a graded series of ethanol, and rinsed in distilled water. The specimens were stained with haematoxylin–eosin (H&E) and periodic acid Schiff (PAS) stains to evaluate the tissue morphology and integrity.

3.4. Statistical Analysis

The differences in variance were analysed statistically using a one-way analysis of variance (ANOVA) test by Graphpad prism 5.0 statistics software (GraphPad, La Jolla, CA, USA). Tukey's test was used as a post hoc.

4. Results

4.1. Body weights

None of the animals died during the experimental period. There was no difference between the body weights before and after the experiments among the groups (data not shown).

4.2. TOS and TAS levels

In the rat pancreas tissues, the alcohol group displayed remarkable elevation in the levels of TOS (Fig. 1). In addition, the AME treated toxicity group has revealed significant decrease in level of TOS when compared with alcohol group (Fig. 1). TAS level in alcohol group has shown to be significantly lower when compared with the saline treated control group (Fig.2). However, TAS level in AME treated group has appeared significantly higher when compared with alcohol group (Fig. 2).



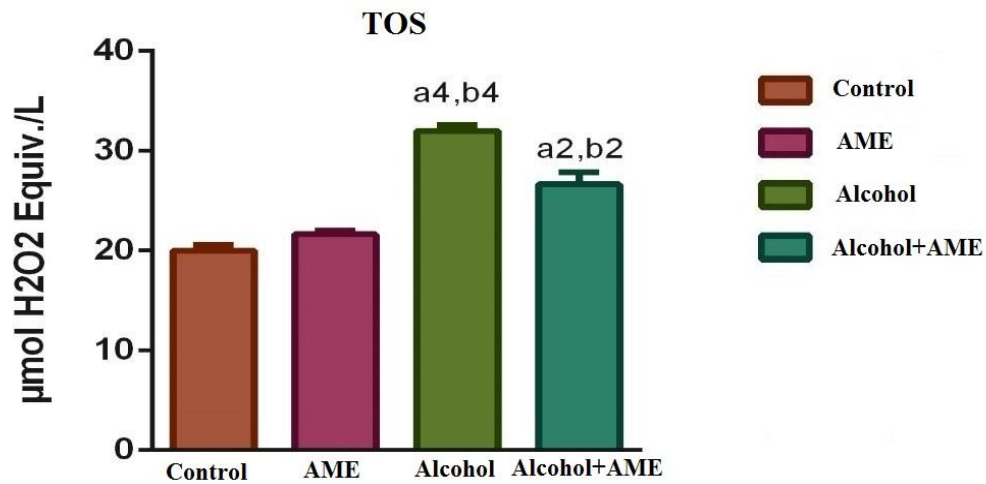


Figure 1 Data are presented as mean \pm SEM (n=5). a denotes significant differences between other studied groups and control (a1:p<0.05, a2:p<0.01, a4<p.0001), b denotes significant differences between other studied groups and RIR group (b2:p<0.01, b4:p<0.0001) by Tukey's multiple range

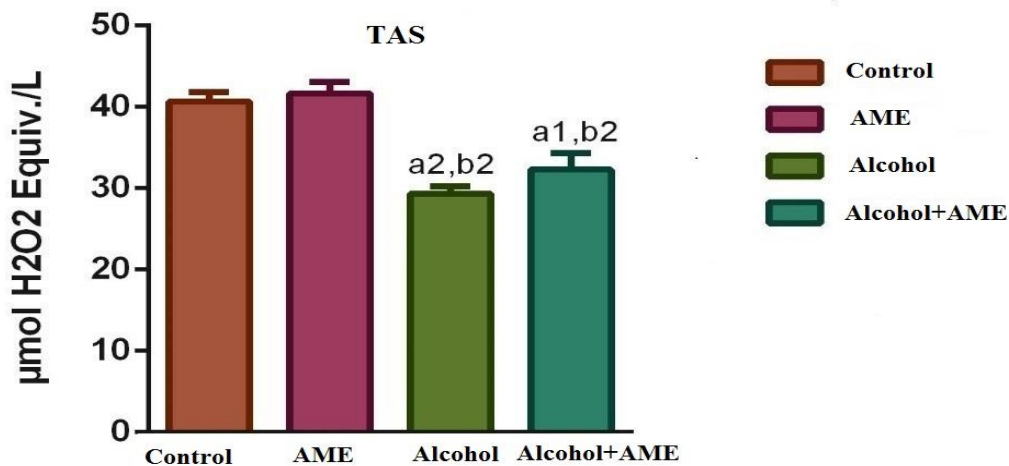


Figure 2 Data are presented as mean \pm SEM (n=5). a denotes significant differences between other studied groups and control (a1:p<0.05, a2:p<0.01, a4<p.0001), b denotes significant differences between other studied groups and RIR group (b2:p<0.01, b4:p<0.0001) by Tukey's multiple range tests.

4.3. Histological evaluations

Pancreatic sections of control group animals showed compact, regular, nearly rounded islet cells with well-defined nuclei and a grainy appearance in the cytoplasm (figure3). Histopathological analysis of pancreatic tissue slices in alcohol group, animals exhibited shrinkage of islet cells and a reduced number of islet cells. The peripheral islets are infiltrated with lymphocytes (figure 3B). On the other hand, alcohol+ AME treated group exhibited better histo-architecture of islet cells with partial recovery in comparison to alcohol treated group (figure 3C and 3D).



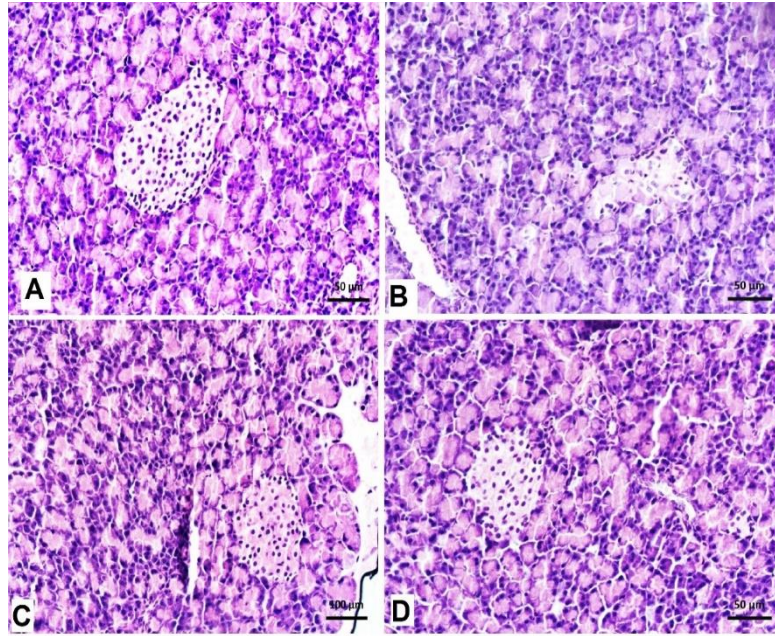


Figure 3. Histopathology examination of pancreas sections. (A) Normal Pancreas, (B) alcohol treated pancreas, (C) AME treated pancreas and (D) Alcohol + AME treated pancreas (Magnification 100×). Representative micrographs are shown.

On the other hand in pancreatic examined sections, the distribution of glycogen content in control group is well defined comparing to normal pattern of glycogen content (figure 4A). There was a marked decrease in glycogen content in alcohol treated animals group (figure 4B), on the other hand there was a remarkable increase come to be nearly normal in alcohol+AME treated animals (figure 4C).

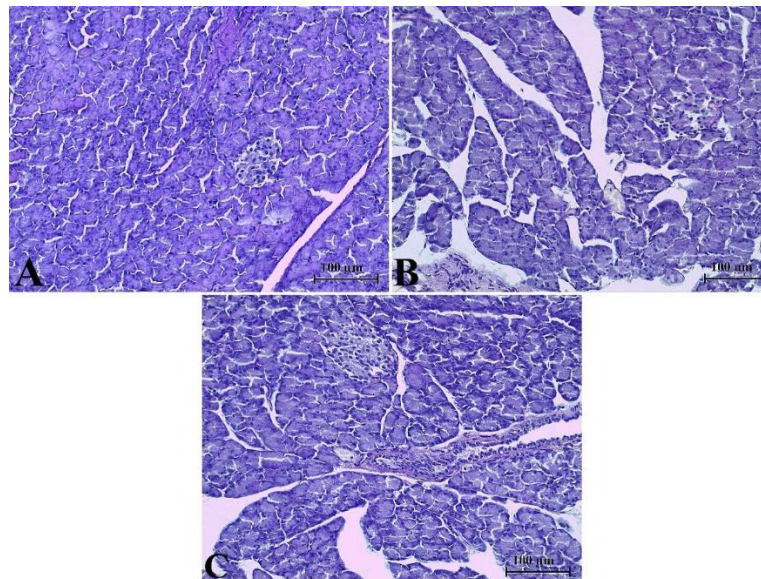


Figure 4. Effects of AME treatment on pancreatic injury. Periodic acid-Schiff (PAS) staining of pancreas sections was used to evaluate pathologic changes. A) Normal Pancreas, (B) Alcohol treated pancreas, (C) Alcohol+AME treated pancreas (Magnification 100×). Representative micrographs are shown.

5. Discussion

This study uses a model of ethanol exposure to investigate ethanol-induced pancreatic injury in rats. Ethanol exposure is associated with the development of oxidant stress in a number of tissues (Lu et al., 2008). In traditional medicine, *A. millefolium* has been used to decrease inflammation in various diseases (Benedek et al., 2007).

We evaluated the effects of AME on alcohol induced pancreas injury and found that a constituent, *AME* showed protective effect on pancreas. We showed that TOS level was significantly increased following alcohol treatment in animals. In our study, the TOS level



was lower in the AME group compared to the alcohol group (figure 1). Although the variations of oxidative factors among rats receiving chemotherapeutic drugs were not noticeable, the AME therapy considerably decreased the levels of TOS. According to our findings, AME could protect tissue from harmful effects of alcohol by increasing the level of reduced TAS (figure 2). These findings could be partly due to anti-oxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids in this herb (mainly luteolin and apigenin). Hendriks and colleagues reported that oral administration of luteolin prevented relapse and reduced inflammation in EAE rats (Hendriks et al., 2004). Also, it has been reported that oral administration of apigenin reduced the progression and relapse in two mouse models of multiple sclerosis (Ginwala et al., 2016).

In our report, the pathological damages in alcohol treated rats were a reduced number of islet cells, shrinkage of islet cells, and also peripheral islets were infiltrated with lymphocytes (figure 3).

In this study, there was a marked decrease in glycogen content in alcohol treated animals group (figure 4B), on the other hand there was a remarkable increase come to be nearly normal in alcohol+AME treated animals (figure 4C).

Our findings demonstrate, for the first time in the current literature, that AME may protect against ototoxicity by raising levels of antioxidant enzymes and lowering those of oxidant parameters.

6. References

- [1] Apte, MV. Pirola, RC. Wilson, JS., Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol*, 3:344, 2012.
- [2] Baggio, CH. Otofujii, GM. Freitas, CS. Mayer, B. Marques, MC. Mesia-Vela, S., Modulation of antioxidant systems by subchronic exposure to the aqueous extract of leaves from *Achillea millefolium* L. in rats. *Nat Prod Res*, 30(5),613-5, 2016.
- [3] Benedek, B. Kopp, B. Melzig, MF., *Achillea millefolium* L. s.l. – is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? *J. Ethnopharmacol.*, 113,312-317, 2007.
- [4] Conforti, F. Loizzo, MR. Statti, GA., Comparative radical scavenging and antidiabetic activities of methanolic extract and fractions from *Achillea ligustica* ALL. *Biol Pharm Bull*, 28, 1791-4, 2005.
- [5] Ginwala, R. McTish, E. Raman, C. Singh, N. Nagarkatti, M. Nagarkatti, P. Sagar, D. Jain, S. Khan, ZK., Apigenin, a natural flavonoid, attenuates eae severity through the modulation of dendritic cell and other immune cell functions. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 11,36-40, 2016.
- [6] Hendriks, JJ. Alblas, J. van der Pol, SM. van Tol, EA. Dijkstra, CD. de Vries, HE., Flavonoids influence monocytic GTPase activity and are protective in experimental allergic encephalitis. *J. Exp. Med.*, 200,1667-1672, 2004.
- [7] Lankisch, PG. Apte, M. Banks, PA., Acute pancreatitis. *Lancet* 386, 85-96, 2015.
- [8] Li, Y. Wang, S. Ni, HM. Huang, H. Ding, WX., Autophagy in alcohol-induced multiorgan injury: mechanisms and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014:498491, 2014.
- [9] Lu, Y. and Cederbaum, AI., Free Radicals. *Biol. Med.* 44, 723-738, 2008.
- [10] Manohar, M. Verma, AK. Venkateshaiah, SU. Sanders, NL. Mishra, A., Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 8:10-25, 2017.
- [11] Mohammadhosseini, M. Sarker, SD. Akbarzadeh, A., Chemical composition of essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 257-315, 2017.
- [12] Park, SW. Oh, TY. Kim, YS. Sim, H. Park, SJ. Jang, EJ., *Artemisia asiatica* extracts protect against ethanol-induced injury in gastric mucosa of rats. *J Gastroenterol Hepatol*, 23(6), 976-84, 2008.
- [13] Sun, MC. Hou, PP. Wang, XY. Zhao, CH. Cheng, BJ. Wang, YL. Hao, HW. Zhang, TH. Ye, HQ., Pretreatment with *Lactobacillus reuteri* F-9-35 attenuates ethanol-induced gastric injury in rats. *Food Nutr Res*. 29;62, 2018.
- [14] Zargari, A., Medicinal Plants. 6th ed. Vol 5. Tehran: Arjmand Publication; 146-58, 1996.



OLIVE LEAF EXTRACT (OLEA EUROPAEA L.) RESTORES LIVER FUNCTIONS FROM CADMIUM INDUCED LIVER INJURY

Gulsah Yildiz Deniz

Health Services, Vocational High School, Ataturk University, Erzurum, TURKEY

gulsah.deniz@atauni.edu.tr

Abstract

Cadmium (Cd) is a toxicant metal derived from horticultural and industrial sources. In recent work, we reported that olive leaf extract (*Olea europaea* L.) (OLE) restores liver functions from cadmium induced liver injury. There are also important structural differences between polyphenols from olive leaf and those from olive fruit that may improve the capacity of *Olea europaea* L. to enhance health outcomes. Rats were pretreated with OLE and consecutively injected with CdCl₂ (6.5 mg/kg) for 5 days. To evaluate liver function, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ -glutamyl transferase (GGT) were detected in the serum, total antioxidant (TAS) and total oxidative stress (TOS) statuses were established in the liver and expression of caspase 3 were determined for the antioxidative and anti-apoptotic effects of OLE. Tissue sections were also evaluated histopathologically. The results demonstrated that Cd exposure could induce release of reactive oxygen species generation, increase levels of TOS and decrease levels of TAS, upregulate mRNA levels of Caspase-3, and induce cell apoptosis. The extracts also prevented the Cd induced increase in AST and GGT levels. Furthermore, the changes of these indicators in OLE treated group was remarkable. The results indicated that exposure to Cd could induce oxidative stress and apoptosis.

Keywords: *Cadmium, Olea europaea leaf extract, Caspase 3*

1. Introduction

Heavy metals occur naturally in the environment but can be elevated through anthropogenic activities such as waste disposal, mining and sludge application (Lucia et al., 2010). Cadmium (Cd) is a pollutant for most human foods because it has a high soil-plant transmission rate, making diet a main source of contact (Satarug et al., 2005). Cadmium can have adverse effects on biota even at environmentally low concentrations (Sinkakarimi et al., 2015). Cd can markedly cause liver injury along its hepatotoxic effects (Deniz and Geyikoglu, 2019).

Recently, natural foods and food-derived antioxidants, such as phenolic phytochemicals and vitamins have received considerable attention because they are known to function as chemopreventive agents against oxidative damages (Pérez-Bonilla et al., 2006).

Previous studies have shown that natural antioxidants such as curcumin (Yang et al. 2019), *Punica granatum* flowers extract (Deniz and Geyikoglu 2019), grape seed extract (Long et al. 2016), and *Pyracantha fortuneana* extracts (Ke et al. 2019) can reduce the toxicity of Cd and tissue damage. Like several natural herbs, olive leaves have always drawn much attention, especially for folk medicine. It has a variety of pharmacological properties, including vascular protective effect (Veza et al. 2019), antioxidant effects (Ayoub et al. 2019) and anti-atherosclerotic effects (Lockyer et al., 2017). Apoptosis represents the physiologic route to eliminate damaged or infected cells in order to maintain tissue homeostasis while avoiding inflammation and damage to the surrounding cells (McIlwain et al., 2013). Death receptor induced apoptosis is mediated by increased both mitochondrial lysosomal permeability and generation of ROS, thus promotes hepatocytes apoptosis in response to toxic materials. Nevertheless, hepatocyte apoptosis, necrosis, formation of ROS and mitochondrial dysfunction occur also in liver toxicity. Guicciardi et al., 2013).

This study aims to investigate the potential protective effects of olive leaf extract (*Olea europaea* L.) (OLE) administration on acute hepatotoxicity in a rat model of cadmium exposure.

2. Material and methods

2.1. Chemicals

CdCl₂ and other chemicals for histological, biochemical analysis were obtained from Sigma (St Louis, MO, USA).

2.2. Extraction of *O. europaea* leaves

Fresh leaves of olive (*O. europaea*) were directly collected from the olive tree plantation farms from Aljouf region of Saudi Arabia. The leaves were scientifically defined by the herbarium of Biological Sciences Department, Faculty of Sciences, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. The leaves were thoroughly washed and dried at room temperature. The fine quality of dried leaves was kept in dry plastic container until use for extract processes. The method of Al-Attar and Abu Zeid (2013) was used to prepare the extract with some modifications. The aqueous extract of leaves was prepared every two weeks. The dried olive leaves (200 g) were powdered and added to 7 L of hot water. After 3 h, the mixture was slowly boiled for 30 min. After boiling period, the mixture was cooled at room temperature and it was gently subjected to an electric mixer for 20 min. Thereafter the solutions of olive leaves were filtered. Finally, the filtrates were evaporated in an oven at 40 °C to produce dried residues (active principles). With references to the powdered samples, the yield means of leaves extract were 20.3%. Additionally, the extract was stored in a refrigerator for subsequent experiments (Al-Attar et al., 2013).



2.3. Experimental animals

Water soluble Cadmium chloride (CdCl_2) was used as a source of Cadmium (Cd). In this study, 28 female Wistar Albino rats weighing 280–300 g were used. The rats were obtained from Ataturk University Experimental Research and Application Center. Animals were housed in standard cages under well-regulated conditions (relative humidity range: $45 \pm 5\%$, temperature: $24 \pm 1^\circ\text{C}$ and a 12-h light/12-h dark cycle). During the experiment, rats were fed with standard rat diet and water ad libitum. Standard Rat pellets were purchased from Bayramoglu Yem (Erzurum, Turkey, 3.5 % fat, 7.5 % carbohydrates, 23 % protein, 1–2% vitamins and minerals; 3% trace elements, iron, selenium, manganese, zinc, cobalt, iodide, 270 kcal 100 g⁻¹). The experiments were designed and conducted according to ethical norms approved by the Local Animal Care Committee of Ataturk University, Erzurum, Turkey (12.05.2014/54826478-217).

28 rats were randomly divided into 4 groups;

Group 1 (Control): Rats were injected with saline for 5 days

Group 2 (OLE): Rats were injected with 200 mg / kg OLE for 5 days (Atef et al., 2019).

Group 3 (Cd): Rats were injected with 6.5 mg/kg cd for 5 days

Group 4 (Cd + OLE): Rats were injected with 6.5 mg/kg cd + 200 mg / kg OLE for 5 days (Ke et al., 2019).

2.4. Blood Sampling

At the end of the experiment, rats were anesthetized, then blood samples were directly collected by cardiac puncture and serum was separated and stored frozen until the biochemical assays. Serum aminotransferases ALT, AST and GGT activities were determined according to the method of Erel, 2005.

2.5. Preparation of tissue homogenates

The tissue samples from each rat were first perfused with phosphate-buffered saline (PBS)/heparin and frozen tissues were homogenized in a TissueLyser II grinding Jar Set (Qiagen, Hilden, Germany). Approximately 100 mg of ground tissue was homogenized in 1 ml PBS homogenate buffer in an eppendorf tube with TissueLyser II, and the samples were then centrifuged.

2.6. Measurement of tissue total antioxidant status and total oxidant status levels

TOS and TAS from each sample supernatant was measured via colorimetric methods by using commercially available kits (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey). The results of the TAS (Erel 2004) and TOS (Erel 2005) in the tissues were expressed as mmol/mg protein, $\mu\text{mol/mg}$ protein, respectively

2.7. Histological Analysis

Liver tissues were fixed in 10% neutral formalin and routinely processed in paraffin. Liver tissues were also trimmed into cassettes, dehydrated in graded ethanol solutions, cleared in xylene, and embedded in paraffin wax. Sections of 5 μm for hematoxylin and eosin (H&E) staining were prepared prior to microscopic analysis.

2.8. Statistical Analysis

The differences in variance were analyzed statistically using a one-way analysis of variance (ANOVA) test by Graphpad prism 5.0 statistics software (GraphPad, La Jolla, CA, USA). Tukey's test was used as a post hoc.

3. Results

3.1. Results and significant differences of liver parameters

The mean values of ALT and AST were significantly higher in Cd treated rats than the control group ($P < 0.001$) as shown in Figure 1 and 2. The GGT level of the control group and Cd treated rat was not associated significantly (Data not shown).



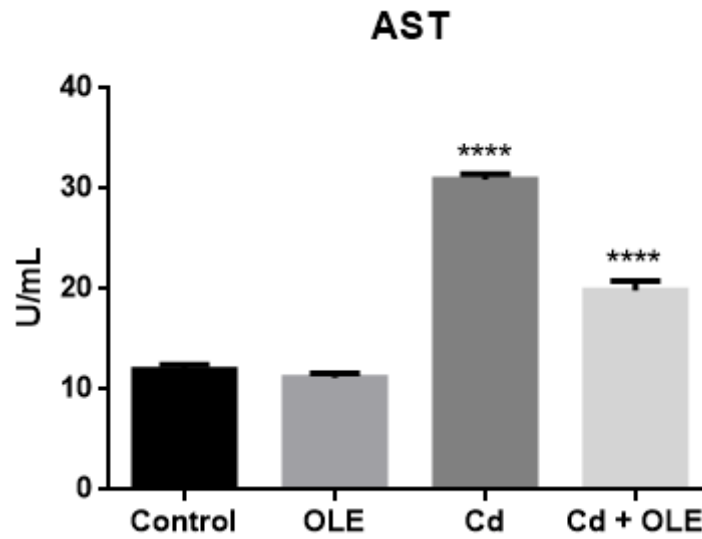


Figure 1. Modulatory effect of OLE on serum AST levels in rats exposed to cadmium chloride. Data are presented as mean \pm Standard Error of Mean (SEM) (n = 7). * denotes significant differences between other studied groups and control (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, ****: p < 0.0001), by Tukey's multiple range tests.

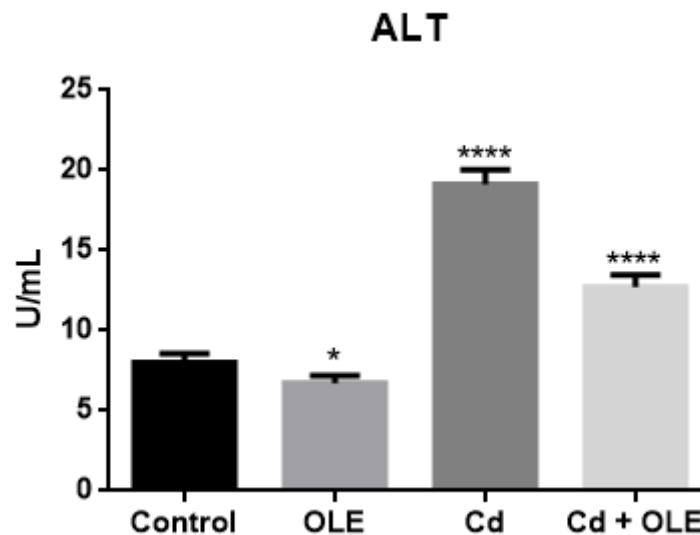


Figure 2. Modulatory effect of OLE on serum ALT levels in rats exposed to cadmium chloride. Data are presented as mean \pm Standard Error of Mean (SEM) (n = 7). * denotes significant differences between other studied groups and control (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, ****: p < 0.0001), by Tukey's multiple range tests.

In Figure 3 and Figure 4, the levels of TAS and TOS are shown as quantified in serum. The level of TAS diminished significantly due to the administration of Cd (6.5 mg/kg) compared with the control and OLE group (200 mg/kg) (p < 0.0001) (Figure 3). Liver TOS levels were significantly raised in Cd treated group compared to control and OLE groups (p < 0.0001) (Figure 4).



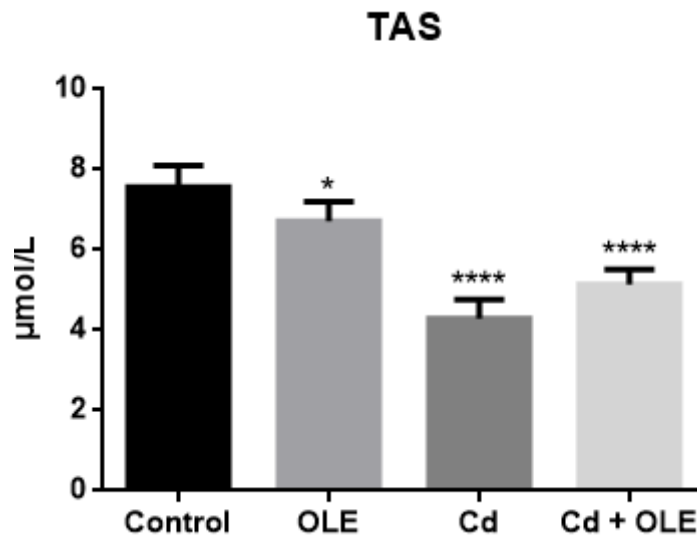


Figure 3. Modulatory effect of OLE on liver TAS levels in rats exposed to cadmium chloride. Data are presented as mean \pm Standard Error of Mean (SEM) (n = 7). * denotes significant differences between other studied groups and control (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, ****: p < 0.0001), by Tukey's multiple range tests.

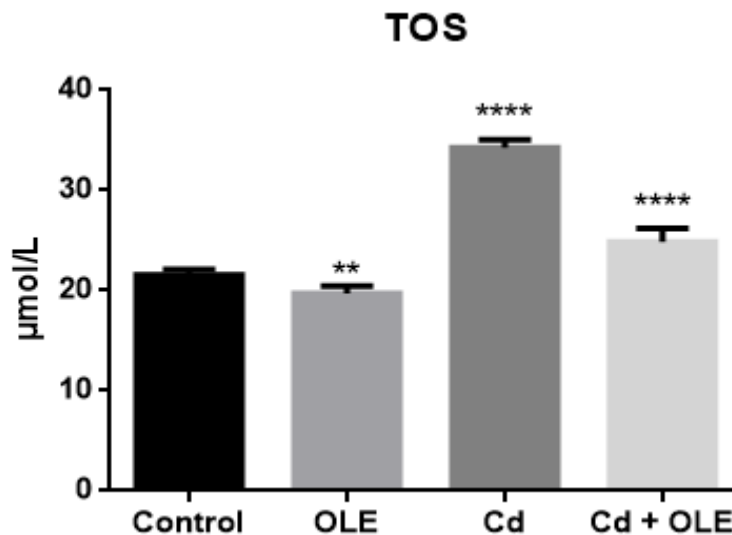


Figure 4. Modulatory effect of OLE on liver TOS levels in rats exposed to cadmium chloride. Data are presented as mean \pm Standard Error of Mean (SEM) (n = 7). * denotes significant differences between other studied groups and control (*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, ****: p < 0.0001), by Tukey's multiple range tests.

3.2. Hepatic injury induced by Cd

As shown in Figure 5C, the typical pathological changes were observed in the liver of the rat treated with Cd. The hepatic parenchyma close to the lesions was progressively invaded by fibrous connective tissue septa, and solitary islands of hepatic tissue were observed. At the same time points, no hepatic injury was observed in the rats of the control group and OLE group (Figure 5A and 5B). OLE partially cured liver damage caused by Cd (Figure 5D).



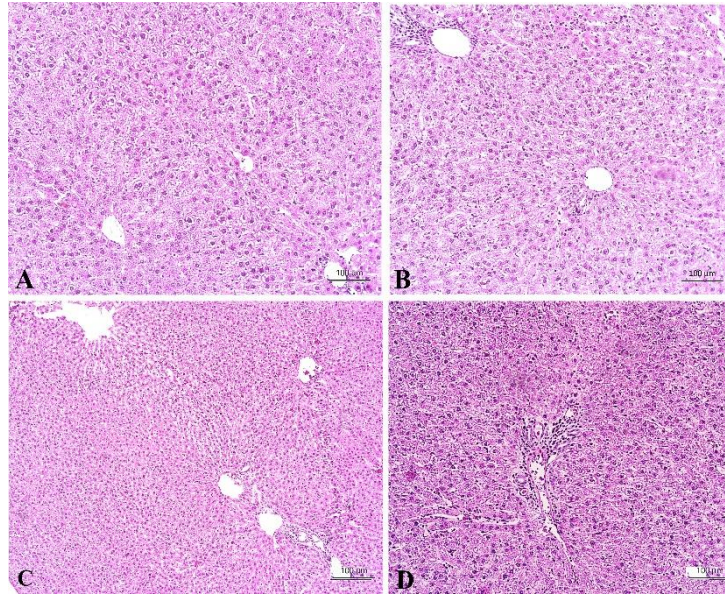


Figure 5. Illustrative photographs from the liver showing the protective effect of OLE on cadmium-induced hepatotoxicity in rats. (A) Control rat liver and (B) OLE treatment rat liver (H&E \times 10 eyepiece magnification,) sections displaying normal hepatic parenchyma. (C) Cadmium (6.5 mg/kg) treated rat liver (H&E \times 10 eyepiece magnification) section showing extensive degeneration of hepatocytes with focal necrosis, vacuolated cytoplasm, inflammatory cell infiltration, and damaged central vein. (D) Cadmium (6.5 mg/kg) + OLE (200 mg/kg)-treated rat liver (H&E \times 10 eyepiece magnification, respectively) section exhibiting normal appearance of hepatocytes with mild sinusoidal dilation. H&E hematoxylin and eosin staining, scale bar = 100 μ m

Caspase 3 activation, a marker of the apoptotic protease cascade, was measured by immunohistochemistry. There was weakly caspase 3 expression in the control and OLE group rat livers (Figure 6A and 6B), whereas Cd treated group showed increased caspase 3 expression (Figure 6C). OLE decreased caspase 3 expression compared to Cd group (Figure 6D). There was a significant difference between only Cd treated and Cd + OLE treated rats.

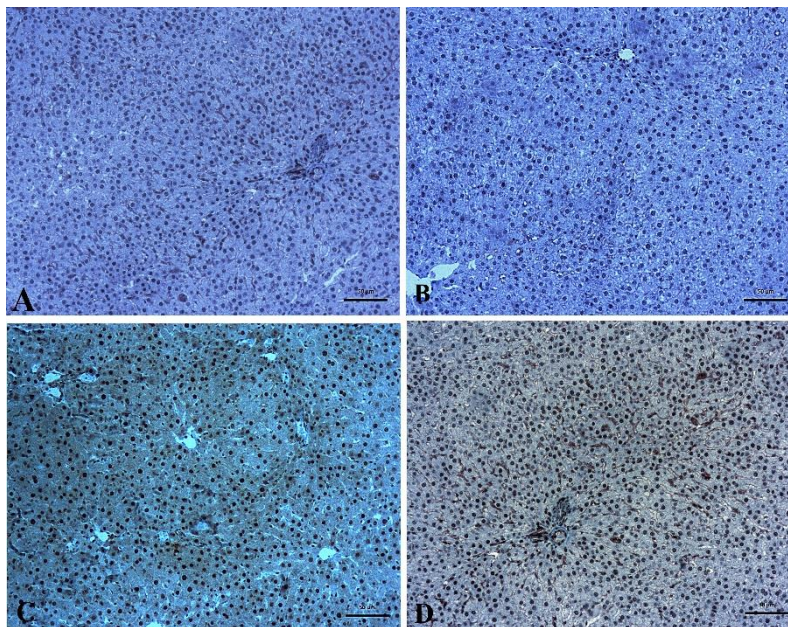


Figure 6. Caspase 3 immunohistochemistry expression among the examined groups. (A) Control rat liver and (B) OLE treated rat liver showing very occasional weak nuclear and cytoplasmic foci expressing. (C) Cadmium (6.5 mg/kg) treated rat section showing apoptotic hepatocytes condensation with plenty of nuclear and patchy cytoplasmic. (D) Cadmium (6.5 mg/kg) + OLE (200 mg/kg)-treated rat liver section exhibiting caspase 3 expression in infiltrating lymphocytes and in hepatic cells.



4. Discussion

Environmental contamination by Cd is a worldwide problem. Cd is a highly toxic heavy metal and its toxicity occurred by ingestion and inhalation (Satarug et al., 2010). In this study, OLE experimented for overcoming the Cd toxicity in liver of rats. Serum ALT levels were elevated significantly in Cd group. Similarly, our results come in the same line with in a study conducted on Cd toxicity in rats (Toppo et al., 2015). The data of the present study pointed out that; there was marked an increase in AST and ALT, this might be due to Cd-induced oxidative stress leading to high level of H₂O₂ which in turn causing impairment in lipid metabolism and lipid peroxidation which is correlated with Cd toxicity. The rats treated with OLE alone showed no significant effect in liver functions. Significant restoration of hepatic enzymes was observed, so OLE contributing hepato-protection against Cd toxicity. However, the obtained results confirmed that the OLE was very active against the ROS. The result of current study showed that the elevation of the liver enzyme test (ALT and AST) was significantly associated with Cd compared with the control group. Therefore, liver enzyme tests have a positive role in the management of Cd toxicity.

In addition, to understand the effect of Cd on liver oxidative stress in rat and the antioxidant effect of OLE on Cd-induced oxidative stress, total antioxidant (TAS) and total oxidative stress (TOS) statuses were established in the liver. In our study, Cd on the hepatic tissue of normal rats showed a significant increase ($p < 0.001$) in the level of TOS associated with a noticeable decrease ($p < 0.001$) of TAS level, compared with their respective values in the liver of control rats (Figure 4 and 5). Likewise, a recent study demonstrated that TAS and TOS levels were significantly altered by Cd administration in rats (Bahri et al., 2019).

In this paper, this study was conducted to observe the composition changes of liver tissues after rat were injected with cadmium. No cases of death or abnormal pathological signs were observed in either Cd or OLE groups during the experiments. Histopathologic findings of OLE administration did not show obvious differences between the control group (Figure 5B). However, significant changes were observed in Cd group (Figure 5C). Treatment of rats with 6.5 mg/kg of Cd caused changes in the liver including extensive degeneration of hepatocytes with focal necrosis, vacuolated cytoplasm, inflammatory cell infiltration, and damaged central vein (Figure 5C). According to this study, Cd + OLE administration significantly alleviated tissue damage in comparison with the Cd group (Figure 5D) and this is similar to that in Ağır and Eraslan (Ağır et al., 2019).

Cd increased the mRNA expression of apoptosis executioner caspase 3 and initiated the apoptosis in rats. Compared with the control group, the caspase 3 expression were significantly increased in Cd group (Figure 6C). Compared with the Cd group, the expression of caspase 3 was decreased in the Cd + OLE group (Figure 6D). This result was consistent with our previous study (Deniz and Geyikoglu, 2019).

It is concluded that OLE therapy had beneficial effect on the normal hepatic tissues. In turn, Cd-treated liver showed a negative modulation in the metals and redox state. In addition, OLE exhibited a pronounced therapeutic effect in mitigating the histological changes in the studied tissues. Thereby, OLE could be used as an adjuvant treatment post-exposure to Cd.

5. References

- [1] Lucia, M. André, JM. Gontier, K. Diot, N. Veiga, J. Davail, S., Trace element concentrations (mercury, cadmium, copper, zinc, lead, aluminium, nickel, arsenic, and selenium) in some aquatic birds of the Southwest Atlantic Coast of France. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 58, 844-853, 2010.
- [2] Satarug, S. Nishijo, M. Ujjin, P. Vanavanitkun, Y. Moore, MR., Cadmium-induced nephropathy in the development of high blood pressure. *Toxicol Lett.* 157(1):57-68, 2005.
- [3] Sinkakarimi, MH. Pourkhabbaz, AR. Hassanpour, M. Levengood, JM. Study on metal concentrations in tissues of Mallard and Pochard from two major wintering sites in Southeastern Caspian Sea, Iran. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 95, 292-297, 2015.
- [4] Pérez-Bonilla, M., et al., Isolation and identification of radical scavengers in olive tree (*Olea europaea*) wood. *Journal of Chromatography A*, 1112(1-2), 311-318, 2006.
- [5] Yang, SH. He, JB. Yu, LH. Li, L. Long, M. Liu, MD. Li, P., Protective role of curcumin in cadmium-induced testicular injury in mice by attenuating oxidative stress via Nrf2/ARE pathway. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019. doi: 10.1007/s11356-019-06587-9.
- [6] Deniz, GY., and Geyikoglu F., Extract of the *Punica granatum* Flowers Attenuates Progression of Hepatotoxicity against Cadmium Chloride-Induced Liver Injury in Rats. *international journal of medical research & health sciences.* 8(6), 143-150, 2019.
- [7] Long, M. Yang, SH. Han, JX. Li, P. Zhang, Y. Dong, S., The protective effect of grape-seed proanthocyanidin extract on oxidative damage induced by zearalenone in Kunming mice liver. *Int J Mol Sci* 17, 808, 2016.
- [8] Ke, Y. Yu, K. Zeng, W. Lian, G., Protective roles of *Pyracantha fortuneana* extract on acute renal toxicity induced by cadmium chloride in rats. *Acta Cir Bras.* 12,34(7), 2019.
- [9] Veza, T. Rodríguez-Nogales, A. Algieri, F. Garrido-Mesa, J. Romero, M. Sánchez, M. Toral, M. Martín-García, B. Gómez-Caravaca, AM. Arráez-Román, D. Segura-Carretero, A. Micol, V. García, F. Utrilla, MP. Duarte, J. Rodríguez-Cabezas, ME. Gálvez, J., The metabolic and vascular protective effects of olive (*Olea europaea* L.) leaf extract in diet-induced obesity in mice are related to the amelioration of gut microbiota dysbiosis and to its immunomodulatory properties. *Pharmacol Res.* 11:104487. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104487. 2019.
- [10] Ayoub, L. Hassan, F. Hamid, S. Abdelhamid, Z. Souad, A., Phytochemical screening, antioxidant activity and inhibitory potential of *Ficus carica* and *Olea europaea* leaves. *Bioinformation.* 15;15(3),226-232, 2019.



- [11] Lockyer, S. Rowland, I. Spencer, JPE. Yaqoob, P. Stonehouse, W., Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 56(4), 1421–1432, 2016.
- [12] McIlwain, DR. Thorsten, B. Tak, WM., Caspase Functions in Cell Death and Disease. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1;5(4), 2013.
- [13] Eugenia, GM. Harmeet, M. Justin, L. Gregory, J., Apoptosis and Necrosis in the Liver. *Compr Physiol*.3(2) , 2013.
- [14] Al-Attar, AM. And Abu Zeid, IM., Effect of tea (*Camellia sinensis*) and olive (*Olea europaea* L.) leaves extracts on male mice exposed to diazinon. *BioMed Res. Int*. 1–6.2013.
- [15] Atef, M. Al-Attar, F. Alsalmi, A., Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats. *Saudi J Biol Sci*. 26(1), 118–128, 2019.
- [16] Erel, O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 38(12), 1103-11, 2005.
- [17] Erel, O., A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 37(2), 112-9, 2004.
- [18] Satarug, S. Garrett, S. Sens, MA. Sens, DA., Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ. Health Perspect*. 118(2), 182–190, 2010.
- [19] Toppo, R. Roy, BK. Gora, RH. Baxla, SL. Kumar, P., Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* against cadmium toxicity in rats. *Vet. World*. 8(4), 537–540, 2015.
- [20] Bahri, S. Kaddour, H. Karoui, D. Bouraoui, S. Amri, M. Mokni, M., Protective role of vitamin E against cadmium induced oxidative stress into the rat liver. *Tunis Med*. 97(1), 100-105, 2019.
- [21] Ağır, MS. And Eraslan, G., The effect of diosmin against liver damage caused by cadmium in rats. *J Food Biochem*. 43(9), 2019.



VERİ ZARFLAMA ANALİZİNDE EN ETKİN KARAR VERME BİRİMİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNE: ODTÜ TEKNOKENT FİRMALARININ PERFORMANS ANALİZİ İNCELEMESİ

Özge Sevim¹, H. Hasan Örkücü¹

¹ Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

ozgeuckardesler@gmail.com

hhorkcu@gazi.edu.tr

Özet

Veri Zarflama Analizi (VZA), birimlerin görelî performanslarını değerlendirmede kullanılan matematiksel programlama tabanlı çok etkili bir araçtır. Çoğu durumda, karar vericinin birimleri sıralaması ve en etkin tek bir birimi tanımlaması gerekebilir. En etkin birimin belirlenmesi VZA literatüründe önemli bir problemdir ve tamsayı programlama tabanlı çok sayıda model önerisi yapılmıştır. Bu çalışmada en etkin birimi belirlemek için geliştirilen bazı VZA modelleri ele alınmış ve ODTÜ Teknokent bünyesindeki firmaların performansı bu modeller ile incelenmiştir. Firmaların performans değerlendirmesinde girdi olarak AR-GE personel sayısı, aktif proje sayısı, fikri mülkiyet hakları sayısı değişkenleri ve çıktı olarak ise AR-GE geliri, AR-GE gideri değişkenleri dikkate alınmıştır. Elde edilen sonuçlar en etkin firmanın belirlenmesinde Toloo ve Salahi (2018) modelinin başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Veri Zarflama Analizi, performance, en etkin birim, firma etkinliği

1. Giriş

Veri Zarflama Analizi (VZA), karar verme birimlerinin (KVB) performanslarını ölçmek için geliştirilmiş doğrusal programa tabanlı popüler bir yöntemdir (Charnes ve diğ., 1978). Yöntem aynı girdileri kullanıp aynı çıktıları üreten birimlerin performansları ölçülmesinin yanında birimleri etkin ve etkin olmayan şekilde ayırabilir ve mümkün olduğunca birimleri sıralayabilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, VZA'nın birimleri tam olarak ayırt edemediği yani sıralayamadığı durumlarda ayırma gücü sorunu ortaya çıkmaktadır. Bu sorunu çözmeye yönelik ilk girişim Sexton, Silkman ve Hogan (1986) tarafından önerilen çapraz etkinlik modelidir. Daha sonra Andersen ve Petersen (1993) tarafından süper etkinlik modeli önerilmiştir. Sıralama problemi ile yakından ilgili olan bir diğer problem ise birçok problemde karar vericilerin en etkin birimi belirlemek istemesi ile ilgilidir. Örneğin, robot seçimi (Khouja, 1995), en iyi şehir seçimi (Zhu, 2001), makine seçimi (Sun, 2002) ve ERP sistemi (Karsak ve Özoğul 2009) gibi uygulamalarda en iyiyi seçmek, birimleri sıralamak kadar önemlidir. Bu problemin çözümü için önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada ODTÜ Teknokent bünyesinde faaliyet gösteren firmalardan yıllık geliri 5 milyon TL'nin üzerinde olan 16 firmanın performansı hem klasik VZA ve süper etkinlik modelleri ile hem de en etkin birimi belirlemek ve ayrıca birimleri sıralamak üzere geliştirilmiş VZA modelleri ile incelenmiştir.

Teknokentler, akademik kurumlar ve sanayi kuruluşlarının iletişimini kolaylaştırıp, bu iki yapı arasındaki kaynak transferine imkânlar sağlayarak araştırma ve geliştirme faaliyetlerini desteklemeyi temel amaç edinen organize araştırma merkezleridir. Ayrıca bünyesinde bulunan firma ve akademik kadrolar arasındaki bilgi ve teknoloji transferlerinde de yönlendirici rol alır. Birbirlerinden tamamen bağımsız firmalar arasında koordineli olarak ortak projeler geliştirilmesine öncülük ederek, firmalara büyüme imkânı sağlar. Alanında dünyanın en gelişmiş firmaları sayılan Apple, Google, Microsoft gibi firmaların da teknokent yapılanmalarında yer almaları, teknokent yapılanmasının firmalara sağladığı bilgi ve birikim kaynaklarına erişim ve teknolojik bir ekosistemde yer almanın avantajlarından kaynaklanmaktadır. Teknokent kavramının ortaya çıkışı 1950'li yılların başlarına dayanmaktadır. O yıllarda Stanford Üniversitesi'nin akademik kaynaklarının sanayi alanına pazarlanması amacıyla "Stanford Research Park" adıyla bilinen ilk teknokent yapısı ortaya çıkmış, daha sonra bu yapı Silikon Vadisi adıyla ABD'nin en yoksul bölgelerini dünyanın en büyük teknoloji, bilim, ekonomi ve araştırma merkezi haline getirmiştir (Wessner, 2009).

En etkin birimi belirlemek üzere yapılan ilk çalışma Karsak ve Ahiska (2005) tarafından en iyi robotu seçmek için çok kriterli karar verme (MCDM) metodolojisine dayalı bir sıralama algoritmasıdır. Ertay ve diğ. (2006), en iyi tesis yerleşimi alternatifini belirlemede bir minimax modeli önermiştir. Amin ve Toloo (2007), iki adımda daha az formülasyon ve doğrusal programlama kullanarak en etkin birimi bulmak için bir yaklaşım önermiştir. Amin ve Toloo (2007) tarafından önerilen yaklaşımın birden fazla etkin birim ile sonuçlanma ve hatalı modelleme gibi bazı kusurları vardır. Bu nedenle Amin (2009), Amin ve Toloo (2007) tarafından önerilen yaklaşımı modifiye ederek yeni bir model önermiştir. Bununla birlikte Foroughi (2011), Amin (2009) tarafından değiştirilen modelin bazı durumlarda çözüm üretmekte başarısız olabileceğini iddia etmiş ve en etkin birimi bulmak için süper etkinlik ve tamsayı programlama yöntemlerine dayalı yeni bir model önermiştir. Daha sonra, Wang ve Jiang (2012), Foroughi (2011) modelinin fazladan birçok kısıtlamaya sahip olduğunu iddia ederek yeni bir öneri yapmıştır. Toloo (2015), Wang ve Jiang (2012) modelinin minimum tabanlı versiyonunu geliştirmiştir. Lam (2015) süper etkinlik yöntemi ile entegre ettiği karma-tamsayı programlamaya dayalı bir model önermiştir. Toloo ve Salahi (2018), tüm birimleri sıralayabilen iki aşamalı bir model sunmuşlardır. Toloo ve Salahi (2018) modeli, en etkin birimi ikinci aşamada, birinci aşamada elde edilen epsilon değerini kullanarak elde etmektedir.



Çalışma kapsamında ODTÜ Teknokent firmaları, aktif proje sayısı, personel sayısı, fikri mülkiyet hakları durumu, Ar-Ge gelir bilgileri gibi değişkenleri ile araştırmaya seçilen firmaların etkinlik düzeyleri ve en etkin firmanın belirlenmesi Veri Zarflama Analizi modelleri ile değerlendirilmiştir. En etkin birimi belirlemek için önerilen modellerden Wang ve Jiang (2012), Toloo (2015) ve Toloo ve Salahi (2018) modelleri kullanılmıştır.

2. Klasik Veri Zarflama Analizi

Veri Zarflama Analizi (VZA), Charnes, Cooper ve Rhodes tarafından karar verme birimlerinin performanslarının ölçülmesi amacı ile geliştirilmiş olan doğrusal programlama tabanlı bir yöntemdir (Charnes ve diğ., 1978). VZA’da ölçeğe göre sabit getiri varsayımına dayanan CCR modeli, Charnes, Cooper ve Rhodes tarafından 1978 yılında önerilmiştir (Charnes ve diğ., 1978) ve bu model birimlerin teknik etkinliğini ölçmektedir. Ölçeğe göre getiri varsayımına dayanan CCR modelinde en iyi birimler orijinden geçen doğrusal bir etkinlik sınırı ile temsil edilmektedir. Diğer birimler yani etkin olmayan birimler ise bu doğrunun altında etkinlik sınırına uzaklıkları ile ölçülen performans değerlerine göre konumlanmaktadır. Performans incelemesine konu olan n tane karar verme birimi olduğunu varsayalım. x_{ij} ($i = 1, \dots, m$) ve y_{rj} ($r = 1, \dots, s$) değerleri sırasıyla KVB_j , DMU_j ($j = 1, \dots, n$) karar verme birimi için girdi ve çıktı değerlerini gösterebilir. Herhangi bir karar verme birimi için etkinlik skoru (1)’de verildiği gibi tanımlanabilir.

$$Etkinlik = \frac{\text{Çıktıların Ağırlıklı Toplamı}}{\text{Girdilerin Ağırlıklı Toplamı}} \quad (1)$$

İşlem altındaki birim o indisi ile diğerleri ise j indisi ile gösterilsin. Etkinlik skorları oran formunda,

$$E_o = \max \frac{\sum_{r=1}^s u_{ro} y_{ro}}{\sum_{i=1}^m v_{io} x_{io}} \quad (2)$$

Kısıtlar:

$$\frac{\sum_{r=1}^s u_{rj} y_{rj}}{\sum_{i=1}^m v_{ij} x_{ij}} \leq 1, \quad j = 1, 2, \dots, n$$

$$u_r, v_i \geq 0, \quad r = 1, \dots, s, \quad i = 1, \dots, m$$

biçiminde tanımlanabilir. Burada u_r ve v_i sırasıyla girdi ve çıktı değişkenlerine atanan ağırlıkları göstermektedirler. $\sum_{r=1}^s u_{rj} y_{rj}$ çıktı toplamını, $\sum_{i=1}^m v_{ij} x_{ij}$ ise girdi toplamını ifade etmektedir. $\frac{\sum_{r=1}^s u_{ro} y_{ro}}{\sum_{i=1}^m v_{io} x_{io}}$ değeri KVB_o birimi için etkinlik skorunu tanımlamakta ve bu skor fonksiyonu maksimum yapılarak bu birim için E_o etkinlik skor değeri elde edilmektedir. $\frac{\sum_{r=1}^s u_{rj} y_{rj}}{\sum_{i=1}^m v_{ij} x_{ij}} \leq 1$ kısıtı aynı ağırlıklarla tüm karar verme birimlerinin etkinlik skorlarının 1 değerini aşmamasını garanti eder. Çözüm sonunda elde edilen etkinlik dereceleri $E_o = 1$ ise o – uncu karar verme birimi KVB_o tam etkindir.

(2) ile verilen model yaklaşımı anlatım bakımından uygun olmakla birlikte hesaplama açısından zorluklar içerir. Bu nedenle, daha uygun bir yapıya dönüştürmek için doğrusal dönüştürme yöntemi ile klasik CCR modeli KVB_o için (3)’de verildiği gibi elde edilebilir.

$$E_o = \max \sum_{r=1}^s u_{ro} y_{ro} \quad (3)$$

Kısıtlar

$$\sum_{i=1}^m v_{io} x_{io} = 1$$

$$\sum_{r=1}^s u_{rj} y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_{ij} x_{ij} \leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, n$$

$$u_{rj}, v_{ij} \geq 0, \quad r = 1, \dots, s, \quad i = 1, \dots, m, \quad j = 1, 2, \dots, n$$

Bu modelden, herhangi bir birimin söz gelimi KVB_o ’nın etkinlik değeri, $\sum_{i=1}^m v_{io} x_{io} = 1$ olduğundan, $E_o = \sum_{r=1}^s u_{ro} y_{ro}$ olarak hesaplanır.

(3) ile verilen model çözüldükten sonra, elde edilen etkinlik skorlarına göre birimlerin performans değerlendirilmesi ve sıralanması yapılır. Analiz sonucunda etkin birimlere “1” etkinlik değerinin atanması, etkin birimlerin tam olarak sıralanmasını mümkün kılmamaktadır. Bu güçlüğü aşmak için çeşitli öneriler yapılmıştır (Anderson ve diğ., 2002). Etkin ve etkin olmayan birimlerin yeniden sıralanması için önerilen ilk yöntem Sexton ve diğ. (1986) tarafından ortaya konulan çapraz etkinlik matrisi yöntemidir. Basitçe her bir KVB ’nin etkinliğini optimal ağırlıklara göre n defa tekrar hesaplama esasına dayanır. Bu yaklaşımda, önce her bir karar verme birimi için VZA ile etkinlik skorları ve ağırlıklar bulunur. Bulunan bu ağırlıklar ile diğer karar verme birimlerinin etkinlik skoru hesaplanır. Bu şekilde elde edilen çapraz etkinlik skorlarının oluşturduğu çapraz etkinlik matrisi bulunur. Etkin karar birimlerin sıralanması için geliştirilen diğer bir yöntem de Andersen ve Petersen (1993) tarafından geliştirilen süper etkinlik modelidir. Bu yöntemde işlem altındaki birim veri setinden çıkartılır ve tüm diğer birimlerinin doğrusal kombinasyonları ile



karşılaştırılır. Etkin birimler için süper etkinlik skoru 1’den büyük bir değer olurken, etkin olmayan birimlerin süper etkinlik skorları klasik CCR çözümlenmesinden elde edilen etkinlik skoru ile aynı olmaktadır. Buradan, süper etkinlik skoru en yüksek olan birim birinci sırada yer alacak ve diğer birimler de süper etkinlik skor değerine göre büyükten küçüğe sıralanacaktır. Değerlendirme altındaki birim için, CCR tabanlı süper etkinlik modeli (4)’de verildiği gibi ifade edilebilir.

$$SE_o = \max \sum_{r=1}^s u_r y_{ro}$$

Kısıtlar

$$\sum_{i=1}^m v_i x_{io} = 1 \quad (4)$$

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, n; j \neq o$$

$$u_r, v_i \geq 0, \quad r = 1, \dots, s, \quad i = 1, \dots, m, \quad j = 1, 2, \dots, n$$

3. En Etkin Birimi Belirlemek İçin Önerilen Veri Zarflama Analizi Modelleri

x_{ij} ($i = 1, \dots, m$) ve y_{rj} ($r = 1, \dots, s$) değerleri, ($j = 1, \dots, n$) olmak üzere KVB_j ’nin girdi ve çıktılarını gösterebilir. Wang ve Jiang (2012) tarafından önerilen model (5) ile verilmiştir.

$$\min \sum_{i=1}^m v_i (\sum_{j=1}^n x_{ij}) - \sum_{r=1}^s u_r (\sum_{j=1}^n y_{rj})$$

Kısıtlar:

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq I_j, \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{j=1}^n I_j = 1 \quad (5)$$

$$I_j \in \{0,1\}, \quad j = 1, \dots, n$$

$$u_r \geq \frac{1}{(m+s) \max(y_{rj})}, \quad r = 1, \dots, s$$

$$v_i \geq \frac{1}{(m+s) \max(x_{ij})}, \quad i = 1, \dots, m$$

(5) modelinde I_j değişkenleri sadece 0 ya da 1 değerini alabilen ikili değişkenlerdir ve $\sum_{j=1}^n I_j = 1$ kısıtından dolayı bu değişkenlerden yalnızca bir tanesi 1 değerini alabilmektedir. Eğer $I_o = 1$ ise o – uncu karar verme birimi için $\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq 1$ elde edilir ve bu birim için etkinlik skoru 1’den büyük olur. $j \neq o$ olmak üzere diğer birimler için $\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq 0$ elde edilir ve bu durumda ilgili birimler için klasik VZA’da olduğu gibi 1 ve 1’den küçük skorlar bulunur. Bu modelde, $I_o^* = 1$ elde edilirse KVB_o en etkin birim olarak tanımlanır ve bu birimin etkinlik skoru 1’den büyük olur. Diğer birimler için ise etkinlik skorları 1 ve 1’den daha küçük kalır.

Toloo (2015) en etkin birimin elde edilmesi için (6) ile verilen minimax modeli önermiştir.

$$\min d_{max}$$

Kısıtlar:

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} + d_j - \beta_j = 0, \quad j = 1, \dots, n$$

$$d_{max} - d_j + \beta_j \geq 0, \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{j=1}^n d_j = n - 1 \quad (6)$$

$$d_j \in \{0,1\}, \quad j = 1, \dots, n$$

$$\beta_j \leq 1, \quad j = 1, \dots, n$$

$$u_r \geq \frac{1}{(m+s) \max(y_{rj})}, \quad r = 1, \dots, s$$

$$v_i \geq \frac{1}{(m+s) \max(x_{ij})}, \quad i = 1, \dots, m$$

Bu modelde, $d_j - \beta_j$ değerleri KVB_j ’nin etkinlik skorundan sapmaları ve d_{max} ise minimum yapılmaya çalışılan en büyük sapmayı göstermektedir. Bu modelde $d_o^* = 0$ ise, KVB_o en etkin birim olarak değerlendirilmektedir.



Toloo ve Salahi (2018) tarafından önerilen model (7) ile verilmektedir:

$$\begin{aligned}
 h^* &= \max h \\
 \text{Kısıtlar:} \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\leq M I_j - h(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\geq h I_j - M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{j=1}^n I_j &= 1 \\
 I_j &\in \{0,1\} \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 u_r &\geq \varepsilon^* \quad , \quad r = 1, \dots, s \\
 v_i &\geq \varepsilon^* \quad , \quad i = 1, \dots, m \\
 h &\geq 0
 \end{aligned} \tag{7}$$

Bu modelde, M büyük bir pozitif sayı olmak üzere, $\sum_{j=1}^n I_j = 1$ olduğundan $j \neq o$ birimleri için, ilk iki kısıttan $-M \leq \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq -h \leq h \leq \sum_{r=1}^s u_r y_{ro} - \sum_{i=1}^m v_i x_{io}$ elde edilir. Toloo ve Salahi (2018) optimal h^* değerinin kesin pozitif olduğunu ispatlamışlardır. Model (7) için optimal ε^* değeri (8) ile verilen modelin çözülmesi ile elde edilmektedir.

$$\begin{aligned}
 \varepsilon^* &= \max \varepsilon \\
 \text{Kısıtlar:} \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\leq M I_j - h(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\geq h I_j - M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{j=1}^n I_j &= 1 \\
 I_j &\in \{0,1\} \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 u_r &\geq \varepsilon \quad , \quad r = 1, \dots, s \\
 v_i &\geq \varepsilon \quad , \quad i = 1, \dots, m \\
 h &\geq \varepsilon \\
 \varepsilon &\geq 0
 \end{aligned} \tag{8}$$

Toloo ve Salahi ε değerinin kesin bir pozitif sayı olduğunu ispatlamıştır ve bu sayede bu model kesin bir h değeri ve yalnızca bir tane etkin birim vermektedir. Model (7) ve (8) doğrusal olmayan yapıda olduklarından z_j pozitif ve sürekli ir karar değişkeni olmak üzere $z_j = h I_j$ dönüştürmesi ile doğrusal programlama modeline dönüşmektedirler. Dönüştürülmüş modeller sırasıyla (9) ve (10) nolu modellerde verilmektedir.

$$\begin{aligned}
 h^* &= \max h \\
 \text{Kısıtlar:} \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\leq M I_j - h + z_j \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} &\geq z_j - M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 \sum_{j=1}^n I_j &= 1 \\
 z_j &\leq M I_j \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 z_j &\leq h \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 h &\leq z_j + M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 I_j &\in \{0,1\} \quad , \quad j = 1, \dots, n \\
 u_r &\geq \varepsilon \quad , \quad r = 1, \dots, s \\
 v_i &\geq \varepsilon \quad , \quad i = 1, \dots, m \\
 z_j &\geq 0 \quad , \quad j = 1, \dots, n
 \end{aligned} \tag{9}$$



$$h \geq 0$$

$$\varepsilon^* = \max \varepsilon$$

Kısıtlar:

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq M I_j - h + z_j \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \geq z_j - M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{j=1}^n I_j = 1$$

$$z_j \leq M I_j \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$z_j \leq h \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$h \leq z_j + M(1 - I_j) \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$I_j \in \{0,1\} \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$u_r \geq \varepsilon \quad , \quad r = 1, \dots, s$$

$$v_i \geq \varepsilon \quad , \quad i = 1, \dots, m$$

$$h \geq \varepsilon$$

$$z_j \geq 0 \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

$$\varepsilon \geq 0$$

(10)

Toloo ve Salahi modeli iki aşamalı bir modeldir. İlk aşamada, kesin pozitif olduğu ispatlanan ε değeri elde edilir. İkinci aşamada, girdi-çıkıtı değişkenlerinin ağırlıkları için alt sınır değeri ilk aşamada belirlenen ε değeri alınır ve ayrıca bu pozitif ε değeri h değerini de pozitif yapmaktadır. h değerinin pozitif olması da yalnızca 1 tane birimin en etkin birim olarak elde edilmesini, bu birimin etkinlik skorunun kesin olarak 1'den büyük olmasını diğer birimlerin etkinlik skorlarının ise kesin olarak 1'den küçük kalmasını sağlamaktadır.

4. ODTÜ Teknokent Firmalarının Performans Değerlendirmesi: En Etkin Firmanın Belirlenmesi

ODTÜ Teknokent bünyesinde yaklaşık olarak 300 tane firma faaliyet yürütmektedir. Bu firmalardan yıllık geliri 5 milyon TL'nin üzerinde olan 16 firma dikkate alınmıştır. Firmaların performans değerlendirmesinde AR-GE personel sayısı, aktif proje sayısı ve fikri mülkiyet hakları sayısı değişkenleri girdi olarak, AR-GE geliri ve AR-GE gideri değişkenleri ise çıktı değişkenleri olarak alınmıştır. Firmaların gerçek isimleri yerine kod isimler verilmiştir. 16 firmaya ilişkin, klasik VZA modeli, süper etkinlik modeli, Wang ve Jiang (2012), Toloo (2015) ve Toloo ve Salahi (2018) modeli sonuçları Tablo 1'de verilmektedir. Tablo 1'den klasik VZA-CCR sonuçlarına göre F1, F5, F8 ve F12 firmaları etkin olarak elde edilmiştir. Bu firmalar arasından, süper etkinlik modeline göre 10.5812 skoru ile F1 firması ilk sırada yer almıştır. Wang ve Jiang (2012) ve Toloo (2015) modelleri de sırasıyla 3.0245 ve 3.2288 skor değerleri ile F1 firmasını en etkin olarak belirlerken her iki model de F8 ve F12 firmasının etkinlik skorlarını 1 elde ettikleri için F8 ve F12 arasında bir ayrım sağlayamamışlardır.

Tablo 1: Modellerin etkinlik skorları

Firma	CCR	Süper Etkinlik	Wang ve Jiang (2012)	Toloo (2015)	Toloo ve Salahi (2018)
F1	1	10.5812	3.0245	3.2288	2.4316
F2	0.6884	0.6884	0.3541	0.3709	0.7339
F3	0.2352	0.2352	0.2541	0.2907	0.1339
F4	0.6658	0.6658	0.3496	0.3431	0.1239
F5	1	1.2700	0.4245	0.4041	0.1253
F6	0.7388	0.7388	0.6285	0.6610	0.2453
F7	0.2016	0.2016	0.1696	0.1596	0.0823
F8	1	1.6270	1	1	0.2189
F9	0.3927	0.3927	0.2799	0.2814	0.1755
F10	0.6561	0.6561	0.7189	0.7457	0.2901
F11	0.1498	0.1498	0.1485	0.1406	0.0884
F12	1	1.5604	1	1	0.4143
F13	0.1645	0.1645	0.1441	0.1457	0.2935
F14	0.7839	0.7839	0.2087	0.2184	0.2278
F15	0.2005	0.2005	0.1018	0.1234	0.1184
F16	0.3085	0.3085	0.0809	0.0735	0.1423



Toloo ve Salahi (2018) modeli ise 2.4316 skor değeri ile diğer modellerle uyumlu olarak F1 firmasını en etkin firma olarak belirlerken diğer tüm firmaların etkinlik skorları 1'in altında kalmış ve tüm firmalar tam olarak birbirlerinden ayrılabilmişlerdir.

5. Sonuçlar

Birçok alanda en etkin yani en iyi çalışan birimin belirlenmesi çok önemli bir problemdir ve bu problem için VZA literatüründe tamsayı programlama tabanlı çok sayıda model önerisi yapılmıştır. Bu çalışmada en etkin birimi belirlemek için son yıllarda geliştirilen bazı VZA modelleri ele alınmış ve ODTÜ Teknokent bünyesindeki firmaların performansı bu modeller ile incelenmiştir. ODTÜ Teknokent'deki en iyi firmanın belirlenmesi diğer firmalara örnek olacak bir lider firmanın belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Elde edilen sonuçlar, en etkin firmanın belirlenmesinde, Toloo ve Salahi (2018) modelinin tek bir birim için 1'den büyük bir skor değeri ve diğer tüm firmalar için de 1'den küçük farklı skor değerleri verdiği için başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir.

6. Kaynaklar

- Amin, G. R. (2009). Comments on finding the most efficient DMUs in DEA: An improved integrated model. *Computers & Industrial Engineering*, 56(4), 1701-1702.
- Amin, G. R., & Toloo, M. (2007). Finding the most efficient DMUs in DEA: An improved integrated model. *Computers & Industrial Engineering*, 52(1), 71-77.
- Andersen, P. & Petersen, N.C. (1993). A procedure for ranking efficient units in data envelopment analysis, *Management Science*, 39 (10), 1261-1264.
- Anderson, T.R., Hollingsworth, K., Inman, L. (2002). The fixed weighting nature of a cross-evaluation model. *Journal of Productivity Analysis*, 17(3), 249-255.
- Charnes, A., Cooper, W.W and Rhodes, E. (1978). Measuring the efficiency of decision making units. *European Journal of Operational Research*, 2(6), 429-444.
- Ertay, T., Ruan, D. & Tuzkaya, U. (2006). Integrating data envelopment analysis and analytic hierarchy for the facility layout design in manufacturing system, *Information Sciences*, 176 (3), 237-262.
- Foroughi, A. A. (2011). A new mixed integer linear model for selecting the best decision making units in data envelopment analysis. *Computers & Industrial Engineering*, 60(4), 550-554.
- Karsak, E. E., & Ahiska, S. S. (2005). Practical common weight multi-criteria decision-making approach with an improved discriminating power for technology selection. *International Journal of Production Research*, 43(8), 1537-1554.
- Karsak, E. E., & Özogul, C. O. (2009). An integrated decision making approach for ERP system selection. *Expert systems with Applications*, 36(1), 660-667.
- Khouja, M. (1995). The use of data envelopment analysis for technology selection. *Computers & Industrial Engineering*, 28(1), 123-132.
- Lam, K. F. (2015). In the determination of the most efficient decision making unit in data envelopment analysis. *Computers & Industrial Engineering*, 79, 76-84.
- Sexton, T. R. , Silkman, R. H. , & Hogan, A. J. (1986). Data envelopment analysis: Critique and extensions. *New Directions for Evaluation*, 1986 (32), 73-105.
- Toloo, M. (2015). Alternative minimax model for finding the most efficient unit in data envelopment analysis. *Computers & industrial engineering*, 81, 186-194.
- Toloo, M., & Salahi, M. (2018). A powerful discriminative approach for selecting the most efficient unit in DEA. *Computers & Industrial Engineering*, 115, 269-277.
- Wang, Y. M., & Jiang, P. (2012). Alternative mixed integer linear programming models for identifying the most efficient decision making unit in data envelopment analysis. *Computers & Industrial Engineering*, 62(2), 546-553.
- Wesner, C. W. (2009). *Understanding Research, Science and Technology Parks: Global Best Practices*. Washington, DC: National Academies Press
- Zhu, J. (2001). Multidimensional quality-of-life measure with an application to Fortune's best cities. *Socio-Economic Planning Sciences*, 35(4), 263-284.



EVALUATION OF PESTICIDE RESIDUE IN APPLE SAMPLES WITH GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

Hacer Sibel Karapınar*¹, Fevzi Kiliçel²

¹Scientific and Technological Research & Application Center, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, Turkey

sibelkarapinar@kmu.edu.tr

² Karamanoğlu Mehmetbey University, Kamil Özdağ Science Faculty, Department of Chemistry, Karaman, Turkey

fevzi@kmu.edu.tr

Abstract

Pesticides, chemical substances or mixtures of substances used to control undesirable organisms in agriculture by controlling, slowing down or eliminating unwanted organisms. Pesticides are widely used in agriculture to maintain the quantity and quality of food and to control pests. Pesticides are frequently applied during herbs growing process in agriculture for demolishing or controlling any pest. Residues of pesticides used to protect food from pests can be found in fruits and vegetables, and may have different toxic effects on the environment and human health. Methyl parathion (MP), an organophosphate (OP) compound, is used as a non-systemic insecticide to protect plants from insect pests. It can also cause human health problems related to MP acetylcholinesterase inhibition. It is therefore classified by the US Environmental Protection Agency (USEPA) as “Toxicity Category I” (the most toxic) and by the World Health Organization (WHO) as “Category Ia” (extremely toxic). In this study, pesticide residues used in agricultural pesticides were analyzed by Gas Chromatography-Mass Spectrometer (GC-MS) in apple samples harvested in 2014 in Karaman province and stored in cold storage. Parathion-methyl pesticide that are forbidden in Turkey, were determined in great majority of samples.

Keywords: *Methyl parathion, Pesticides, Apple, GC-MS*

1. Introduction

Pesticides include chemicals or mixtures thereof used to control, slow down or eliminate unwanted organisms in agriculture. In agriculture, pesticides are widely used to control pests and to preserve the quality and quantity of foods (De et al., 2014). Pesticides are frequently applied in the plant growing process to eliminate or control pests grown in agriculture (Pimentel & Burgess, 2014). Residues of pesticides used to protect food from pests can be found in fruits and vegetables, and may cause different toxic effects on the environment and human health (Grewal et al., 2017). Over time, many side effects of pesticides have emerged, deterioration in the natural balance has been observed and posed a risk to human health (Arias-Estévez et al., 2008). For these reasons, the use of pesticides is a class of chemicals that must be paid attention to. Pesticides can be divided into groups according to appearance, physical structure, formulas, type and group of active substance they contain, degree of toxicity and usage technique (Perry et al., 2013). The most important and most commonly used classification is the classification according to the harmful groups and the active substance structure in which they are used. According to this, the three most important groups of pesticides are insecticides, fungicides and herbicides (Nauen et al., 2012). The transport of pesticides in the environment is very complex. The drug mixtures used after the drug applications do not remain in the plant but are mixed with air and soil. Drugs that fall into the soil mix with irrigation and rainwater, groundwater, streams and lakes, thus mixing with the water ecosystem, causing poisoning and death of the living things (Zacharia, 2011). Due to the toxicity of certain amounts of pesticides in humans, everyone working must avoid potential hazards during their use. These damages; storage in improper conditions, contaminated food, careless loading, use of unwashed pesticide containers, occupational poisoning and unconscious use of the public. Methyl parathion (MP) is an organophosphate (OP) compound that is used as a non-systemic insecticide to preserve plants from insect pests. However, MP can reason problems in human health (Mishra et al., 2017). It is therefore classified by the US Environmental Protection Agency (USEPA) as “Toxicity Category I” (the most toxic) and by the World Health Organization (WHO) under “Category Ia” (extremely toxic) pesticide (Kumar et al., 2018). In this study, pesticide residue levels (methyl parathion) used in agricultural spraying of apple samples harvested in 2014 harvest season in Karaman province and kept in cold storage were investigated by Gas Chromatography-Mass Spectrometer (GC-MS).

2. Materials and methods

Apples were taken from 6 different cold stores in Karaman province. In 2014, 15 sample materials were created from apples harvested at different times according to random sampling method. Samples taken from cold storage were brought to the laboratory in transparent bags. Samples were stored in the refrigerator at 4 °C until analysis. Sufficient of these samples were used for analysis. The samples were thoroughly ground and homogenized in mechanical mills. The samples to be extracted were weighed from these homogenized samples. QuEChERS method, which is one of the most widely used methods in pesticide analysis, was used for extracting the samples. 10 grams of the samples were taken into 50 ml centrifuge tubes and 10 ml of 1% acetic acid acetonitrile, 4 g MgSO₄, 1 g sodium acetate were added and shaken by hand. Centrifuged samples were taken from the supernatants by pipetting 2 ml each and transferred into 30 ml glass tubes. 0.6 g MgSO₄ and 0.2 g PSA (primary secondary amine) were placed on them.



Samples were centrifuged at 5000 rpm for 1 minute. The supernatants of the centrifuged samples were sufficiently removed and placed in vials to obtain the solution ready for analysis on the GC-MS apparatus (Anastassiades et al., 2003).

3. Results and Discussion

Methyl parathion, obtained from 15 samples from 6 dissimilar cold storage depots (Cavsa, Ayaz, Tasbas Babaoğlu, Kirefe, Yıldızbas) randomly in Karaman province, in solutions obtained by QuEChERS method were analyzed by GC-MS equipment. GC-MS, GC-FID chromatograms and mass spectrums of the methyl parathion standard were given in Figure 1, 2, 3; the chemical structures of methyl parathion are given in Figure 4; GC-MS chromatograms of the parathion-methyl materials obtained in apple samples were given in Figure 5. Chromatographic parameters of methyl parathion materials were shown in Table 1. Graphics of average values regarding this, were given in Figure 6.

Table 1. Chromatographic parameters for the selected compound analyzed by GC-MS

Pesticide	Molecular Formula	MW (g/mol)	Target Ion (m/z)	Retention (min)	Time
Methyl parathion	C ₈ H ₁₀ NO ₅ PS	263.204	233.0	10.595	

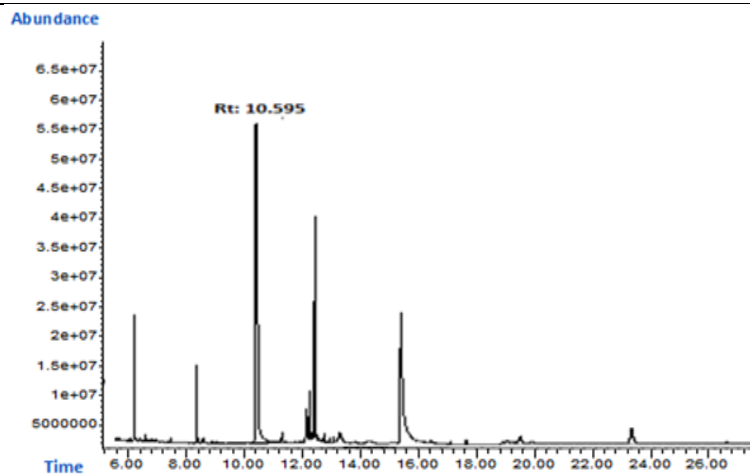


Figure 1. GC-MS chromatogram of the methyl parathion standard (total ion current)

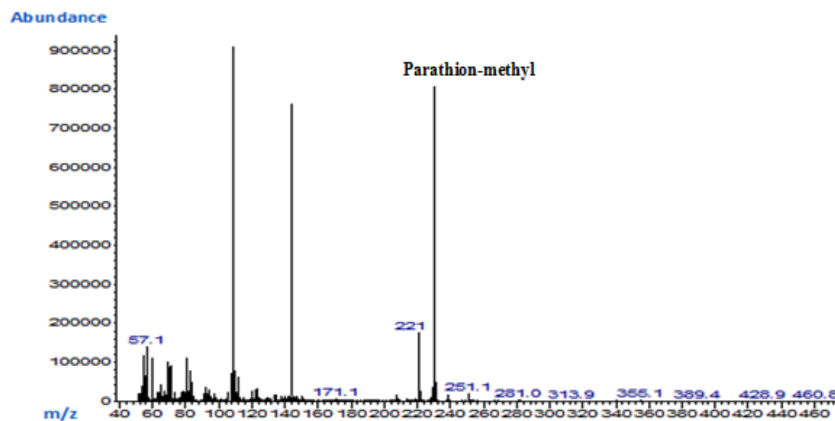


Figure 2. GC-MS mass spectra of the parathion-methyl standard



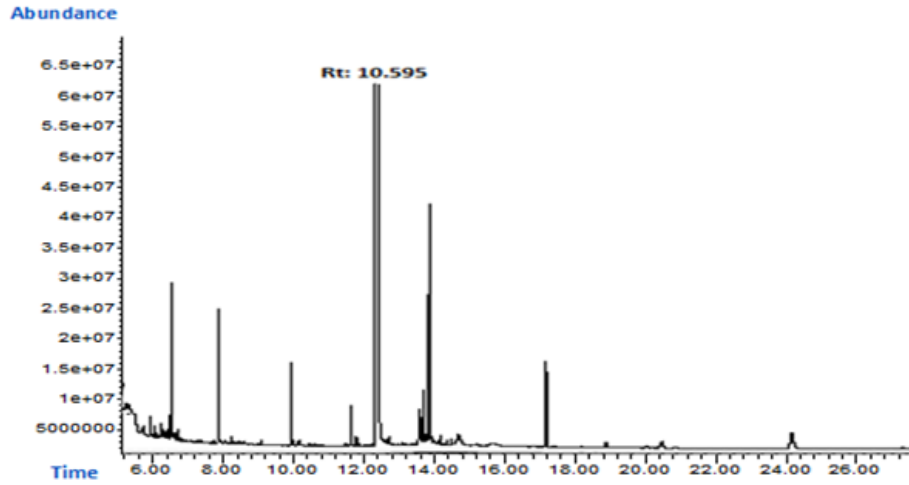


Figure 3. GC-FID chromatography of the methyl parathion standard

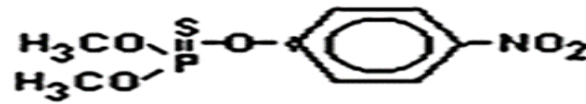


Figure 4. Chemical structure of methyl parathion

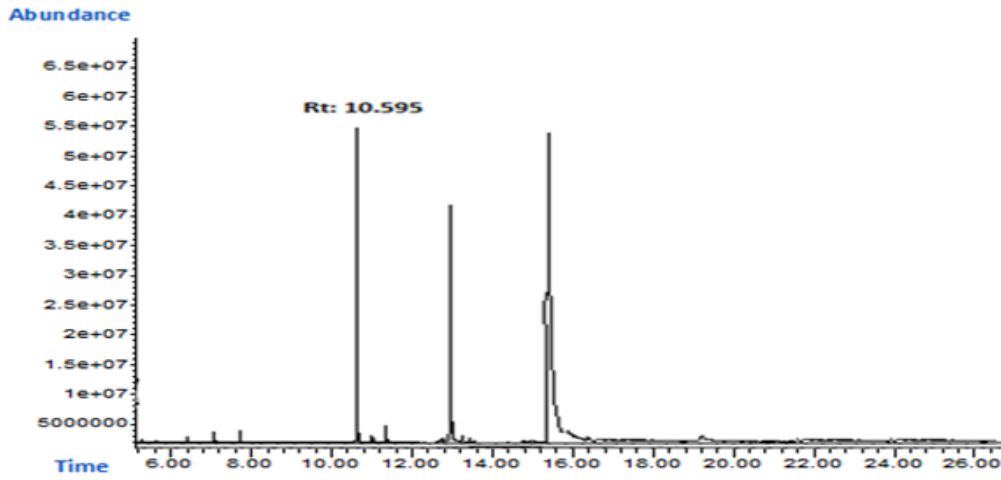


Figure 5. GC-MS chromatogram of the parathion-methyl in the apple sample



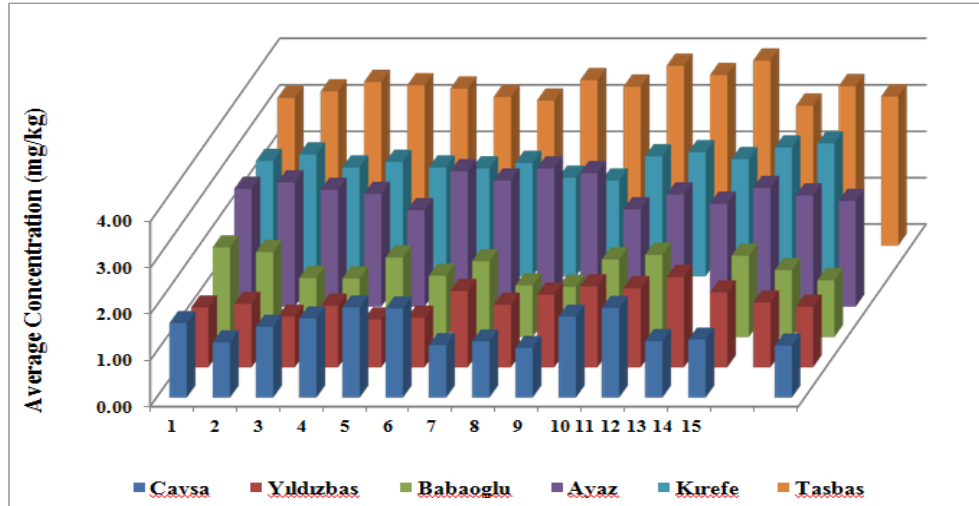


Figure 6. Average amounts of methyl parathion in the samples (mg/kg)

Parathion-methyl in our study is forbidden to use in apples according to EU standards. According to the Turkish Food Codex on Maximum Pesticide Residues, it is forbidden to use. Importance of this study is demonstrated by the presence of unpermitted pesticides in apple samples are higher than the maximum limit in the samples. According to these results, we consider that our farmers have not enough information of agricultural spraying. When considering studies done across the world, pesticides are extremely used in order to rise fertility. One of the most significant causes to use pesticides is to struggle with agricultural insects in order to meet nutritional requirement of the increasing population. Having all these in mind, manufacturers continue to use pesticide until harvest period. For that reason, waiting time of the used pesticide is more likely ignored. The products launched to domestic market are required to be analyzed in pesticide, and it is required to raise awareness and advise manufacturers and merchants in this regard.

4. References

- Anastassiades, M., Lehotay, S. J., Štajnbaher, D., & Schenck, F. J. (2003). Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. *Journal of AOAC international*, 86(2), 412-431.
- Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo, E., Simal-Gándara, J., Mejuto, J. C., & García-Río, L. (2008). The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 123(4), 247-260.
- De, A., Bose, R., Kumar, A., & Mozumdar, S. (2014). *Targeted delivery of pesticides using biodegradable polymeric nanoparticles* (pp. 59-81). New Delhi: Springer India.
- Grewal, A. S., Singla, A., Kamboj, P., & Dua, J. S. (2017). Pesticide residues in food grains, vegetables and fruits: a hazard to human health. *Journal of Medicinal Chemistry and Toxicology*, 2(1), 40-46.
- Kumar, J., Mishra, A., & Melo, J. S. (2018). Biodegradation of Methyl Parathion and its Application in Biosensors. *Austin J Environ Toxicol*, 4(1), 1024.
- Mishra, A., Kumar, J., & Melo, J. S. (2017). An optical microplate biosensor for the detection of methyl parathion pesticide using a biohybrid of Sphingomonas sp. cells-silica nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*, 87, 332-338.
- Nauen, R., Elbert, A., McCaffery, A., Slater, R., & Sparks, T. C. (2012). IRAC: insecticide resistance, and mode of action classification of insecticides. *Modern Crop Protection Compounds*, 1(3), 935-955.
- Perry, A. S., Yamamoto, I., Ishaaya, I., & Perry, R. Y. (2013). *Insecticides in agriculture and environment: retrospects and prospects*. Springer Science & Business Media.
- Pimentel, D., & Burgess, M. (2014). Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States. In *Integrated pest management* (pp. 47-71). Springer, Dordrecht.
- Zacharia, J. T. (2011). Ecological effects of pesticides. In *Pesticides in the Modern World-Risks and Benefits*. IntechOpen.



VITAMIN B3 (NIACINE) ANALYSIS IN APPLE MOLASSES BY HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

Hacer Sibel Karapınar*¹, Fevzi Kiliçel²

¹Scientific and Technological Research & Application Center, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, Turkey

sibelkarapinar@kmu.edu.tr

² Karamanoğlu Mehmetbey University, Kamil Özdağ Science Faculty, Department of Chemistry, Karaman, Turkey

fevzi@kmu.edu.tr

Abstract

Molasses (pekmez) is made from a diversity of fruits or grape juices which are boiled without the addition of sugar or other food additives. It includes some minerals, organic acids and vitamins; for this reason, it is a good energy and carbohydrate source, which is significant for human health. Vitamins are essential organic compounds for the growth and improving of living organisms. Vitamins are also important for human health in terms of their potential to reduce the risk of cancer, heart disease and vision disorders. Vitamin B3, one of the significant microelements, is necessary for sustaining normal life activities in human and animals. Chromatographic methods are often used for classes of water-soluble compounds depending on their solubility and chemical structure. In this study, water soluble niacin vitamin analysis in apple molasses produced in Karaman region was analyzed. Samples were prepared for analysis by Solid Phase Extraction method and vitamin B3 was determined by HPLC method. The high pressure liquid chromatography method coupled with DAD detection is described for the niacine (vitamin B3). Three dissimilar chromatographic methods have been tested in determining vitamin. The validity of the method was examined in terms of linearity, recovery and precision. The amount of niacine was determined on a total of 5 apple molasses samples. According to the obtained results, it was determined that the molasses samples analyzed contained vitamin B3 at a level sufficient to support the intake of vitamins in terms of nutritional needs of people.

Keywords: *Apple molasses, Vitamin B3, Solid Phase Extraction, High Pressure Liquid Chromatography*

1. Introduction

Vitamins are essential organic substances that cannot be synthesized or insufficiently synthesized in the body, which are necessary for the normal occurrence of metabolic events in the body and for maintaining a healthy state (Ball, 2008). Vitamins are classified into two groups as fat soluble and water soluble. Fat-soluble vitamins; Vitamins A, D, E and K. Water-soluble vitamins; Vitamins C, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 and B12 (Cho et al., 2000; Ekinci, 2005; Moreno et al., 2000). Molasses, sugar and other food additives without adding any substance, concentrated by boiling and is a concentrated product with a long shelf life (Yanik et al., 2007). Since molasses contain carbohydrates in the form of monosaccharides such as glucose and fructose, they can easily pass into the blood without being digested. This is very important for nutrition, especially for infants, children, athletes and those in need of urgent energy. Water-soluble vitamins primarily influence metabolism of proteins, carbohydrates, lipids and perform significant physiological acts in care of healthful hair, muscle, eyes, skin and lung (Ball, 2005; Khoddami, et al., 2013). Since the organism is incapable to synthesize vitamins and concerned compounds, they must be got through the diet. Secure knowledge about vitamin ingredient in foodstuffs is an increasing anxiety for consumers, food producer and grade control agencies. Consequently, the improving of precision and secure methods in order to vitamin detection represents a key aspect for food security and nutritional grade control (Markopoulou, et al., 2002). In this study, simultaneous discrimination of water-soluble niacine and pyridoxine vitamins in apple molasses produced in Karaman region. The Solid Phase Extraction method, which is one of the sample preparation methods, was used to separate the water-soluble vitamins from the molasses-soluble vitamins in the molasses samples. The High Pressure Liquid Chromatography method coupled with DAD detection is described for the simultaneous determination of niacine.

2. Materials and methods

Grape molasses samples were bought from different places from Karaman in Turkey. 5 samples were collected and 3 parallel measurements were made from each sample. A total of 15 samples were analyzed for their vitamin contents. 10 ml of purified water was added to 2.5 g of molasses samples and centrifuged. The samples were placed in columns containing 5 grams of silica gel. 10 ml of methanol and 10 ml of water were added, respectively. The solutions were passed through the columns. Prepared samples were passed through filter paper and completed to 50 ml. Niacine (B3) standards were supplemented to 25 ml with 50 mg pure water. This main stock solution was prepared in 1, 10, 50, 100, 250 mgL⁻¹ intermediate stock solutions. Standards are stored in refrigerator at +4 °C until analyses.

3. Results and Discussion

Chromatographic parameters used in HPLC analysis are given in Table 1 and HPLC analysis mobile phase flow chart is given in Table 2. The concentrations of vitamin B3 and standard deviation (SD) values for each sample are given in Table 3.



Table 1. Chromatographic parameters used in HPLC analysis

	Method-1
Column temperature	35
Column flow (mldk⁻¹)	0.42
Injection volume (µL)	4.55
Detection wavelength (nm)	208, 211, 217, 220, 258, 265, 277
Mobile phase A	25 mM KH ₂ PO ₄
Mobile phase B	Asetonitril
Mobile phase pH	5.2
Column	C18 (250×4.6 mm, 5 µm)
Dedector	DAD

Table 2. HPLC analysis mobile phase flow diagram

Duration of analysis (dk)	Mobile phase A%	Mobile phase B%
0	89	11
5	89	11
15	70	30
20	70	30
20,1	99	1
28	99	1



Table 3. Concentrations of B3 vitamin for each sample

Sample	Injection	B3 mgL ⁻¹
1	1	123.532
	2	123.98
	3	123.406
Average ± SD		123.64 ± 0.301
2	1	78.66
	2	76.26
	3	76.62
Average ± SD		77.18 ± 1.294
3	1	20.075
	2	19.695
	3	19.929
Average ± SD		19.899 ± 0.191
4	1	85.337
	2	82.314
	3	84.548
Average ± SD		84.066 ± 1.568
5	1	130.065
	2	128.298
	3	133.518
Average ± SD		130.63 ± 2.654

Nutrition is one of the basic needs in ensuring the continuity of life. In order to meet this requirement, it requires the intake of nutrients to the body in sufficient quantities and quality. Vitamin B3 was determined in all samples as a result of analysis of molasses samples. Molasses and apple, one of its raw materials, can be said to be an extremely important foodstuff because it contains enough minerals, vitamins and glucose as an energy source. When the studies were examined, it was seen that molasses contain abundant amount of vitamin which is the energy source of brain. It is thought that the analysis of vitamins and minerals by chemical analysis of apples and soil used before the production phase of molasses is important in terms of understanding the quality of molasses.

4. References

- Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., & Erlwanger, K. H. (2012). Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 61.
- Ball, G. F. (2005). *Vitamins in foods: analysis, bioavailability, and stability*. CRC Press.
- Ball, G. F. (2008). *Vitamins: their role in the human body*. John Wiley & Sons.
- Cho, C. M., Ko, J. H., & Cheong, W. J. (2000). Simultaneous determination of water-soluble vitamins excreted in human urine after eating an overdose of vitamin pills by a HPLC method coupled with a solid phase extraction. *Talanta*, 51(4), 799-806.
- Ekinci, R. (2005). The effect of fermentation and drying on the water-soluble vitamin content of tarhana, a traditional Turkish cereal food. *Food chemistry*, 90(1-2), 127-132.
- Khoddami, A., Wilkes, M. A., & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18(2), 2328-2375.
- Markopoulou, C. K., Kagkadis, K. A., & Koundourellis, J. E. (2002). An optimized method for the simultaneous determination of vitamins B1, B6, B12, in multivitamin tablets by high performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30(4), 1403-1410.



Moreno, P., & Salvado, V. (2000). Determination of eight water-and fat-soluble vitamins in multi-vitamin pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography A*, 870(1-2), 207-215.

Yanik, J., Kornmayer, C., Sağlam, M., & Yüksel, M. (2007). Fast pyrolysis of agricultural wastes: Characterization of pyrolysis products. *Fuel processing technology*, 88(10), 942-947.



MINERAL ANALYSIS OF NATURAL SPRING WATERS USED AS DRINKING WATER IN KARAMAN PROVINCE

Hacer Sibel Karapınar*¹, Fevzi Kiliçel²

¹Scientific and Technological Research & Application Center, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, Turkey

sibelkarapinar@kmu.edu.tr

² Karamanoğlu Mehmetbey University, Kamil Özdağ Science Faculty, Department of Chemistry, Karaman, Turkey

fevzi@kmu.edu.tr

Abstract

With the development of the industry, the excessive use of natural resources causes an increase in environmental pollution and the spread of organic and inorganic substances, which are considered as a threatening factor to the health of aquatic organisms and humans, to the environment. The quality of the water used in all areas and the aquatic environment is one of the important factors that control the health and life of all organisms. The presence of heavy metals in water is due to anthropogenic (industrial, mining, agricultural activities and wastewater irrigation) and natural (decomposition of soils and rocks). Most of the heavy metals (As, Cd, Se, Pb) are highly toxic, some of them (Cr, Pb, Hg, Ni, As, Cd etc.) have carcinogenic and some have mutagenic and teratogenic effects. Nowadays, determination of metal levels in drinking water is an important and necessary condition for public health. In this study, mineral (Cu, Cr, Cd, Co, As, Mg, Ca) analysis of natural spring water used as drinking water in Karaman province was carried out. For this purpose, the amounts of Cu, Cr, Cd, Co, As, Mg and Ca metals were analyzed by ICP-OES method. The results were compared with the values in the literature.

Keywords: *Natural spring waters, Mineral analysis, ICP-OES*

1. Introduction

One of the most important problems of industrialization and urbanization in nature is considered as environmental pollution (Hu, et al., 2013). It is stated that metal-containing fungicides and wood preservatives, which are widely used by mines, metal and chemical factories, and gas and dust emitted by large industrial complexes pollute water, soil, air and plants (Sardar, et al., 2013). The quality of the water used and the aquatic environment are important factors that control the health and life of all organisms. Industrial development, excessive use of natural resources cause environmental pollution to increase rapidly and organic and inorganic substances, which are considered as the most important threatening factors of aquatic organisms, are spreading to the environment (Goel, 2006). Metals constitute the most important source of inorganic pollution in waters. The presence of heavy metals in water is due to natural (decomposition of rocks and soils) and anthropogenic (mining, industrial, wastewater irrigation and agricultural activities) (Chopra, et al., 2009). Heavy metal pollution is an important environmental problem with a potential negative impact on water and human health (Singh, et al., 2011). Today, due to the increase in industrial activities, exhaust gases of motor vehicles, mineral deposits and operations, the use of urban wastes as fertilizers, chemical fertilizer and pesticide applications, irrigation with wastewater and treatment sludge applications reach a significant amount of heavy metal water and soil (Peters, et al., 2006). Excess of different gases and particles in the atmosphere, air pollutants and wastes from factory chimneys have a negative effect on water efficiency (Gheorghe & Ion, 2011). During the use of water by heavy metal accumulation, heavy metals reach the human body. As a result of the accumulation of toxic heavy metals in human, many health problems such as vomiting, bleeding, jaundice, anemia, renal failure, mental disorders, skin lesions and brittle bone structure may be seen depending on the type and amount of metal (Yi, et al., 2011). In this study, mineral (Cr, Cd, As, Zn, Pb) analysis of natural spring water used as drinking water in Karaman province was carried out. For this purpose, the amounts of Cr, Cd, As, Zn and Pb metals were analyzed by ICP-OES method. The results were compared with the values in the literature.

2. Materials and methods

Water samples were taken from 4 centers in Karaman province in 4 seasons of a year. Samples were taken from the same points in a quarterly period. Samples were taken into 1 liter polyethylene containers and stored by addition of acid. Samples collected in this study were stored in polyethylene containers by adding 5 ml of HNO₃. The 1000 ml samples were then evaporated to 50 ml at low temperature with hot-plate heaters. The remaining amount was made ready for measurement by filtering through blue band filter paper. The sampled water samples were then capped and stored in a refrigerator at 4 °C until further analysis. [Inductively coupled plasma optical emission spectrometry](#) (ICP-OES) (720, Agilent) was used for elemental analysis of the samples. ICP-OES is a multi-element atomic emission spectroscopic technique that allows the simultaneous and rapid detection of both major and minor elements in complex samples (Naozuka, et al., 2011).

3. Results and Discussion

The concentrations of toxic elements in water samples are given in Table 1, 2, 3, 4, 5.



Table 1. As concentrations in water samples (μgkg^{-1})

Sample	Autumn	Winter	Spring	Summer	Average \pm SD
1	2.135	2.277	3.407	2.081	2.475 \pm 0.627
2	2.249	2.498	3.823	1.280	2.463 \pm 1.048
3	2.328	2.307	2.390	1.689	2.179 \pm 0.328
4	2.101	3.085	2.813	1.771	2.443 \pm 0.610

Table 2. Cr concentrations in water samples (μgkg^{-1})

Sample	Autumn	Winter	Spring	Summer	Average \pm SD
1	1.017	0.869	1.649	1.057	1.148 \pm 0.344
2	0.883	1.001	1.414	0.161	0.865 \pm 0.521
3	0.666	0.770	0.630	0.800	0.717 \pm 0.081
4	0.977	1.103	0.990	1.152	1.056 \pm 0.086

Table 3. Zn concentrations in water samples (μgkg^{-1})

Sample	Autumn	Winter	Spring	Summer	Average \pm SD
1	2.631	1.053	6.884	1.549	3.029 \pm 2.653
2	2.233	2.745	6.701	5.579	4.315 \pm 2.167
3	2.176	8.690	18.50	6.682	9.011 \pm 6.885
4	2.736	1.199	4.936	5.312	3.546 \pm 1.934

Table 4. Pb concentrations in water samples (μgkg^{-1})



Sample	Autumn	Winter	Spring	Summer	Average ±SD
1	*	*	0.314	*	0.31
2	*	*	*	0.011	0.011
3	*	0.192	*	*	0.192
4	*	ND	27.89	*	27.89

Table 5. Cd concentrations in water samples (μgkg^{-1})

Sample	Autumn	Winter	Spring	Summer	Average ±SD
1	0.006	0.047	*	0.003	0.019 ±0.025
2	*	0.012	*	0.021	0.017 ±0.006
3	*	0.102	*	0.007	0.055 ±0.067
4	*	*	1.349	*	1.349

This study showed that natural spring waters can be used for very toxic elements such as As, Pb, Cr and Cd. Limit values determined for some elements according to (TS-266) Turkish Food Codex (TFC); $10 \mu\text{gkg}^{-1}$ for As, $5 \mu\text{gkg}^{-1}$ for Cd, $50 \mu\text{gkg}^{-1}$ for Cr, $10 \mu\text{gkg}^{-1}$ for Pb. As a result of the analysis, it was determined that the results of As, Cd, Cr and Pb elements for TFC were below the allowed limit values and for Cu 68.75% of the samples were above the limit value. According to the World Health Organization (WHO, 2011), limit values of $10 \mu\text{gkg}^{-1}$ for As, $50 \mu\text{gkg}^{-1}$ for Cr and $10 \mu\text{gkg}^{-1}$ for Pb are given. It was determined that the water samples analyzed according to the limit values allowed by the World Health Organization are usable for As, Cr and Pb.

4. References

- Chopra, A. K., Pathak, C., & Prasad, G. (2009). Scenario of heavy metal contamination in agricultural soil and its management. *Journal of Applied and Natural Science*, 1(1), 99-108.
- Gheorghe, I. F., & Ion, B. (2011). The effects of air pollutants on vegetation and the role of vegetation in reducing atmospheric pollution. *The impact of air pollution on health, economy, environment and agricultural sources*, 241-280.
- Goel, P. K. (2006). *Water pollution: causes, effects and control*. New Age International.
- Hu, Y., Liu, X., Bai, J., Shih, K., Zeng, E. Y., & Cheng, H. (2013). Assessing heavy metal pollution in the surface soils of a region that had undergone three decades of intense industrialization and urbanization. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(9), 6150-6159.
- Naozuka, J., Vieira, E.C., Nascimento, A.N., & Oliveira, P.V. (2011). "Elemental analysis of nuts and seeds by axially viewed ICP OES." *Food Chemistry*, 124(4), 1667-1672.
- Peters, N. E., Meybeck, M., & Chapman, D. V. (2006). Effects of human activities on water quality. *Encyclopedia of Hydrological Sciences*.
- Sardar, K., Ali, S., Hameed, S., Afzal, S., Fatima, S., Shakoor, M. B., ... & Tauqeer, H. M. (2013). Heavy metals contamination and what are the impacts on living organisms. *Greener Journal of Environmental management and public safety*, 2(4), 172-179.
- Singh, J., & Kalamdhad, A. S. (2011). Effects of heavy metals on soil, plants, human health and aquatic life. *International journal of Research in Chemistry and Environment*, 1(2), 15-21.
- Yi, Y., Yang, Z., & Zhang, S. (2011). Ecological risk assessment of heavy metals in sediment and human health risk assessment of heavy metals in fishes in the middle and lower reaches of the Yangtze River basin. *Environmental pollution*, 159(10), 2575-2585.



ORTA ÖĞRETİM FİZİK EĞİTİMİNDE ÖĞRENME GÜÇLÜKLERİNİN BELİRLENMESİ

Hasan İnaç

Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Bölümü, TÜRKİYE

hinac@kku.edu.tr

Özet

Bu çalışma Kırıkkale ilindeki özel ve devlet okullarında çalışmakta olan 48 fizik öğretmenlerine geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları daha önce yapılmış olan 51 soruluk “Fen Eğitimindeki Fizik Konularının Öğretiminde Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Yolları” isimli kapalı uçlu sorulardan oluşan bir anket yöntemiyle yapılmıştır. Veri toplamak için Öğretmenlere yönelik anketin analizi spss16.0 programıyla analiz edilmiştir. Verilerin çözümlenmesinde frekans, yüzde ve aritmetik ortalama yöntemleri kullanılmıştır. Değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığının belirlenmesinde 0,05 anlamlılık düzeyi esas alınmıştır. Çalışmanın sonucunda fizik dersinin matematikle ilişkisi olduğu, fizik dersinin anlaşılması zor bir ders olduğu, konuların karmaşıklığının öğrencilerin derse karşı ilgisini azalttığı, fizik dersinde laboratuvarların verimli kullanılmadığı, deneylerin sadece öğretmenler tarafından yapıldığı gibi önemli sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fizik eğitimi, Öğrenme Güçlüğü, Fizik Eğitimi Kavramları, Fizik Dersi

1. Giriş

Bilim ve teknolojideki gelişmeler toplumsal yaşamımızın hemen hemen her aşamasını yönlendirmektedir (Ergin, 2010). Bireyler hayata başladıkları andan itibaren deneyimledikleri olaylar ile öğrenmenin temelini oluşturan beceri, bilgi, tutum ve davranışlar kazanırlar. Fakat öğrenme, sadece büyüme sürecine bağlanmayan, insanın eğilimlerinde ve yeterliklerinde belli bir zaman diliminde oluşan, bireyin zihnine ulaşan bilgileri anlamlandırması ile gerçekleşen zihinsel bir değişme sürecidir (Gagne, 1988; Nakiboğlu, 1999). Çağdaş uygarlık seviyesine ulaşmanın, Fen Bilimlerine özellikle fizikte yapılan araştırmalara bağlı olduğu günümüzde daha iyi bilinmektedir (Çorlu, Özçelik, Özdaş, Ekrem ve Şenyol, 1991). Günlük hayatta karşılaştığımız, kullandığımız ve gözlemlediğimiz birçok durum fizik ve kimya veya her ikisi ile ilgilidir (Çepni,2007). Fizik, öğrencilerin bilimsel düşünme, inceleme, araştırma yeteneklerinin gelişmesinde ve pozitif düşünen bireyler olmasını sağlaması bakımından önemli bir yere sahiptir. Yaşamın yapıtaşı olarak fizik yasalarını önerebiliriz. Fizik doğayı anlama işidir. Tüm bilimlerin temeli fiziğe dayanır ve birçok bilim ve teknoloji fizikten faydalanır, fizikle işbirliği yapar (Akpınar, 2006). Fizik doğayı anlama, doğal olayların neden ve sonuçlarını öğrenme ve bunları matematiksel metotlarla ifade etme işidir.

Bu çalışmayla fizik öğretmenlerinin görüşleri sonucunda fizik öğretiminde karşılaşılan sorunlar nelerdir? Sorusunun cevapları tespit edilmeye çalışılmıştır. Dolayısıyla alt problemler olarak; Araştırmaya katılan lise fizik öğretmenlerinin cinsiyet faktörü açısından fizik eğitiminde öğrenme güçlüğüne etkisi var mıdır? Araştırmaya katılan fizik öğretmenlerinin fizik eğitiminde öğrenme güçlüğü açısından, yaş faktörü ile ilgili bir ilişki var mıdır? Araştırmaya katılan fizik öğretmenlerinin fizik eğitiminde karşılaşılan öğrenme güçlüğüne mezun olunan bölüm üzerinde bir etkisi var mıdır? Soruları belirlenmiştir. Tüm bilimlerin içerisinde önemli yeri olan fizik alanında, eğitim-öğretim istenilen düzeyde olması için fizik eğitimindeki eksikliklerin belirlenip uygun çözüm yollarının geliştirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde fizik dersleri birçok öğrenci tarafından anlaşılması zor dersler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun sonucu olarak da bu ders, ortaöğretimde diğer derslere oranla, öğrencinin soru çözebilme yeteneğine göre daha az başarıya sahiptir. Bu çalışmada Öğretmenlerin uygulanan ölçme aracına içtenlikle ve objektif olarak cevap verdiği varsayılmıştır.

Öğrencilerin günün şartlarına uygun fizik eğitimi alması ve temel bilimlerin içerisinde önemli yeri olan fizik dersinin en iyi şekilde öğrenimi ve öğretimi bir ülkenin bilimsel geleceği açısından da çok önemlidir (Aycan ve ark., 2000). Yalçın (2005), fizik dersi öğretiminin değerlendirilmesi üzerine araştırmada öğretmen ve öğrenci görüşlerine başvurmuş; bilişsel duyuşsal ve devinimsel süreç becerilerinin kazandırılması için neler yapılması gerektiği ile ilgili önerilerde bulunmuştur. Bugün eğitimde karşılaştığımız en temel sorun, geleneksel tutumdan kaynaklanmaktadır (Yıldırım, 1997). Fizik dersinin anlaşılmasının zor olduğu herkes tarafından ifade edilen yaygın bir kanıdır. Bunun pek çok nedeni araştırmalarla ortaya konulmuştur (Çepni ve Azar, 1999). Medermott (2001) yaptığı bir çalışmada üniversite öğrencilerinin lise öğrencilerine benzer kavram yanılgılarına sahip olduğunu belirtmiştir. Tüm çalışmalarda öne çıkan kanı fizik öğretiminde laboratuvar kullanımı sorununun olmasıdır Akbaş & Çelikkaleli, 2006; Gömleksiz, Kan & Biçer, 2010; Türkmen & Kandemir, 2011; Türkmen, 2002). Fen bilimleri eğitiminde laboratuvarların önemi sürekli olarak vurgulanmasına rağmen (Tamir, 1977; Bhâlâ, 1987; Colletta ve Chiappetta, 1989; Gott ve Duggan, 1995;), Ülkemizdeki Fizik öğretmenleri laboratuvar etkinliklerine gereken önemi vermemekte veya verememektedirler (Çepni, Akdeniz ve Ayas, 1995; Pekmez, 2001).

2. Yöntem

Orta Öğretim Fizik Eğitiminde Öğrenme Güçlüklerinin Belirlenmesi amacıyla yapılan çalışma tarama modelindedir. Veri toplanmasında öğretmenlere anket yöntemi uygulanmıştır. Tarama modelinde, mevcut bir durumun nitel veya nicel verilerle, araştırmacı müdahalesi olmadan betimlenmesi söz konusudur. Tarama modelleri geçmişte yada halen var olan bir durumu var olduğu şekli ile betimlemeyi amaç edinen araştırmalar için uygun bir modeldir. Araştırmanın evrenini Kırıkkale ili, örneklemini ise liselerde görev yapmakta olan 48 fizik branş öğretmen oluşturmaktadır. Öğretmenlere uygulanan anket Bülent gül (2006) tarafından fen bilgisi öğretmenlerine “Fizik konularında karşılaşılan güçlükler” çalışması için hazırlanmış olup, bu çalışmada tekrar geçerlik-güvenirlilik



testi yapılarak fizik öğretmenlerine uygulanmıştır. Uygulanan bu anketler tek tek incelenerek eksik ya da yanlış doldurulmuş olanlar çıkarılmıştır. Doğru olan anketler ise Spss 16.0 istatistik paket programı aracılığı ile analiz edilmiş olup, elde edilen sonuçlar tablolar halinde bölümlere ayrılarak değerlendirilmiştir.

3. Bulgular ve Yorumlar

Çalışmamızın bu bölümünde Kırıkkale de bulunan özel ve devlet okullarında çalışmakta olan 48 fizik öğretmenine uygulanan anketler tablolar halinde ele alınmıştır. Yapılan anketin güvenilirlik katsayısı (Cronbach Alpha), $\alpha = 0,727$ olarak bulunmuştur. Anketin güvenilirlik katsayısı SPSS 15.0 (Statistical Packet for Social Sciences) for Windows programı ile hesaplanmıştır. Alfa katsayısı değerlendirilirken aşağıdaki ölçek dikkate alınmıştır; $0,00 \leq \alpha \leq 0,40$ ise ölçek güvenilir değil, $0,40 \leq \alpha \leq 0,60$ ise ölçek düşük güvenilirlikte, $0,60 \leq \alpha \leq 0,80$ ise ölçek oldukça güvenilir, $0,80 \leq \alpha \leq 1,00$ ise ölçek yüksek derecede güvenilir bir ölçektir (Özdamar,1999). Bu ölçeye göre edilen veriler güvenilir bir şekilde kullanılabilir durumdadır. Anketlere uygulanan cevaplar tablolara aktarılırken bazı değişkenler belirlenmiştir. Bu değişkenler cinsiyet (bay-bayan), çalışma süresi (1-5 , 6-10 , 11-20 , 20+ yıl) , mezun olunan bölüm (fizik bölümü, fizik öğretmenliği ,diğer) şeklindedir. Tablolardan elde edilen sonuçlar tabloların alt kısmında detaylı şekilde verilmiştir. Anketin sonuçları değerlendirilirken katılıyorum ve tamamen katılıyorum olumlu yüzde, katılmıyorum kesinlikle katılmıyorum olumsuz yüzde olarak kabul edilmiştir. Kararsızım yüzdeleri ise değiştirilmeden ifade edilmiştir

3.1. Öğretmen Anketi verileri

Tablo 3.1 Araştırma ölçeğinin 1. sorusuna ait veriler

Anket Soru-1 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Her ünite sonunda tarama testi yapılmaktadır						
Cinsiyet	Bay	0	27,8	11,1	38,9	22,2
	Bayan	3,3	23,3	50,0	0	23,3
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	20,0	0	20,0	60,0
	6-10 yıl	0	16,7	0	50,0	33,3
	11-20 yıl	0	0	10,0	80,0	10,0
	20+ yıl	3,7	37	3,7	37,0	18,5
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	5,6	22,2	11,1	44,4	16,7
	Fizik öğretmenliği	0	29,6	0	48,1	22,2
	Diğer	0	0	0	0	100

Tablo 3.1'e verilen cevaplar incelendiğinde genel olarak olumlu cevap verenlerin yüzdesinin olumsuz cevap verenlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Cevaplar cinsiyet yönünden incelendiğinde baylar bu soruya daha çok olumsuz cevap verirken bayanların yarısı kararsız kalmıştır. Soru, çalışma süresi olarak ele alındığında 1-5 yıl, 6-10 yıl, 11-20 yıl ve 20 yılın üzerinde çalışanların olumlu anlamda katılım yüzdesinin olumsuz anlamda katılım yüzdesinden daha fazla olduğu görülmektedir. Öğretmenlerin mezun olduğu bölüm olarak incelendiğinde ise fizik bölümünden ve fizik öğretmenliğinden mezun olan öğretmenlerden olumlu cevap verenlerin, olumsuz cevap verenlerden daha yüksek bir yüzdede olduğu görülmektedir. Buna ek olarak diğer fakültelerden mezun olan öğretmenlerin tamamının olumlu cevap verdiği görülmüştür. Öğretmenlerle öğrencilerin verdiği yüzdeler birbiriyle örtüşmektedir. Ünite sonunda tarama testi yapıldığı ifade edilmektedir.



Tablo 3.2 Araştırma ölçeğinin 2. sorusuna ait veriler

Anket Soru-2 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Klâsik yazılı, sıklıkla kullanılan ölçme-değerlendirme tekniğidir.						
Cinsiyet	Bay	0	22,2	22,2	50,0	5,6
	Bayan	0	13,3	6,7	63,3	16,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	40,0	20,0	40,0	0
	6-10 yıl	0	0	0	100	0
	11-20 yıl	0	0	20,0	80,0	0
	20+ yıl	0	22,2	11,1	44,4	22,2
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	11,1	16,7	44,4	27,8
	Fizik öğretmenliği	0	22,2	11,1	63,0	3,7
	Diğer	0	0	0	100	0

Tablo 3.2’ de verilen cevaplar incelendiğinde olumlu cevap yüzdesinin olumsuz cevap yüzdesinden daha fazla olduğu görülmüştür. Cinsiyet faktörü baz alınarak incelendiğinde bay ve bayan öğretmenlerin verdiği cevaplardan olumlu cevap yüzdesi olumsuz cevap yüzdesinden daha fazladır. Çalışma süresi faktörüne göre incelendiğinde 1-5 yıl arasında çalışanlardan %40’ı katılıyorum ifadesini işaretlemiş olup ; %40’ı ise katılmıyorum ifadesini işaretlemiş ve %20 ‘si ise kararsız kalmıştır. mezun olduğunuz bölüm alt faktörü olarak incelendiğinde fizik bölümünden mezun olan öğretmenler çoğunlukla bu soruya olumlu cevap vermiş olup, fizik Öğretmenliğinden mezun olan ve diğer okullardan mezun olan öğretmenlerin de bu soruya verdiği olumlu cevap yüzdesi olumsuz cevap yüzdesinden fazladır. Öğretmenler sınavlarda klasik yazılı tekniğinin de kullanıldığını ifade etmişlerdir.

Tablo 3.3 Araştırma ölçeğinin 3. sorusuna ait veriler

Anket Soru-3 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Deney, araştırma, ödev ve proje çalışmalarlarıyla öğrencinin ölçme-değerlendirilmesi daha verimli olacaktır.						
Cinsiyet	Bay	11,1	11,1	5,6	55,6	16,7
	Bayan	3,3	0	10,0	26,7	60,0
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	0	40,0	60,0
	6-10 yıl	0	0	0	16,7	83,3
	11-20 yıl	0	0	20	20	60
	20+ yıl	11,1	7,4	7,4	48,1	25,9
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	5,6	11,1	16,7	22,2	44,4
	Fizik öğretmenliği	7,4	0	3,7	44,4	44,4
	Diğer	0	0	0	50	50

Tablo 3.3 incelendiğinde olumlu cevap verenlerin yüzdesinin çok büyük bir oranda (%86,7-%72,3) olumsuz cevap verenlerin yüzdesinden (%3-%22,2) fazla olduğu görülmektedir. Cinsiyet faktörüne baktığımızda olumlu cevap veren bayan öğretmenlerin yüzdesi bay öğretmenlerden daha yüksek çıkmıştır. Kararsızların oranı ise %15,6 oranında kalmıştır. Çalışma süresine göre



değerlendirdiğimizde 1-5 yıl arası çalışanlar ile 6-10 yıl arası çalışanların %100'ü olumlu, 11-20 yıl arası çalışanların %80 'i olumlu cevap vermiş olup %20 'si kararsız kalmışlar, 20 yıl üstü çalışanların da %18,5'i olumsuz, %7,4'ü kararsız, %74 'ü de olumlu cevap vermişlerdir.

Katılımcıların mezun oldukları bölüm alt faktörü incelendiğinde de Fizik Bölümü mezunlarının %66,6 'sı olumlu, %16,7 'si kararsız, %16,7 'si olumsuz cevap vermişlerdir. Fizik Öğretmenliğinden mezun olanların %88,8 'i olumlu, %3,4 'ü kararsız, %7,4 ü olumsuz cevaplamışlardır. Diğer bölüm mezunlarının da %100 ü olumlu cevaplamışlardır. Öğretmenler performansa dayalı ölçmenin test tekniğinden daha verimli olacağını ifade etmişlerdir. Bunun sebebi öğrencilerin test tekniği ile yaratıcılıklarını kullanamamaları olabilir.

Tablo 3.4. Araştırma ölçeğinin 4. sorusuna ait veriler

Anket Soru-4 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Sınav soruları ezberden ziyade yorum içermektedir.						
Cinsiyet	Bay	11,1	16,7	22,2	33,3	16,7
	Bayan	10	13,3	26,7	43,3	6,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	20	40	20	20
	6-10 yıl	0	33,3	16,7	50	0
	11-20 yıl	0	10	60	20	10
	20+ yıl	18,5	11,1	11,1	48,1	11,1
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	22,2	22,2	27,8	22,2	5,6
	Fizik Öğretmenliği	3,7	11,1	22,2	51,9	11,1
	Diğer	0	0	50	0	50

Tablo 3.4 de verilen cevaplar incelendiğinde olumlu cevap verenlerin sayısı %50 görülmektedir. Geriye kalan %50 'lik bölümün de yarısı olumsuz, yarısı da kararsız cevap verenlerden olduğu görülmektedir. Verilen cevapları cinsiyet yönünden incelediğimizde olumlu cevap verenlerin aynı oranda (%50-%50) olduğu, çalışma süreleri açısından baktığımızda 1-5 yıl arası çalışma süresi olanlardan olumsuz cevap verenler %20, kararsızlar %40 ve olumlu cevap verenler de %40 olmuştur. Çalışma süreleri 6-10 yıl olanların %33 ü olumsuz, %16.7 si kararsız, %50 si olumlu, 11-20 yıl olanların %10 nu olumsuz, %60 ı kararsız, %30 u olumlu, 20 yılın üstünde çalışanların ise %39,6 'sı olumsuz, %11,1 kararsız, %49,2 olumlu olduğu görülmektedir. Öğretmenlerin bitirdikleri bölüm açısından incelendiğinde ise Fizik Bölümü mezunlarının %44,4 'ü olumsuz, %27,8 'i kararsız, %27,8' i olumlu cevap vermişler, Fizik Öğretmenliği mezunu olanların %14,8' i olumsuz,%22,2 'si kararsız, %63 oranında da olumlu cevaplamışlardır. Diğer fakülte mezunu öğretmenlerin %50 'si kararsız, %50 'si de olumlu cevap vermişlerdir. Öğretmenlerden bazıları sınav sorularının ezber olduğunu ifade ederken bazıları yorum olduğunu ifade etmiştir. Bunun sebebi öğretmenlerin ders işleyiş tarzlarının farklı olması olabilir.



Tablo 3.5 Araştırma ölçeğinin 5. sorusuna ait veriler

Anket Soru-5 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Sınavda sorulan sorularla derste çözülen sorular aynı zorluktaadır.						
Cinsiyet	Bay	11,1	16,7	38,9	27,8	5,6
	Bayan	0	6,7	16,7	56,7	20,0
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	40	60	0
	6-10 yıl	0	0	66,7	33,3	0
	11-20 yıl	0	0	0	70	30
	20+ yıl	14,8	7,4	44,4	29,6	3,3
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	11,1	11,1	44,4	27,8	5,6
	Fizik Öğretmenliği	0	7,4	18,5	55,6	18,5
	Diğer	0	0	50	0	50

Tablo 3.5 incelendiğinde olumlu cevap verenlerin yüzdesinin olumsuz cevap verenlerden daha fazla olduğu, Cevaplar cinsiyet yönünden incelendiğinde olumlu cevap veren bayanların baylardan daha yüksek olduğu, kararsız bayların oranı ise bayanlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Soruyu çalışma süreleri açısından baktığımızda 1-5 yıl arası çalışma süresi olanlardan kararsızlar %40 ve olumlu cevap verenler %60 olmuştur. Çalışma süreleri 6-10 yıl olanların %66,7 'si kararsız, %33,3 ü olumlu, 11-20 yıl olanların %100 'ü olumlu olup olumsuz cevap veren olmamıştır. 20 yılın üstünde çalışanların yaklaşık %20 'si olumsuz, %44,4' ü kararsız, %32,9 'u olumlu olduğu görülmektedir.

Öğretmenlerin bitirdikleri bölüm açısından incelendiğinde ise Fizik Bölümü mezunlarının %22,2 'si olumsuz, %44,4 kararsız, yaklaşık %33 ü olumlu cevap vermişler, Fizik Öğretmenliği mezunu olanların %7,4 ü olumsuz,%18,5 i kararsız, yaklaşık %74 oranında da olumlu cevaplamışlardır. Diğer fakülte mezunu öğretmenlerin %50 'si kararsız, %50 'si de olumlu cevap vermişlerdir. Öğretmenler sınavlarda çözülen sorularla derste çözülen soruların aynı zorlukta olduğunu ifade etmiştir.



Tablo 3.6 Araştırma ölçeğinin 6. sorusuna ait veriler

Anket Soru-6 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Sınavlarda yapılamayan sorular tespit edilip daha sonraki derslerde çözülmektedir	Bay	0	27,8	27,8	27,8	16,7
	Bayan	10	3,3	3,3	26,7	56,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	20	20	60
	6-10 yıl	0	0	0	50	50
	11-20 yıl	0	0	10	30	60
	20+ yıl	11,1	22,2	14,8	22,2	29,6
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	11,1	27,8	11,1	27,8	22,2
	Fizik Öğretmenliği	0	3,7	14,8	29,6	51,9
	Diğer	0	0	0	0	100

Tablo 3.6 da verilen cevaplar incelendiğinde olumlu cevap verenlerin yüzdesinin olumsuz cevap verenlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Cevaplar cinsiyet yönünden incelendiğinde bayanların baylardan daha yüksek olduğu, kararsız bayanların oranı ise bayanlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışma süreleri açısından baktığımızda 1-5 yıl arası çalışma süresi olanlardan kararsızlar %20 ve olumlu cevap verenler %80 olmuştur. Çalışma süreleri 6-10 yıl olanların %100 ü olumlu, 11-20 yıl olanların %90'ını olumlu %10 nu kararsız ve olumsuz cevap veren olmamıştır. 20 yılın üstünde çalışanların yaklaşık %33.3 'ü olumsuz, %14.8'i kararsız, yaklaşık %53'ü olumlu olduğu görülmektedir.

Öğretmenlerin bitirdikleri bölüm açısından incelendiğinde ise Fizik Bölümü mezunlarının %38.9'u olumsuz, %11.1'i kararsız, yaklaşık %50'si olumlu cevap vermişler, Fizik Öğretmenliği mezunu olanların %3.7 'si olumsuz, %14.8'i kararsız, yaklaşık %80'ni oranında da olumlu cevaplamışlardır. Diğer fakülte mezunu öğretmenlerin %100'ü olumlu cevap vermişlerdir. Öğretmenler sınavlarda yapılamayan soruların tekrar yapıldığını ifade etmiştir. Diğer sorulara ait veriler aşağıda 7-18 arası sadece tablolar ve diğer soruların verileri ise açıklamalı olarak aşağıda verilmektedir.



Tablo 3.7 Araştırma ölçeğinin 7. sorusuna ait veriler

Anket Soru-7 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Sınavda sorulan sorularla derste çözülen sorular aynı zorluktadır.						
Cinsiyet	Bay	11,1	16,7	38,9	27,8	5,6
	Bayan	0	6,7	16,7	56,7	20,0
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	40	60	0
	6-10 yıl	0	0	66,7	33,3	0
	11-20 yıl	0	0	0	70	30
	20+ yıl	14,8	7,4	44,4	29,6	3,3
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	11,1	11,1	44,4	27,8	5,6
	Fizik Öğretmenliği	0	7,4	18,5	55,6	18,5
	Diğer	0	0	50	0	50

Tablo 3.8 Araştırma ölçeğinin 8. sorusuna ait veriler

Anket Soru-8 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Fizik dersinde öğrenci, öğretmene anlayamadığı konu ile ilgili soruları rahatlıkla sorabilmektedir						
Cinsiyet	Bay	0	5,6	33,3	38,9	22,2
	Bayan	0	13,3	6,7	26,7	53,3
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	60	20	20
	6-10 yıl	0	33,3	0	16,7	50
	11-20 yıl	0	0	0	70	30
	20+ yıl	0	11,1	18,5	22,2	48,1
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	5,6	16,7	44,4	33,3
	Fizik Öğretmenliği	0	11,1	18,5	25,9	44,4
	Diğer	0	0	0	0	100



Tablo 3.9 Araştırma ölçeğinin 9. sorusuna ait veriler

Anket Soru-9 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Fizik ders kitapları, anlaşılır bir dille yazılmıştır.						
Cinsiyet	Bay	22,2	44,4	16,7	11,1	5,6
	Bayan	13,3	16,7	30,0	33,3	6,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	20	40	20	20
	6-10 yıl	16,7	33,3	16,7	33,3	0
	11-20 yıl	10	20	50	10	10
	20+ yıl	22,2	29,6	14,8	29,6	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	11,1	33,3	22,2	22,2	11,1
	Fizik Öğretmenliği	22,2	22,2	25,9	29,6	0
	Diğer	0	50	0		50

Tablo 3.10 Araştırma ölçeğinin 10. sorusuna ait veriler

Anket Soru-10 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Ders kitaplarındaki konu başlıkları ve içerikleri açık ve anlaşılırdır						
Cinsiyet	Bay	11,1	33,3	22,2	27,8	5,6
	Bayan	10	33,3	13,3	36,7	6,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	40	20	20	20
	6-10 yıl	0	16,7	16,7	66,7	0
	11-20 yıl	10	50	0	30	10
	20+ yıl	14,8	29,6	22,2	29,6	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	22,2	27,8	5,6	38,9	5,6
	Fizik Öğretmenliği	3,7	40,7	22,2	29,6	3,7
	Diğer	0	0	0	50	50



Tablo 3.11 Araştırma ölçeğinin 11. sorusuna ait veriler

Anket Soru-11 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Ders kitaplarında deneyler yeterince açık anlatılmıştır.						
Cinsiyet	Bay	22,2	33,3	27,8	11,1	5,6
	Bayan	13,3	16,7	30	26,7	13,3
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	20	60	0	20
	6-10 yıl	0	0	16,7	83,3	0
	11-20 yıl	10	20	50	10	10
	20+ yıl	25,9	29,6	18,5	14,8	11,1
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	27,8	27,8	22,2	16,7	5,6
	Fizik Öğretmenliği	11,1	18,5	33,3	25,9	11,1
	Diğer	0	50	0	0	50

Tablo 3.12 Araştırma ölçeğinin 12. sorusuna ait veriler

Anket Soru-12 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Fizik ders kitaplarında konular için verilen örnekler yeterlidir						
Cinsiyet	Bay	11,1	50	16,7	16,7	5,6
	Bayan	16,7	50	23,3	6,7	3,3
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	40	20	40	0
	6-10 yıl	0	16,7	83,3	0	0
	11-20 yıl	10	50	20	10	10
	20+ yıl	22,2	59,3	7,4	7,4	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	16,7	44,4	11,1	16,7	11,1
	Fizik Öğretmenliği	14,8	48,1	29,6	7,4	0
	Diğer	0	100	0	0	0



Tablo 3.13 Araştırma ölçeğinin 13. sorusuna ait veriler

Anket Soru-13 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Fizik eğitimi ve öğretiminde klasik yaklaşımlardan farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır						
Cinsiyet	Bay	16,7	5,6	11,1	11,1	5,6
	Bayan	13,3	26,7	30	13,3	16,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	20	20	40	0	20
	6-10 yıl	0	33,3	16,7	0	50
	11-20 yıl	10	50	10	20	10
	20+ yıl	18,5	37	25,9	14,8	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	16,7	44,4	11,1	22,2	5,6
	Fizik Öğretmenliği	14,8	33,3	29,6	7,4	14,8
	Diğer	0	50	0	0	50

Tablo 3.14 Araştırma ölçeğinin 14. sorusuna ait veriler

Anket Soru-14 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Ders anlatımında akıcı ve anlaşılır bir dil kullanılmaktadır						
Cinsiyet	Bay	0	55,6	16,7	22,2	5,6
	Bayan	6,7	6,7	3,3	46,7	36,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	40	20	0	40
	6-10 yıl	16,7	0	16,7	33,3	33,3
	11-20 yıl	0	20	0	70	20
	20+ yıl	3,7	29,6	7,4	33,3	25,9
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	27,8	11,1	38,9	22,2
	Fizik Öğretmenliği	7,4	22,2	7,4	37	25,9
	Diğer	0	50	0	0	50



Tablo 3.15 Araştırma ölçeğinin 15. sorusuna ait veriler

Anket Soru-15 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	kararsızım	katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Uygulanan ders anlatım, yöntem ve teknikleri ile Fizik konuları yeteri kadar kavratılabilmektedir						
Cinsiyet	Bay	0	61,1	27,8	5,6	5,6
	Bayan	3,3	26,7	33,3	36,7	0
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	20	60	20	0
	6-10 yıl	0	33,3	33,3	33,3	0
	11-20 yıl	0	40	60	0	0
	20+ yıl	3,7	44,4	14,8	33,3	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	55,6	22,2	16,7	5,6
	Fizik öğretmenliği	3,7	29,6	37	29,6	0
	Diğer	0	33,3	33,3	33,3	0

Tablo 3.16 Araştırma ölçeğinin 16. sorusuna ait veriler

Anket Soru-16 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	kararsızım	katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Sınıf seviyesine uygun anlatım yöntemi kullanılmaktadır						
Cinsiyet	Bay	0	44,4	22,2	27,8	5,6
	Bayan	0	6,7	30	33,3	30
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	20	20	60
	6-10 yıl	0	0	66,7	33,3	0
	11-20 yıl	0	20	40	40	0
	20+ yıl	0	29,6	14,8	29,6	25,9
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	33,3	16,7	27,8	22,2
	Fizik öğretmenliği	0	14,8	33,3	33,3	18,5
	Diğer	0	0	33,3	33,3	33,3



Tablo 3.17 Araştırma ölçeğinin 17. sorusuna ait veriler

Anket Soru-17 (%)		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Anlatım yöntem ve teknikleri öğrenciye fizik dersini sevdirci özelliktedir						
Cinsiyet	Bay	0	50	27,8	22,2	0
	Bayan	6,7	13,3	43,3	30	6,7
Çalışma süreniz	1-5 yıl	0	0	40	40	20
	6-10 yıl	16,7	0	50	33,3	0
	11-20 yıl	0	10	80	10	0
	20+ yıl	3,7	44,4	18,5	29,6	3,7
Okuduğunuz Bölüm	Fizik bölümü	0	44,4	33,3	16,7	5,6
	Fizik öğretmenliği	7,4	14,8	37	37	3,7
	Diğer	0	33,3	66,7	0	0

Öğretmenlerin 7-17. Soruya verdikleri oranlar yukarıdaki tablolarda görülmektedir. 18. Soru olan “Fizik konuları görsel ve işitsel anlatım yöntemleri ile detaylar irdelenerek anlatılmaktadır” sorusuna olumsuz cevap veren baylar %38,9, bayanlar %30 oranında olmuştur. Kararsız olanlardan bayların oranı %11,1, bayanların ise %16,7 dir. Baylardan olumlu cevaplayanlar yaklaşık %50, bayanlar ise %43,3 oranındadır.

Bu soruyu çalışma süreleri açısından baktığımızda 1-5 yıl arası çalışma süresi olanlar dan kararsızların oranı %20, olumsuz cevap veren %20 olmuştur. Olumlu cevap verenlerin oranı ise % 60 olmuştur. Çalışma süreleri 6-10 yıl olanların kararsızların oranı %50, olumsuz cevap verenlerin %33,3 olmuştur. %16,7 oranında olumlu cevap verilmiştir. 11-20 yıl olanlardan olumsuz cevap veren %50, kararsızların oranı %10, olumlu cevaplayanların oranı da %40 olmuştur. 20 yılın üstünde çalışanların %40,7si olumsuz, %7,4 ü kararsız, yaklaşık % 51,8 inin olumlu olduğu tespit edilmiştir. Tüm sonuçlar analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

4. Sonuçlar ve öneriler

Çalışmamızın sonuçları kendi içinde fizik eğitiminde öğrenme güçlüğüne yönelik tutum ve görüşmelerinin incelenmesi anketi sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Anketlerin sonuçları değerlendirilirken katılıyorum ve tamamen katılıyorum olumlu yüzde, katılmıyorum kesinlikle katılmıyorum olumsuz yüzde olarak kabul edilmiştir. kararsızım yüzdeleri ise değiştirilmeden ifade edilmiştir. Çalışmamızda fizik eğitiminde karşılaşılan sorunlar; Ders anlatım, yöntem ve tekniklerinde karşılaşılan sorunlar, Ders kitaplarından kaynaklanan sorunlar, Laboratuvar çalışmalarından kaynaklanan sorunlar, Ders programından kaynaklanan sorunlar, Öğrenci geri bildirim ve karşılaşılan sorunlar, YGS-LYS sınavı ile ilgili sorunlar, Müfredat(içerik) ile ilgili sorunlar, Önyargı-motivasyondan kaynaklanan sorunlar, başlıkları altında toplanmıştır.

Öğretmenler ders anlatım yöntem ve teknikleriyle ilgili olarak; “Ders anlatımında akıcı ve anlaşılır bir dil kullanılmaktadır” (%55,6), “Sınıf seviyesine uygun anlatım yöntemi kullanılmaktadır” (%48,3), “Anlatılan konular, derste güncel örneklerle pekiştirilmektedir” (%51,6), “Fizik konuları görsel ve işitsel anlatım yöntemleri ile detaylar irdelenerek anlatılmaktadır” (%46,6), “Soru cevap yöntemi yeterince kullanılmakta, öğrenci derse aktif olarak katılmaktadır” (%63,3), “Fizik eğitimi ve öğretiminde klasik yaklaşımlardan farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır” (%43,2) oranında olumlu cevap vermişlerdir. Ayrıca öğretmenler ders anlatım yöntem ve teknikleriyle ilgili problemleri belirlemek amacıyla; “Uygulanan ders anlatım, yöntem ve teknikleri ile Fizik konuları yeteri kadar kavratılabilmektedir” sorusuna %45,5 olumsuz yüzde ile “Fizik eğitimi ve öğretiminde klasik yaklaşımlardan farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır” sorusuna %31,5 yüzde ile olumsuz cevap vermişlerdir.

Öğretmenlere fizik kitaplarından kaynaklanan sorunları belirlemek amacıyla Fizik ders kitapları, anlaşılır bir dille yazılmıştır, Fizik ders kitaplarındaki konuları açıklayıcı gerçek resimler veya ilgi çekici karikatürler kullanılmaktadır, Ders kitaplarındaki konu başlıkları ve içerikleri açık ve anlaşılırdır, Ders kitaplarında deneyler yeterince açık anlatılmıştır, fizik ders kitaplarında konular için verilen örnekler yeterlidir soruları yöneltildiğinde öğretmenler fizik kitaplarından kaynaklanan sorunları belirlemek amacıyla sorulara “Fizik ders kitapları, anlaşılır bir dille yazılmıştır”(%48,3), “Fizik ders kitaplarındaki konuları açıklayıcı gerçek resimler veya ilgi çekici karikatürler kullanılmaktadır”(%44,4), “Ders kitaplarındaki konu başlıkları ve içerikleri açık ve anlaşılırdır” (%43,8), “Ders kitaplarında deneyler yeterince açık anlatılmıştır” (%42,7), “Fizik ders kitaplarında konular için verilen örnekler yeterlidir” (%42,1) yüzdelere olumsuz cevap vermişlerdir.



Öğretmenler sorulara “Laboratuvar ders saatleri etkin ve verimli olarak kullanılmaktadır” (%56,1), “Laboratuvarlar amaçlarına uygun olarak kullanılmaktadır” (%36,1), “Fizik derslerinde laboratuvar çalışmalarına yeteri kadar zaman ayrılmaktadır” (68,9), “Malzemenin az olması nedeniyle deneyler öğretmenler tarafından yapılmaktadır” (%43,3) verilen oranlarda olumsuz yüzde ile cevap vermişlerdir.

Bu sorularla birlikte öğretmenler; “Okulumuzda Fizik laboratuvar imkanları yeterlidir” (%38,9), “Laboratuvar çalışmaları dersin tamamlayıcısı konumundadır” (%57,2), “Teorik ve laboratuvar çalışmalarının birleşmesiyle başarı artmaktadır” (%61,05) yüzdeleriyle olumlu cevap vermişlerdir.

Öğretmenler “ders saatlerinin dağılımı (programdaki haftalık ders saati) yeterlidir sorusuna (%36,7),” programdaki ders saatleri verimli şekilde kullanılmaktadır sorusuna (%43,3) oranında olumsuz cevap vermişlerdir. Sınavlarla ilgili sorulara ise “YGS-LYS de çıkan sorularla fizik dersi müfredatı uyumludur” sorusuna (%58,9) oranında olumlu cevap verirken “YGS-LYS için konuyu öğrenmek değil çok soru çözmek önemlidir.” Sorusuna (%48,9) oranında olumsuz cevap vermişlerdir. “Yapılan laboratuvar çalışmaları LYS-YGS’ ye hazırlanmada zaman kaybı olarak algılanmaktadır.” sorusuna ise (%86,6) olumlu cevap vermişlerdir. Müfredattan kaynaklanan sorunlar için; Matematik dersinin fizik dersini anlamada olumlu yönde etkisi vardır” (83,9), Türkçe dersi konularının anlaşılması fizik dersini anlamaya olumlu yönde etkiler (81,6) olumlu cevap vermişlerdir.

Önyargıyla ilgili olarak;

Öğretmenler “ Fizik dersinde çok sayıda kavramın öğretilmesi öğrencinin önyargılı olmasına neden olmaktadır” (%52,7), “Matematiksel işlemlerde karşılaşılan zorluklar öğrencinin fizik dersine önyargılı yaklaşmasına sebep olmaktadır” (%68,9), “Anlatılan konuların günlük yaşamdaki uygulama alanlarının bilinmemesi derse karşı önyargı oluşturmaktadır” (%73,3), “Üst sınıf öğrencilerinin fizik dersinin zor olduğunu söylemesi derse karşı önyargı oluşturmaktadır” (%57,2), “konuların karmaşıklığı derse karşı öğrencilerin ilgisini azaltmaktadır” (%71,6), “Sınıfın fiziki şartlarının yetersizliği (kalabalık, gürültü,..) fizik dersine motivasyonu olumsuz etkilemektedir” (%56,6), “Öğrencilerin derse güdülenmesi ve motivasyonu öğretmenler tarafından desteklenmelidir ” (%93,9), “Fizik dersinde sınıfın başarı seviyesinin düşük olması fizik dersine motivasyonu olumsuz etkilemektedir” (%52,8), “Öğrencilerin kendi aralarındaki ders hakkındaki konuşmaları motivasyonu etkiler” (%70,5), “Öğrencilerde fizik dersine karşı oluşan negatif bir önyargı vardır” (%76,1), Fizik dersi anlaşılması kolay bir derstir” (%39,4) oranlarında olumlu cevap vermişlerdir. “Fizik dersi öğrenciler tarafından sevilen bir derstir” (%44,4) sorusunda ise büyük oranda kararsız kalmışlardır. Öğretmenlerin verdikleri olumlu cevap yüzdelerine bakılarak akıcı bir dil kullandığını ve derste sıklıkla soru cevap yöntemi kullandıklarını, öğrenciye derste yeterince söz hakkı verdiklerini göstermektedir. Öğretmenlerin “Fizik eğitimi ve öğretiminde klasik yaklaşımlardan farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır” sorusuna olumsuz yüzde ile cevap vermeleri kullandıkları ders anlatım teknikleriyle konuları tam anlamıyla öğrencilere kavratamadıklarını ve ders anlatımında klasik yaklaşımlardan faydalandıklarını göstermektedir.

“Anlatım yöntem ve teknikleri öğrenciye fizik dersini sevdirecek özelliktedir.” Öğretmenler bu soruda %35 oranında kararsız kalmış olup, %35 oranında ise olumsuz yüzdelerle cevap vermişlerdir. Öğretmenlerin bu soruda kararsız kalmaları ve aynı oranda olumsuz cevap vermeleri anlatım yöntem tekniklerinin yetersiz olduğunu ve öğrencilerinden bu durumdan olumsuz etkilenip fizik dersini sevdirmediklerini ortaya koymuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde öğretmenler derste akıcı dil kullanılması, sınıf seviyesine uygun anlatım öğretim yöntemi kullanılması, soru cevap yönteminin derste fazlaca kullanılması konularında hemfikir olmuşlardır. Orta öğretim Fizik öğretiminde öğrenme güçlüklerinin belirlenmesi ile ilgili olarak ders kitaplarından kaynaklanan sorunlar genel olarak ele alındığında Öğretmenlerin fizik kitaplarını açık, anlaşılır ve ilgi çekici bulmadığı ortaya çıkmıştır. Öğretmenler fizik kitaplarını yeterli kaynak olarak görmemektedir. Bununla birlikte fizik kitaplarında yeterli örnek bulunmadığı ve görsellerle desteklenmediği elde edilen sonuçlar arasındadır. Aynı zamanda laboratuvar ders saatlerinin verimsiz ve yetersiz olduğu, fizik dersinde laboratuvar çalışmalarına yeterince yer verilmediği hususu çalışmamızın sonuçları arasındadır. Öğretmenler teorik ve laboratuvar çalışmalarının birlikte yürütülmesiyle başarının arttığını ifade etmişlerdir. Öğretmenler sınavda ve derste aynı zorlukta soru sorduklarını, sınavlarda öğrencilerin yapamadığı sorulara derse tekrar çözdüklerini, öğrencilerin anlayamadığı soruları rahatlıkla sorabildiklerini, konuyu anlamadan önceden soru çözümlenmesinin başarı getirmeyeceğini, üniversite fizik sınav soruları ile fizik dersi müfredatının uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca matematik dersinin fizik dersini olumlu oranda etkilediğini, Türkçe dersinin de fizik dersini etkilediğini, fizik dersindeki konu sıralamasının doğru yapılmadığını, konuların sarmal yapıda olmadığı, birbirini tamamlamadığı anketimizin sonuçları arasındadır.

4.1. Öneriler

- 1) Fizik öğretmenleri etkili bir şekilde araç-gereç kullanılmalıdır.
- 2) Fizik dersi anlatılırken farklı yöntemler kullanılmalıdır.
- 3) Ders anlatımında akıcı bir dil kullanılmalıdır.
- 4) Fizik ders kitapları daha sade ve akıcı bir dille yazılmalıdır.
- 5) Fizik ders kitapları yeterli kaynak niteliğinde olmalıdır.
- 6) Laboratuvar ders saatleri verimli şekilde kullanılmalıdır.
- 7) Laboratuvar çalışmalarına yeterli miktarda zaman ayrılmalıdır.
- 8) Laboratuvar imkanları ve kullanılan malzemeler yeterli olmalıdır.



- 9)Yapılan deneyler konuları kavratacak şekilde olmalıdır.
- 10) Öğrenciler laboratuvar imkanlarından yeteri kadar yararlanmalıdır.
- 11)Fizik ders saatleri verimli şekilde kullanılmalıdır.
- 12) Öğrenciler sınavlardan ziyade ödev ve proje çalışmalarlarıyla değerlendirilmelidir.
- 13) Öğrenciler konuyu anlamadan önce soru çözmeye başlamamalıdır.
- 14) Fizik müfredatındaki konular birbirini tamamlayıcı nitelikte olmalıdır.
- 15)Fizik dersi monoton işlenmemelidir.
- 16)Öğrencilerin motivasyonu ve derse güdülenmesi artırılmalıdır.
- 17)Fizik dersindeki konu sayısı azaltılmalıdır.

5. Kaynaklar

- Akbaş, A., & Çelikkaleli, Ö. (2006). Sınıf öğretmeni adaylarının fen öğretimi özyeterlik inançlarının cinsiyet, öğrenim türü ve üniversitelerine göre incelenmesi, *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2(1), 98-110.
- Akdeniz, A. , Karamustafaoğlu, O. (2003). Fizik öğretimi uygulamalarında karşılaşılan güçlükler. *Türk eğitim bilimleri dergisi*, 1 (2), 12-21.
- Akpınar, E., Yıldız E., Ergin Ö. (2006). Fen Bilgisi Öğretmen Adaylarının Öğretmenlik Mesleğine Yönelik Tutumları, *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, 19:56-62.
- Aycan Ş., Yumuşak A.(2002). Lise Fizik Müfredatındaki Konuların Anlaşılma Düzeyleri Üzerine Bir Araştırma. V. Ulusal Fen Bilimleri ve Matematik Eğitimi Kongresi, 16-18 Eylül, Ankara,
- Bhâlâ, R. N. (1987). The Role of the Laboratory In High School A Science Teaching, *Journal of Education*, 1, 34-48.
- Colletta, A. T., ve Chiappetta, E. L. (1989). *Science Introduction In The Middle And Secondary Schools*, 2nd Ed. Merrill Publishing Company, Ohio-USA.,
- Çepni, S., Akdeniz, A. R. ve Ayas, A. (1995). Fen Bilimlerinde Laboratuvarın Yeri ve Önemi (III): Ülkemizde Laboratuvar Kullanım ve Bazı Önerileri, *Çağdaş Eğitim Dergisi*, Ocak Sayısı, Ankara.
- Çepni, S. (2007). *Araştırma ve Proje Çalışmalarına Giriş*, Üçüncü Baskı, Üçyol Kültür Merkezi Yayınları, Trabzon.
- Çorlu, M.A., Özçelik, D.A., Özdaş, K., Ekrem, N., Şenyol, M.(1991). *Fizik Öğretimi*. Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Yayınları, Eskişehir, 54-55, 59-65.
- Gagne, R. M. (1988). Principles of instructional design, Holt, Rinehart and Winston, Chicago.
- Gott, R. ve Duggan, S.(1995). *Investigative Work in the Science Curriculum*, Buckingham, Open University Press.
- Mcdemott, L. (2001). *Oersted Medal Lecture : Physics Education Research—The Key to Student Learning*. Department of Physics, University of Washington, Seattle, Washington.
- Nakiboğlu, C.,(1999). Kimya öğretmeni eğitiminde bütünleştirici öğrenme modelinin öğrenci başarısına etkisi. *DEÜ Buca Eğitim Fakültesi Dergisi Özel Sayı*, 11, 271-280.
- Pekmez, E. N. (2001). Öğretmenlerin Fen Eğitiminde Kullandıkları Deneysel Çalışmalar ile ilgili Görüşlerinin incelenerek Fen Eğitimi Müfredat Programlarındaki Yerinin Belirlenmesi, Yayımlanmamış Doktora Tezi, Durham Üniversitesi, İngiltere.
- Türkmen, H., & Kandemir, E.M.(2011). Öğretmenlerin bilimsel süreç becerileri öğrenme alanı algıları üzerine bir durum çalışması. *Journal of European Education*,1(1),15-24.
- Yıldırım, C.(1997). *Bilimsel düşünme yöntemi*, Birinci Basım, Ankara: Bilgi Yayınevi, 1997.



EK:

FİZİK ÖĞRETMENLERİNİN FİZİK EĞİTİMİNDE ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜNE YÖNELİK TUTUM VE GÖRÜŞLERİNİN İNCELENMESİ

Bu araştırmada çeşitli, okullarda çalışan fizik öğretmenlerinin Fizik Eğitiminde Öğrenme Güçlüğüne yönelik tutum ve görüşlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Bu amaçla ölçeği lütfen içtenlikle doldurunuz. Kişisel bilgileriniz ve cevaplarınız kişi/ kişilerce hiç kimse tarafından paylaşılmayacaktır. İsim belirtmenize gerek yoktur. Elde edilen veriler bilimsel bir çalışma için kullanılacaktır. İlginiz için teşekkürler.

1-Cinsiyet	() Bay	() Bayan
2-çalışma süresi	() 1-5 yıl	() 6-10 yıl
	() 11-20 yıl	() 20+ yıl
3-mezun olduğunuz bölüm	() fizik bölümü	() diğer
	() fizik öğretmenliği	

	Aşağıdaki önermeleri okuyunuz ve karşlarındaki yer alan ölçekte size uygun olan seçeneği işaretleyiniz.	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
1.	Her ünite sonunda tarama testi yapılmaktadır					
2.	Klâsik yazılı, sıklıkla kullanılan ölçme-değerlendirme tekniğidir					
3.	Deney, araştırma, ödev ve proje çalışmalarıyla öğrencinin ölçme-değerlendirilmesi daha verimli olacaktır.					
4.	Sınav soruları ezberden ziyade yorum içermektedir.					
5.	Sınavda sorulan sorularla derste çözülen sorular aynı zorluktadır.					
6.	Sınavlarda yapılamayan sorular tespit edilip daha sonraki derslerde çözülmektedir					
7.	Fizik dersinde öğrenci, öğretmene anlayamadığı konu ile ilgili soruları rahatlıkla sorabilmektedir					
8.	Fizik ders kitapları, anlaşılır bir dille yazılmıştır.					
9.	Fizik ders kitaplarındaki konuları açıklayıcı gerçek resimler veya ilgi					



	çekici karikatürler kullanılmaktadır					
10.	Ders kitaplarındaki konu başlıkları ve içerikleri açık ve anlaşılırdır.					
11	Ders kitaplarında deneyler yeterince açık anlatılmıştır.					
12.	fizik ders kitaplarında konular için verilen örnekler yeterlidir					
13.	Fizik eğitimi ve öğretiminde klasik yaklaşımlardan farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır.					
14.	Ders anlatımında akıcı ve anlaşılır bir dil kullanılmaktadır					
15.	Uygulanan ders anlatım, yöntem ve teknikleri ile Fizik konuları yeteri kadar kavratılabilmektedir					
16.	Sınıf seviyesine uygun anlatım yöntemi kullanılmaktadır.					
17.	Anlatım yöntem ve teknikleri öğrenciye fizik dersini sevdirici özelliktedir					
18.	Anlatılan konular, derste güncel örneklerle pekiştirilmektedir					
19.	Fizik konuları görsel ve işitsel anlatım yöntemleri ile detaylar irdelenerek anlatılmaktadır					
20.	Soru cevap yöntemi yeterince kullanılmakta, öğrenci derse aktif olarak katılmaktadır.					
21.	Programdaki haftalık Fizik ders saati yeterlidir.					
22.	Programdaki ders saatleri verimli bir şekilde kullanılmaktadır					
23.	Laboratuvar ders saatleri etkin ve verimli olarak kullanılmaktadır					
24.	Okulumuzda Fizik laboratuvar imkanları yeterlidir.					
25.	Laboratuvarlar amaçlarına uygun olarak kullanılmaktadır.					
26.	Fizik derslerinde laboratuvar çalışmalarına yeteri kadar zaman ayrılmaktadır					
27.	Laboratuvar çalışmaları dersin tamamlayıcısı konumundadır.					
28	Teorik ve laboratuvar çalışmalarının birleşmesiyle başarı artmaktadır.					
29.	Malzemenin az olması nedeniyle deneyler öğretmenler tarafından yapılmaktadır					
30.	Fizik dersinde çok sayıda kavramın öğretilmesi öğrencinin önyargılı olmasına neden olmaktadır.					
31.	Matematiksel işlemlerde karşılaşılan zorluklar öğrencinin fizik dersine önyargılı yaklaşmasına sebep olmaktadır					
32.	Anlatılan konuların günlük yaşamdaki uygulama alanlarının bilinmemesi derse karşı önyargı oluşturmaktadır					
33.	Üst sınıf öğrencilerinin fizik dersinin zor olduğunu söylemesi derse karşı önyargı oluşturmaktadır.					
34.	Konuların çokluğu ve karışıklığı derse karşı öğrencilerin ilgisini azaltmaktadır					
35.	Sınıfın fiziki şartlarının yetersizliği (kalabalık, gürültü,..) fizik dersine motivasyonu olumsuz etkilemektedir					
36.	Öğrencilerin derse güdülenmesi ve motivasyonu öğretmenler tarafından desteklenmelidir.					
37.	Fizik dersinde sınıfın başarı seviyesinin düşük olması fizik dersine motivasyonu olumsuz etkilemektedir.					



38.	Öğrencilerin kendi aralarındaki ders hakkındaki konuşmaları motivasyonu etkiler					
39.	YGS-LYS de çıkan sorularla fizik dersi müfredatı uyumludur.					
40.	Yapılan laboratuvar çalışmaları LYS-YGS'ye hazırlanmada zaman kaybı olarak algılanmaktadır.					
41.	Derste YGS-LYS kapsamında olmayan konuların anlatılması öğrencinin fizik dersine motivasyonunu olumsuz etkilemektedir					
42.	YGS-LYS için konuyu öğrenmek değil çok soru çözmek önemlidir					
43.	Matematik dersinin fizik dersini anlamada olumlu yönde etkisi vardır.					
44.	Türkçe dersi konularının anlaşılması fizik dersini anlamaya olumlu yönde etkiler					
45.	Fizik Müfredatındaki konu sıralaması sınıflara göre kavrama ve öğrenme açısından doğru yapılmıştır.					
46.	Fizik Müfredatındaki konular birbirini tamamlayıcı niteliktedir					
47.	Öğrencilerde fizik dersine karşı oluşan negatif bir önyargı vardır.					
48.	Fizik dersi öğrenciler tarafından sevilen bir derstir.					
49.	Fizik dersi anlaşılması kolay bir derstir.					
50.	Öğretmen eğitiminde ezbere dayalı eğitim yapılmamalıdır					
51.	Öğretmen yetiştiren kurumlar öğretmen eğitimine farklı yaklaşımlar getirmelidir					



I. SINIF FEN BİLGİSİ ÖĞRETMEN ADAYLARININ ÇİZGİ GRAFİĞİ ÇİZME, OKUMA VE YORUMLAMA DÜZEYLERİ

Hasan İnaç

Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen eğitimi Bölümü

hinac@kku.edu.tr

Özet

Bu çalışmada, fen bilgisi I. Sınıf öğretmen adaylarının fen derslerinde işlenen konularla ilgili çizgi grafiği çizme, okuma ve yorumlama düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada betimsel-tarama modeli kullanılmıştır. Çalışma, 2019-2020 Eğitim ve Öğretim yılında Kırıkkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Matematik ve Fen bilimleri Eğitimi Bölümü Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalında öğrenim gören, birinci sınıf toplam 30 öğretmen adayı ile yürütülmüştür. Veri toplamak için, adaylardan verilen çizgi grafiğinin okunması, yorumlanması ve istenilen grafiğin çizilmesi istenmiştir. Daha sonra elde edilen veriler detaylı bir şekilde analiz edilerek öğrencilerin grafik çizme, okuma ve yorumlama becerileri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucu incelendiğinde, I. Sınıf öğretmen adaylarının grafik çizme, okuma ve yorumlama düzeylerinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda araştırmaya katılan adayların %70 oranında grafik çizme, okuma ve yorumlamada yetersiz olduğu, %30 oranında ise yeterli ve kabul edilebilir durum ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fen eğitimi, çizgi grafiği, çizgi grafiği çizme ve yorumlama

1. Giriş

Eğitimin önemli araçlarından biri öğretimdir. Öğretim, dersin konusunun oluşturduğu tek değişkenli bir fonksiyon değildir. Gözen, (2001) öğretimi, “öğretmenin dersini verirken söylediklerine, öğrenci beyninin gösterdiği tepkinin sentezi” biçiminde tanımlamaktadır. Öğretimi gerçekleştiren öğretmenin görevi, sağlıklı sentezlere ulaşabilmenin yollarını aramak ve bulduklarını ustalıkla uygulama alanına sokabilmektir. 21. yüzyılın gerektirdikleriyle başa çıkabilmek için öğrencilerin temel konuları çalışmaktan daha fazlasını yapmaları yani eleştirel düşünerek, bilgilerini yeni durumlara uyarlayarak, bilgiyi analiz ederek, yeni fikirleri anlayarak, iletişim kurarak, işbirliği yaparak, problemleri çözerek ve kararlar vererek; bilgi ve yeteneklerini nasıl kullanacaklarını bilmeleri gerekmektedir. 21. yüzyıl için farklı beceriler önemli olsa da, araştırma sürecinin parçaları olan verilerle çalışmak, örneğin eldeki verilerden çıkarımlar yapabilmek, eğilimleri bulabilmek, verileri eleştirebilmek ve bu verileri, iddiaları desteklemek için kullanıp değerlendirebilmek ön plana çıkmaktadır. Ön plana çıkan bu süreçte verilerin gösteriminde kullanılan araçlardan biri de grafiklerdir (Gültekin, 2014).

Grafikler, öğretimde sayısal ve sözel bilgileri görselleştirerek bilgilerin yorumlanabilmesi ve bilgiler arasındaki ilişkilerin anlaşılmasını daha kolay hale getirmek amacıyla kullanılır. Fakat her bilginde grafikte gösterilmesi gerekmez. Bunun için öncelikle elde bulunan bilgilerin grafikte gösterilmesinin uygun olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Eğer uygunsa hangi grafik türünün kullanılacağı tespit edilmelidir (Aydın ve Tarakçı, 2018). Grafikler bir tür, çoklu elementleri sunmak için figürleri koruyan ve düzeni/koordinasyonu sağlayan sayısal bilgi figürüdür. Grafikler, çoklu fonksiyonlarından dolayı bilgi çağında önemli bir rol oynarlar (Gültekin, 2014). Öğrencilerin grafiği daha etkili bir şekilde yorumlamayı öğrenebilmesi için üç önemli faktör olduğu vurgulanmaktadır. Bunlar; grafiğin görsel karakteristiği, öğrenenin grafik yorumlama becerisi ve grafikteki veri içeriği hakkındaki bilgi ve beklentisi şeklindedir (Yavuz ve Kepeçoğlu, 2010). Leinhardt, Zaslavsky ve Stein (1990), grafiklerle ilgili yapılan etkinlikleri genel olarak yorumlama ve oluşturma şeklinde tanımlamıştır. Yorumlama, öğrencinin grafiği anlamlandırmasıdır. Örneğin, bakteri büyümesini gösteren bir grafikte, öğrencinin belirli bir zamandaki bakteri miktarını bulması, bakteri büyüme hızını söylemesi veya bakteri miktarı ile ilgili ileriye dönük tahminde bulunması, grafiği yorumlama kapsamındadır. Friel, Curcio, ve Bright (2001) bu tür eylemleri grafik algısı olarak adlandırmış ve alan yazında genel olarak grafik algısının 3 farklı düzeyde ele alındığını belirtmiştir. Verileri okuma, veriler arasında okuma ve verilerin ötesini okuma.

Verileri okuma düzeyinde olan sorular, grafikte açıkça sunulan bilgilerin tespit edilmesini gerektirir. Örneğin, zaman (dakika) ilerledikçe bir kovanın içinde biriken yağmur miktarını gösteren bir çizgi grafiğinde, x-ekseninin sıfırdan başlayarak 5'er 5'er işaretlendiğini kabul edelim. Bu grafik ile ilgili olarak “10. dakikada kovada ne kadar su birikmiştir?” sorusu verileri okuma düzeyindedir. Veriler arasında okuma düzeyindeki sorular; verilerin karşılaştırılması, grafikte sunulan bilgilerin birleştirilmesi veya açıkça verilmeyen noktaların bulunması (interpolasyon) gibi öğrencinin akıl yürütmesini gerektiren soru türleridir. Bir önceki örnekteki grafik ile ilgili “Yedinci dakikada kovada ne kadar su birikmiştir?” sorusu veriler arasında okuma düzeyindedir. Verilerin ötesini okuma düzeyindeki sorular ise grafikte açıkça sunulmayan ilişkilerin irdelenmesini, geleceğe yönelik tahmin yapılmasını (extrapolasyon) veya değişkenler arası ilişkiler hakkında çıkarımlarda bulunulmasını gerektiren sorulardır. Kovanın içinde biriken yağmur miktarını gösteren grafiğin ilk 20 dakikalık süreyi gösterdiğini düşünelim. “Yağmur aynı hızla yağmaya devam ederse, 25. dakikada kovada ne kadar su birikir?” sorusu verilerin ötesini okuma düzeyindedir. Öğrencilerin grafik yorumlama becerilerini inceleyen araştırmalar, öğrencilerin grafikte açıkça işaretlenen noktaları kolay okuyabildiklerini, ancak ara değer veya tahmin gerektiren değerlere daha zor karar verdiklerini ortaya koymaktadır (Erbilgin, Arıkan ve Yabancı, 2015).

Grafik işlemlerinin en yaygın kullanıldığı bilim dallarında birisi de fizik dir. Fizik, içinde yaşadığımız evrenin gizemli olaylarının anlaşılmasıyla ilgili deneysel gözlem ve nicel ölçümlere dayanan temel bir bilim dalıdır. Fizik, öğrencilerin bilimsel düşünme, inceleme, araştırma yapma ve yeteneklerinin gelişmesinde ve onların pozitif düşünen bireyler olmalarını sağlaması bakımından



önemli bir yere sahiptir. Öğrencilere bu yetenek becerilerin kazandırılmasında ve etkili öğretim yöntemleriyle anlatılması büyük önem oluşturmaktadır. Beceri öğrenime bağlı olarak bir işi başarma ve işlemi amaca uygun olarak sonuçlandırma yeteneğidir. Fizik öğretiminde en iyi öğretimi elde etmek için birçok yöntem ve teknikler geliştirilmiştir. Fizik, değişik öğretim yöntemleri ile anlatılırsa hem kalıcı hem de öğrencilerin derse katılımı sağlanmış olur. Dolayısıyla çalışmamızın problem durumunu Fen Bilgisi I sınıf öğretmen adaylarının çizgi grafiği okuma ve yorumlama becerileri ne düzeydedir? Sorusu oluşturmaktadır. Grafik yorumlama becerisi genel olarak, grafikte çizilen eğri ya da doğrunun görünümüne bakarak değişkenler arası ilişkileri ortaya koymak olarak ifade edilebilir (Gültekin, 2009).

2. Yöntem ve Metot

Bu çalışma nitel araştırma yöntemlerinden biri olan tarama yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Tarama yönteminde, mevcut durumun doğasının açıklanmasında belirli bir zaman dilimi içerisinde veri toplamayı ve karşılaştırma yapılan duruma karşıt olan mevcut durumun özelliklerini açıklamayı gerektirir (Cohen, Manion & Morrison, 2005). Tarama çalışmaları mevcut durumu tartışmak için kullanılabilir. Çalışma, 2019-2020 eğitim ve öğretim yılı güz yarı yılında Kırıkkale üniversitesi eğitim Fakültesi Matematik ve Fen bilimleri Bölümü, Fen bilgisi eğitimi programın da okuyan 1. Sınıf 30 öğrenci ile yapılmıştır.

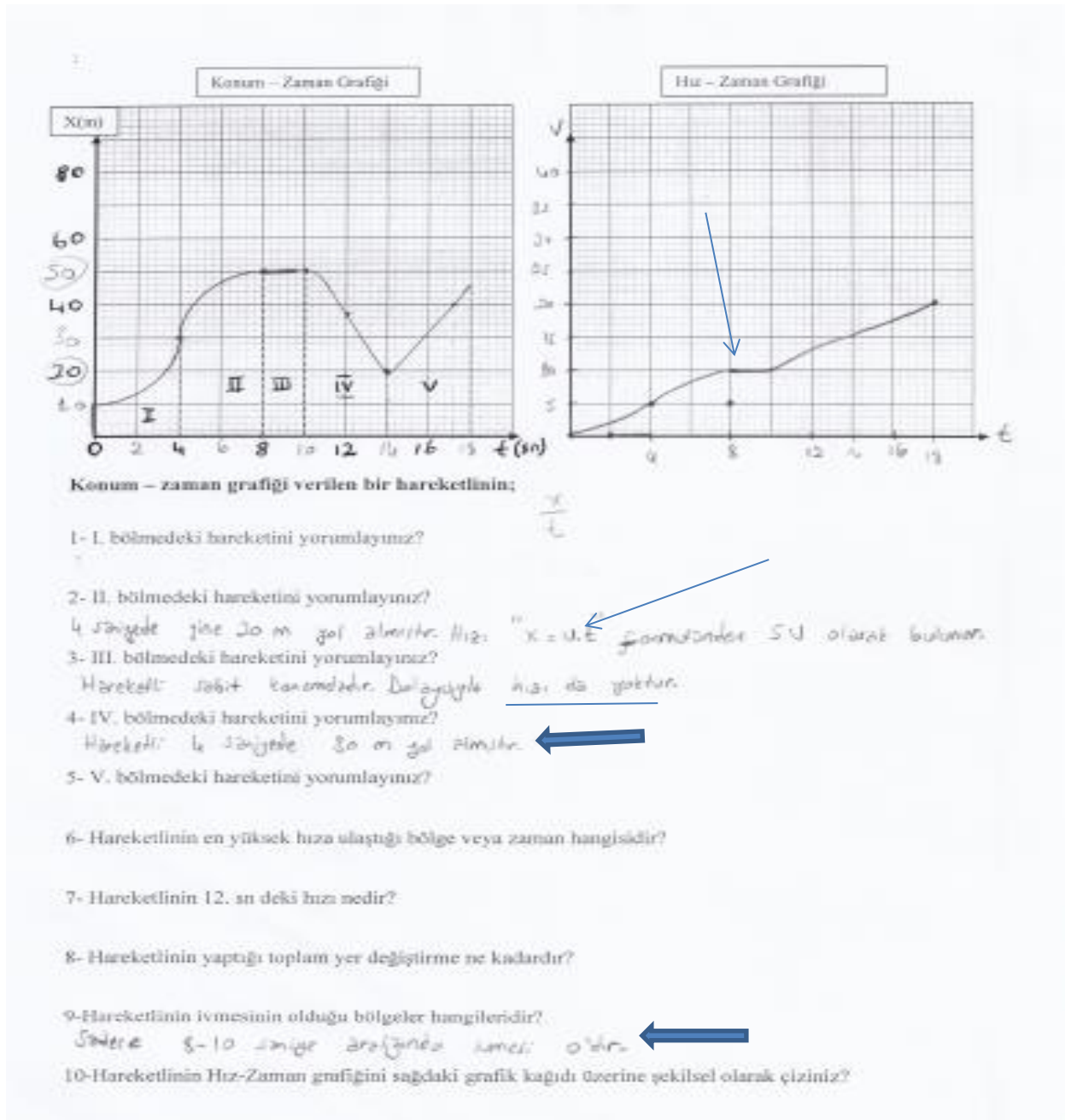
Bu çalışmayı yapmamamın amacı daha önce 2. ve 3. Sınıf fen bilgisi öğretmen adayları ile yaptığım benzer çalışmalarda grafik ile ilgili pek de iç açıcı durumun olmadığı kanısına varmam üzerine orta öğretimde grafikler ile ilgili geliştirilen becerilerin ne durumda olduğunu açıklığa kavuşturmadır. Dolayısıyla orta öğretimden mezun olmuş ve fen bilgisi öğretmenliği programına gelmiş adaylara verilen konum-zaman grafiğini yorumlamaları istenerek elde edilen veriler üzerinde analiz yapılarak genelde yapılan hatalar ve yanlışlar yüzdeler oranlarıyla tespit edilmiştir.

3. Bulgular ve Sonuç

Yöntem bölümünde belirtilen uygulamaların yürütülmesi sonunda, elde edilen verilerden birkaçı örnek şekiller başlığı altında verilmektedir. İlk önce bu veriler üzerinde analiz yapılarak toplam genel sonuçlar ortaya çıkarıldı ve gereken öneriler yapılmıştır.



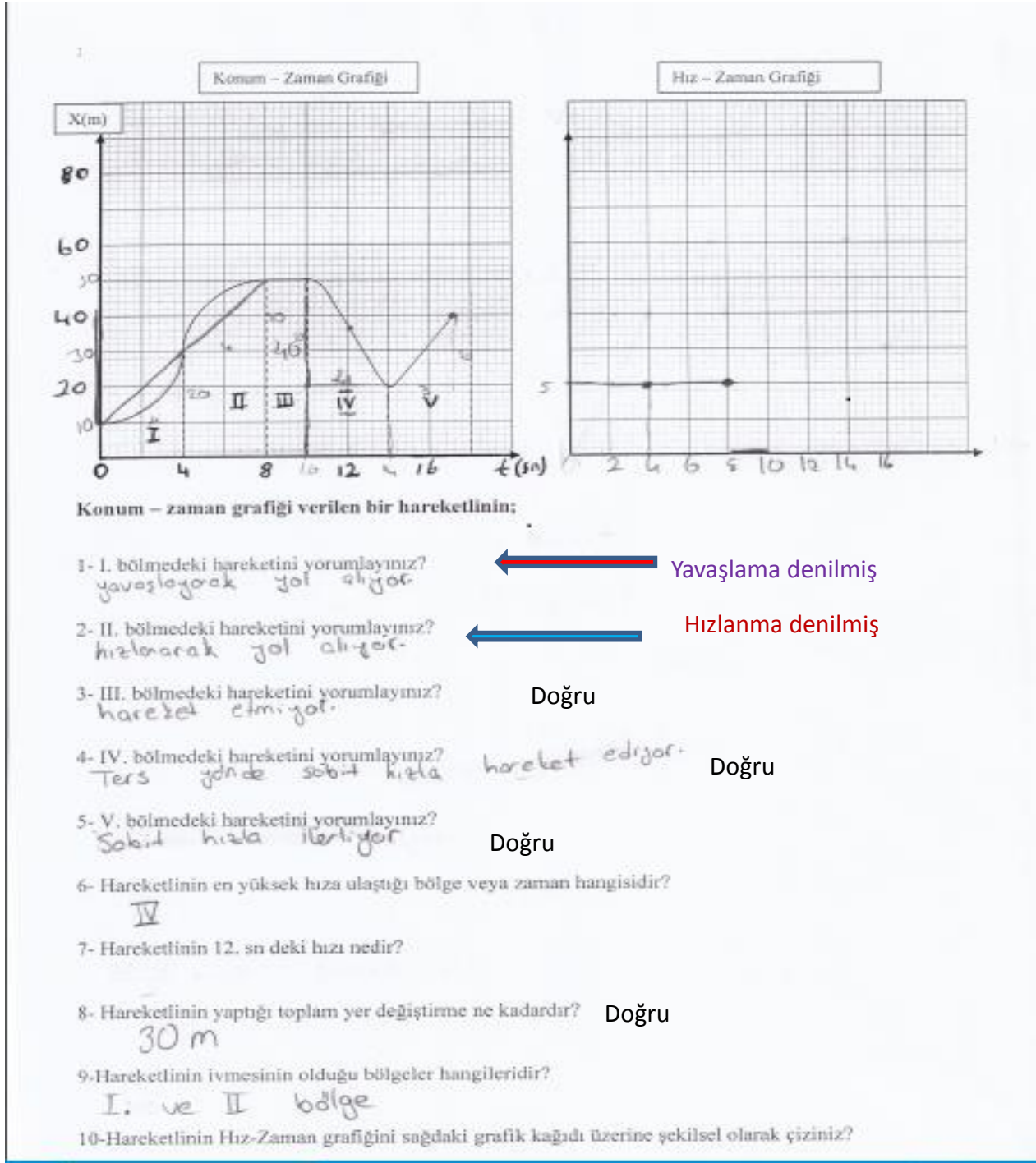
3.1. Örnek şekiller



Şekil 1. Öğretmen adaylarının grafik yorumlamasından örnek

Şekil 1 incelendiğinde; Adayın 1,5,6,7 ve 8.soruyu cevapsız bıraktığı, 2. soruda hareketlinin hızını $v.t$ formülünden 5 olarak bulduğu görülmektedir. Oysa bu bölümde hareketli ivmeli hareket yapmıştır. 3. soruda doğru yorumlama yapılmış ancak 4. Soruya “hareketli 30 metre yol almıştır” şeklinde yanlış cevap vermiştir. Bu aralıkta hareketli 10 metre yer değiştirmiştir. Bu ölçme aracımızda önemli olan yorum idi. Yani hareketlinin belirtilen bölgelerde hızlanan, yavaşlayan, düzgün olup olmadığı şeklinde cevaplar verilmesi istendi ancak yorumları genellikle hesaplama odaklı olduğu görülmektedir. 9. Soruya hareketlinin 8-10 sn dışında ivmesinin olduğu cevabı verilmiştir. Oysa hareketli sadece I ve II bölgelerde ivmeye sahiptir. Çizilen hız-zaman grafiği incelendiğinde, adayın grafik okuma ve yorumlama becerisinin hiç gelişmediğini söyleyebiliriz. Aday 3. Soruda, III. bölge için “hareketlinin hızı yoktur” şeklinde cevap veriyor fakat hız- zaman grafiği üzerinde III. bölge için hızı 10 m/sn olarak işaretliyor ve hız-zaman grafiği tamamen yanlış olarak yorumluyor. Bu veriler analiz edildiğinde adayın grafik okuma ve yorumlama becerisinin beklenenden oldukça düşük seviyede olduğunu söyleyebiliriz.

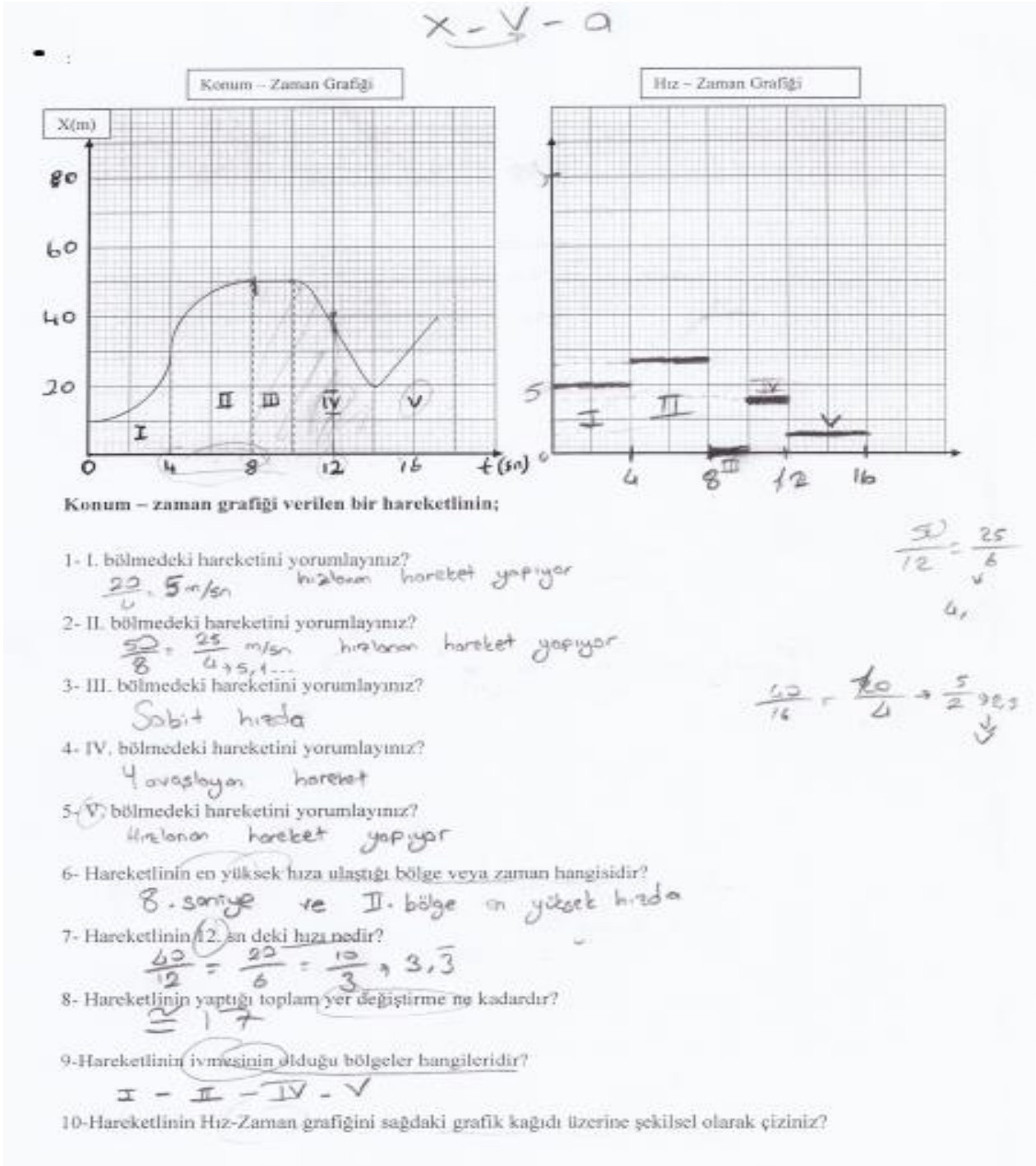




Şekil 2. Öğretmen adaylarının grafik yorumlamasından örnek

Şekil 2 incelendiğinde; hız-zaman grafiğinde eksenlerin ve birimlerinin belirtilmediği görülmektedir. Bu durum bize açıkça adayın grafik çizme becerisinin gelişmediğini göstermektedir. Aday 1. Soruya “hareketli yavaşlayarak yol alıyor” ve 2. Soruya “hareketli hızlanarak yol alıyor” cevaplarını vermiştir. Oysa olay tam tersidir. Aday III, IV, ve V. bölgeleri doğru yorumlamıştır. Fakat bu yorumları hız-zaman grafiğine aktaramadığını görmekteyiz. Çünkü I. Ve II. Bölgelerde yavaşlama ve hızlanmadan bahsediyor fakat grafik üzerinde aynı bölgelerde hızı sabit olarak işaretliyor (0-8 sn arası hız değeri 5m/sn). Bu veriden de anlaşılıyor ki okuma ve yorumlama doğru olduğunda dahi grafik üzerinde göstermede oldukça eksiklikler bulunmaktadır. Buradan da anlaşılıyor ki tüm bilimler için büyük öneme sahip olan grafik okuma, grafik üzerinde gösterme ve yorumlamada oldukça fazla yanlışlar bulunmaktadır.

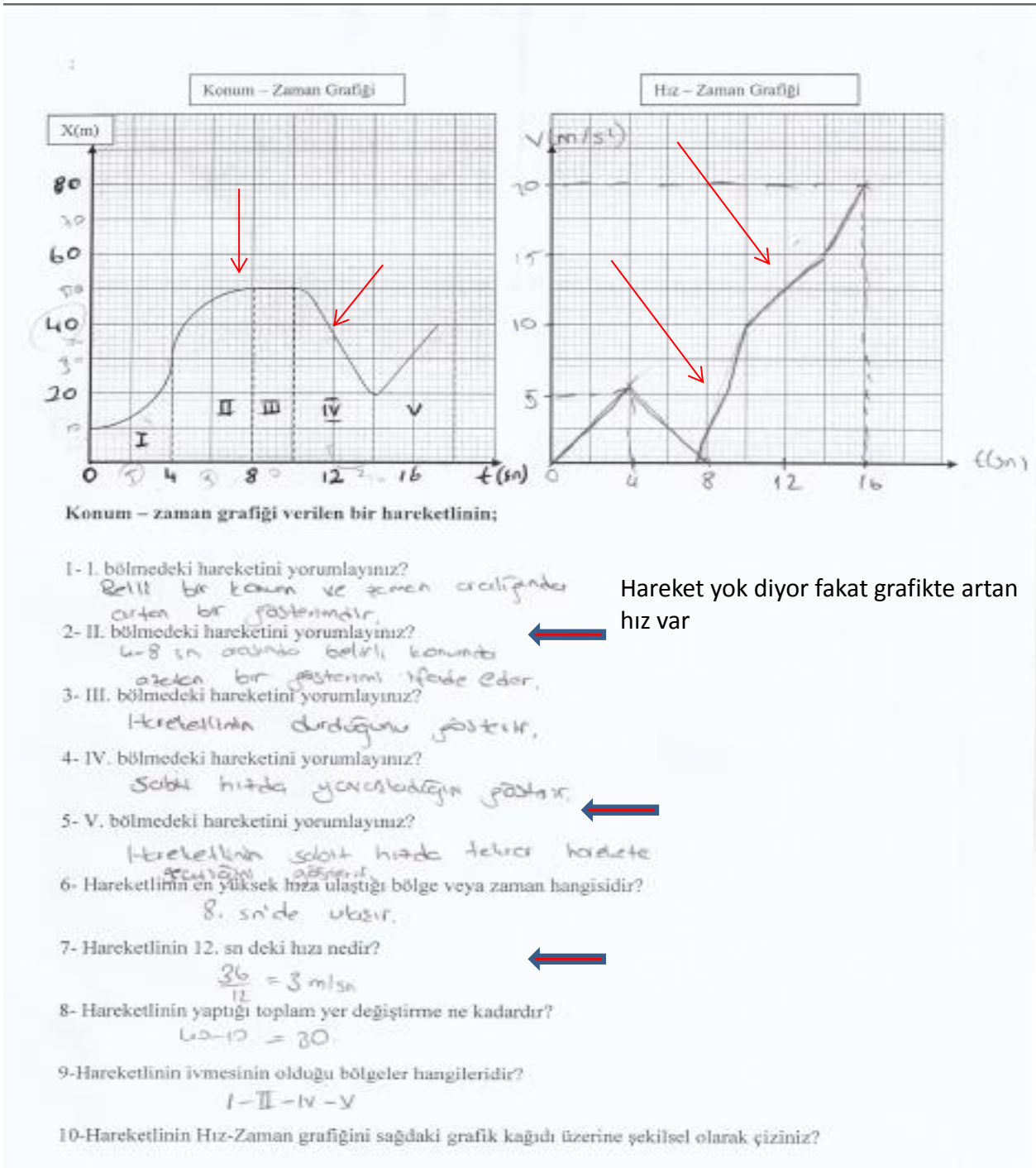




Şekil 3. Öğretmen adaylarının grafik yorumlamasından örnek

Şekil 3 de gösterilen veriler incelendiğinde, 1. Soru doğru yorumlanmış fakat benzer olan II bölge için yanlış yorum yapılmıştır. Hatta her iki bölge içinde hareketin aynı olduğu belirtilmiştir. Oysa II. Bölge için düzgün yavaşlama hareketi mevcuttur. En ilginç sonuçlardan birisi III. bölge için yapılmıştır. Bu bölgede yer değiştirme olmamasına rağmen aday “sabit hızda hareket” şeklinde yanlış yorumda bulunmuştur. Diğer ilginç yorumlardan biriside IV. bölge için “yavaşlayan hareket” denilmesidir. Bu durum bize Adayların aşağı yönlü bir grafik eğrisini yavaşlama olarak algıladıklarını göstermektedir. Bu Şekilden görülen diğer bir sonuç hareketli tüm durumlarda ivmenin mevcut olacağını belirtilmesidir. Oysa sabit hızlı hareket esnasında ivme sıfırdır. Son olarak çizilen hız-zaman grafiğine baktığımızda, I ve II. Bölgeler hariç doğru çizim yapıldığını ancak I. ve II. Bölge için Konum-zaman grafiğinin doğru yorumlandığını, grafik üzerinde değişen değil sabit değer olarak gösterildiğini görmekteyiz. Grafik eksen isimlerinin, birimlerin ve ölçeklendirmenin yapılmaması diğer eksiklikler arasında yer almaktadır.

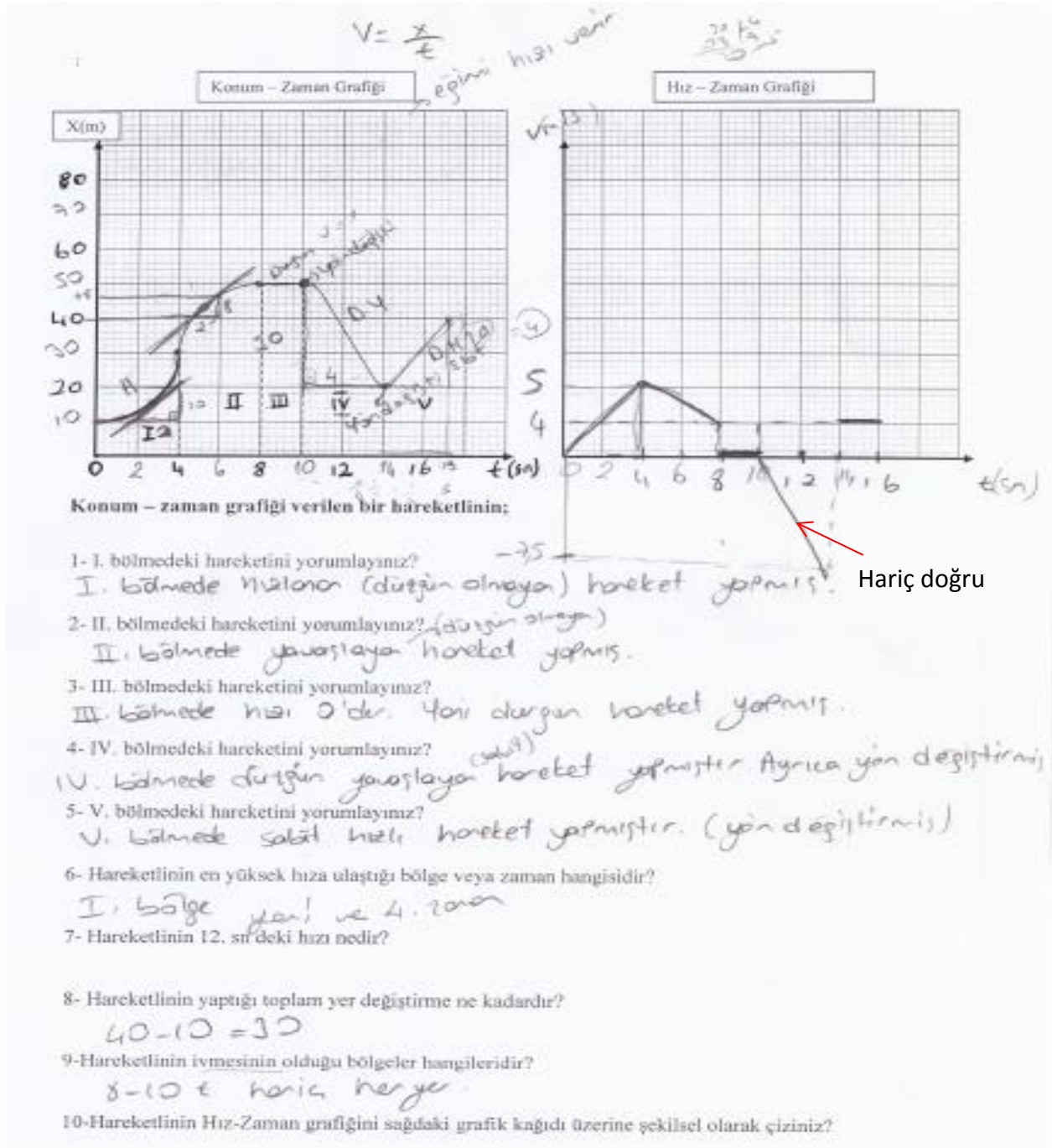




Şekil 4. Öğretmen adaylarının grafik yorumlamasından örnek

Şekil 4 incelendiğinde; En belirgin görülen eksikliklerin başında IV bölge için “sabit hızda yavaşlama” denilmesi gelmektedir. Adayların çoğu aşağı yönlü tüm durumları yavaşlama olarak algılamaktadır. Bu durum bize ortaöğretimdeki grafik ile ilgili konuların işlenmesinde sunulan kazanımların yediden gözden geçirilmesi gerektiği sonucunu göstermektedir. Çalışmamızda bu yanılgıya sahip aday sayısı normal kabul edilmeyecek oranda yüksek görülmektedir. Aday 9. Soruda, III. bölge haricinde hareketlinin ivmesinin (hız değişimi) olduğunu belirtmesi oysa 4. Ve 5. Soruları sabit hızlı hareket olarak cevaplaması ilginç sonuçlar arasındadır. Diğer ilginç sonuçlardan birisi, hız-zaman grafiği üzerinde de işaretlediğim gibi 8-10 sn arasında hareketlinin durduğu belirtilmesine rağmen (III. bölge) grafik üzerinde belli bir değerde hızının olduğunu gösterilmesi diğeri ise 8. sn de en yüksek hız olduğunu belirtilmesidir. Grafik çizme ile ilgili olumlu sonuç bu adayın eksen etiketleme işleminin ve eksen adları ile beraber birimlerinin kullanılmasındadır.





Şekil 5. Öğretmen adaylarının grafik yorumlamasından örnek

Yukarıda verilen (Şekil 5) grafik incelendiğinde, Hareketlinin 12. Saniyedeki hızı nedir? Sorusu olan 7. Soruya cevap vermediğini, 4. ve 9. Sorunun cevabının yanlış olduğu diğer soruların doğru yorumlandığını görmekteyiz. 8-10 saniyeler dışında ivmenin olduğunu belirtilmesinin sebebini bilgi eksikliğinden kaynaklandığı sonucuna yorumlayabiliriz. Sanırım bu aday ivmenin ne olduğunu bilmemektedir. Genel olarak baktığımızda konum-zaman grafiğinin IV bölge hariç doğru yorumlandığını söyleyebiliriz. Ayrıca hız-zaman grafiğinin de bir parçası hariç doğru çizildiğini görmekteyiz ve bu çalışmada tek doğru hız-zaman grafiğinin bu olması bir diğer önemli sonuçlardan birisidir.

Bu çalışmada görsel olarak sadece birkaç örnek verilen verilerin tamamı üzerinde analiz yaptığımızda 1. Sınıf fen bilgisi öğretmen adaylarının grafik okuma, yorumlama ve çizme konusunda genellikle yaptıkları hata oranları Tablo 1 de verilen oranlar şeklinde olmuştur (Toplam aday =30 kişi).



Tablo 1. Öğrenci hataları

Sorular	Doğru	%(D)	Yanlış	%(Y)	Kısmen doğru	%(KD)
1 Hareketlinin I bölgedeki hareketini yorumlayınız	21	70	8	27	1	3
2 Hareketlinin II bölgedeki hareketini yorumlayınız	17	57	11	37	2	7
3 Hareketlinin III bölgedeki hareketini yorumlayınız	16	53	13	43	1	3
4 Hareketlinin IV bölgedeki hareketini yorumlayınız	12	40	17	57	1	3
5 Hareketlinin V bölgedeki hareketini yorumlayınız	24	80	5	17	1	3
6 Hareketlinin en yüksek hıza ulaştığı bölge hangisidir	6	20	24	80	0	0
7 Hareketlinin 12. Saniyedeki hızı nedir	5	17	25	83	0	0
8 Hareketlinin yaptığı toplam yerdeğiştirme nedir	14	47	16	53	0	0
9 Hareketlinin ivmesinin olduğu bölgeler hangisidir	4	13	26	87	0	0
10 Hareketlinin hız-zaman grafiğini çiziniz	1	3	26	87	3	10

Tablo 1 incelendiğinde en fazla doğru cevaplanan sorunun 24 doğru (%80) ile hareketlinin V bölgedeki durumu olmuştur. En çok yanlış yorumlanan sorular ise %87 oranlarıyla 9. ve 10. Sorular olmuştur. Tablomuzu genel olarak incelediğimizde adayların ilk üç soruyu ve 5. Soruyu yüzde ellinin üzerinde doğru yorumladıklarını görmekteyiz. Bu sorulara baktığımızda grafiğin yukarı yönlü eğri veya doğrusal olduğu durumlar karşımıza çıkmaktadır. Bu durum bize adayların eğri veya doğrusal çizim gördüklerinde hep artma olacağı yanlışlarına sahip olduklarını göstermektedir. İlk üç soruya benzer sadece yönü aşağıya doğru olan IV. bölge için çoğunlukla adayların azalan bir durumun olacağı yanlışları ön plana çıkmaktadır. Tablo 1 oluştururken, cevaplanmamış sorularda yanlış cevaplanmış olarak kabul edilmiştir. En çok boş bırakılan sorular 6. ve 7. Sorularda olmuştur. Bu sorulara baktığımızda genelde bu soruların bilgi gerektirdiğini görmekteyiz. Dolayısıyla bu soruların yanlış yapıma yüzdelerinin yüksek olmasının (%80 ve %83) sebebi bilgi eksikliğinden kaynaklanıyor kanaatindeyim. Adayların en çok yanlış yaptıkları sorulardan birisinin 10. Soru olan grafik çizme sorusunun olması, ortaöğretimde grafik oluşturma kazanımlarına gerekli önemin verilmediğini göstermektedir. 10. soruda, verilen konum-zaman grafiğine ait hız-zaman grafiğinin şekilsel olarak çizilmesi istenilmiştir. Bu esnada adalara “değer bulmanıza gerek yok sadece bölgelerdeki durumu şekilsel olarak gösterin” şeklinde açıklama yapılmış olup, yorum istenmesine rağmen sadece 1 adayın doğru gösterim yapması oldukça düşündürücüdür. Kısmen doğru sayılan durumlar örneğin grafik çizmede toplam beş bölge için yapılan çizimlerden bir tanesinin yanlış yapılması durumuna karşılık gelmektedir. Diğer soruların değerlendirmesinde ise örneğin birinci soru için, doğru cevap “düzgün değişen doğrusal hareket” olması gerekirken “hızlanan hareket” veya artan hareket denilmesi kısmen doğru sayılmıştır.

Fen bilgisi öğretmen adaylarının grafik yorumlama becerilerinin istenilen düzeyde olmadığı bir çok literatürdeki araştırmalarda da belirtilmiştir. Bowen ve Roth (2005) yaptıkları araştırmada, fen öğretmen adaylarının grafik ve veri yorumlamaları istendiğinde bunu yapamadıklarını göstermişlerdir. Beichner (1996) araştırmasında fizik öğrencilerinin kinematik grafiklerini yorumlamada yoğun güçlüklerle karşılaştıklarını belirtmiştir. Yayla ve Özsevgeç (2014), Çoştu ve Beler (2017), Beyazıt (2011), Aydın ve Tarakçı (2018) ve İnaç (2019) nın yaptığı çalışmalarda rastlamak mümkündür. Sonuç olarak bu bulgular ve elde edilen sonuçlar ışığında; genel analiz yaptığımızda üniversiteye gelmiş öğrencilerin grafik okuma ve yorumlama becerilerinde oldukça eksikliğin olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla, tüm bilimlerde olduğu gibi fen bilimlerinde de öğrencilere fen eğitiminin sevdirmesi, öğrenilmesi ve öğretilmesinde çok büyük öneme sahip olan deneylerin yaptırılması, deney verilerinin grafiğe dönüştürülmesi esnasında grafik çizme, okuma ve yorumlama becerilerinin geliştirilmesi için gerekli becerileri kazandırmak için aşağıdaki öneriler yapılabilir.

4. Öneriler.

- Orta öğretimde grafik ile ilgili kazanım etkinlikleri çoğaltılabilir
- Orta öğretimden gelen öğrencilerin grafik okuma ve yorumlama becerilerinin düşük olması grafik çizim becerilerinin gelişmediğinden kaynaklanabilir. Grafik çizme becerilerine dair etkinliklere daha fazla önem verilebilir.
- Grafik ile ilgili üniteler tekrar gözden geçirip gerekli düzenlemeler yapılabilir.
- Orta öğretimde grafik oluşturma ve yorumlama kazanımlarına daha fazla ağırlık verilebilir.

5. Kaynakça

Aydın, A. ve Tarakçı, F. (2018). Fen Bilimleri Öğretmen Adaylarının Grafik Okuma, Yorumlama ve Çizme Becerilerinin İncelenmesi, *Elementary Education Online*, 17(1): pp. 469-488.

Akdeniz, A.R., Çepni, S. ve Azar, A. (1998). Fizik Öğretmen Adaylarının Laboratuvar Kullanım Becerilerini Geliştirmek için Bir Yaklaşım. *III. Ulusal Fen Bilimleri Eğitimi Sempozyumu*. KTÜ. Trabzon. (118-125).



- Bayazıt, İ. (2011). Öğretmen adaylarının grafikler konusundaki bilgi düzeyleri. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(4), 1325-1346.
- Baker, D. R. ve Piburn, M. D.(1997), *Constructing Science In Middle and Secondary School Classrooms*, Allyn ve Bacon, Needham Heights, USA.
- Beasley, W. (1985). Improving Student Laboratory Performance: How Much Practice Makes Perfect?. *Science Education*, Sayı 69. (567-576).
- Beichner, R. J. (1996). The impact of video motion analysis on kinematics graph interpretation skills. *American Journal of Physics*, 64(10), 1272-1277.
- Bozkurt, O. ve Olgun, Ö. S. (2005).Fen ve teknoloji eğitiminde bilimsel süreç becerileri. M. Aydoğdu ve T. Kesercioğlu (Ed.), (s.58). Anı Yayıncılık. Ankara:
- Bowen, G. M. & Roth, W. M. (2005). Data and graph interpretation practices among preservice science teachers. *Journal of Research in Science Teaching*, 42(10), 1063-1088.
- Çepni, S., Akdeniz, A. R. ve Ayas, A. (1995). Fen Bilimlerinde Laboratuvarın Yeri ve Önemi (III): Ülkemizde Laboratuvar Kullanım ve Bazı Önerileri, *Çağdaş Eğitim Dergisi*, Ocak Sayısı, Ankara.
- Çilenti, K. (1985). *Fen Eğitimi Teknolojisi*, Ankara: Kadioğlu Matbaası.
- Coştu, F. (2017). *Fen bilgisi öğretmen adaylarının grafik çizme ve yorumlama düzeylerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Demirci, N. Ve Uyanık, F. (2009). Onuncu sınıf öğrencilerinin grafik anlama ve yorumlamaları ile kinematik başarıları arasındaki ilişki. *Necatibey Eğitim Fakültesi Elektronik Fen ve Matematik Eğitimi Dergisi*, 3(2), 22-51.
- Friel, S. N., Curcio, F. R., & Bright, G. W. (2001). Making sense of graphs: Critical factors influencing comprehension and instructional implications. *Journal for Research in Mathematics Education*, 32, 124-158.
- Gözen, Ş. (2001). *Matematik ve Öğretimi*, Evrim Yayınevi. İstanbul.
- Gültekin, C. (2014), ortaöğretim öğrencileri ile üniversite öğrencilerinin hal değişimi, çözümler ve çözünürlük konuları ile ilgili grafik çizme okuma ve yorumlama becerilerinin karşılaştırılması, Doktora tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- İnaç, H. (2019), Fen bilgisi öğretmen adaylarının çizgi grafiği okuma ve yorumlama becerileri, İnternational eger congress,1318-1327
- İnaç, H. (2019), Fen bilgisi öğretmen adaylarının çizgi grafiği oluşturma becerileri, İnternational eger congress,1311-1317
- Kwon, O. N. (2002). The effect of calculator based ranger activities on students' graphing ability. *School Science and Mathematics*, 102(2), 57-67.
- Leinhardt, G., Zaslavsky, O., & Stein, M. K. (1990). Functions, graphs, and graphing: *Tasks, learning, and teaching*. *Review of Educational Research*, 60(1), 1-64.
- Tekay, T. Ve Doğan, M., (2015), İlköğretim 7. sınıf Öğrencilerinin Doğrusal Denklemlerin Grafikleri İle İlgili Soruları Çözme Becerilerinin Değerlendirilmesi, *MATDER matematik eğitimi dergisi*, 2(1).
- Temiz, B. K. ve Tan, M. (2009). Grafik çizme becerilerinin kontrol listesi ile ölçülmesi. S.Ü. , *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*, 27, 71-83.
- Temiz, B. K. ve Tan, M. (2009). Lise 1. sınıf öğrencilerinin grafik yorumlama becerileri. S.Ü., *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*, 28, 31-43.
- Tobin, K. (1986). Student Task Involvement and Achievement in Process-Oriented Science Activities. *Science Education*, Cilt 1. Sayı 70. (61-72)
- Yayla, G. ve Özsevgeç,T. (2014), Ortaokul Öğrencilerinin Grafik Becerilerinin İncelenmesi: Çizgi Grafikleri Oluşturma ve Yorumlama, *K. Ü. Kastamonu Eğitim Dergisi*, 23 (3), 1381-1400.
- Yavuz, İ ve Kepçeoğlu, İ. (2010), Öğrencilerin fonksiyonlarda işlemler konusuna grafikler üzerinden yaklaşımlarının incelenmesi, *Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 20.



QUANTUM CHEMICAL STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE

Hatice Vural

Amasya University, Faculty of Technology, Electrical and Electronics Engineering

hatice.vural@amasya.edu.tr

Abstract

The molecular modeling of 2-amino-isonicotinamide was carried out using B3LYP and B3PW91 levels of Density Functional Theory (DFT). The optimized structures and vibrational frequencies were investigated by using the DFT method B3LYP and B3PW91 levels with the 6-311 + G(d,p) basis set. The calculated vibrational frequencies were compared with the corresponding experimental data. The vibrational wavenumbers obtained by the two different methods are in well agreement with that from FT-IR. Nonlinear optical (NLO) properties of the title molecule were performed by using DFT (B3LYP and B3PW91) method with the 6-311 + G(d,p) basis set. NLO analysis shows that 2-amino-isonicotinamide can be used as the development of effective NLO materials.

Keywords: *2-amino-isonicotinamide, DFT, NLO*

1. Introduction

Pyridine and its derivatives are used extensively as intermediates in insecticides, bactericides, and herbicides (Budde, 2004). They show many pharmacological properties like antimicrobial (Bhatt et al., 2001), antifungal (Patric and Kinsmar, 1996, Hishmat et al., 1990) and antitubercular (Doshi et al., 1999). The treatment of pyridinecarboxamides towards biologically relevant d-block metals has been widely studied due to its ability to mimic various active sites of metalloproteins (Allen, 2002). Picolinamides possesses biological activity. The multifunctional ligands containing N and O-donors such as picolinamides have attracted much attention due to their various coordination modes (Dakovic et al., 2012).

In the past few decades, organic nonlinear materials have been discovered with the aid of experimental techniques and computational molecular engineering approaches. Nonlinear optical (NLO) materials are of great interest due to their potential applications in the field of optoelectronic (Gümüş et al., 2014). Density Functional Theory (DFT) computations have made a significant contribution to the understanding of the hyperpolarizability underlying the molecular NLO processes (Prasad and Williams, 1991; Meyers et al., 1994). In spite of its importance, mentioned above, there is no any quantum chemical calculation on 2-amino-isonicotinamide acid has been published yet. Therefore, the present paper aims to give a complete description of the molecular structure, molecular vibrations, and NLO features of 2-amino-isonicotinamide. The optimized geometry has been calculated by means of the DFT method B3LYP and B3PW91 levels with the 6-311+G (d,p) basis set. Vibrational frequencies have been calculated using the B3LYP and B3PW91 methods. The nonlinear optical (NLO) properties have been investigated by theoretical calculations. The first hyperpolarizability value has been computed for 2-amino-isonicotinamide using the two different DFT methods.

2. Theoretical Method

DFT calculations were performed using GAUSSIAN 09W program packages (Frisch et al., 2009). The output files were visualized by means of Gauss View 5.0 molecular visualization program (Dennington, 2009). The optimized structures of 2-amino-isonicotinamide were carried out using DFT (B3LYP and B3PW91) method with the 6-311+G (d,p) basis set (Lee et al., 1988, Perdew et al., 1996). The vibrational wavenumbers of the title molecule were computed using the two methods. The B3LYP and B3PW91 hybrid functionals with 6-311+G (d,p) basis set were also used to calculate the first hyperpolarizability.

3. Results and Discussion

3.1. Geometry optimization

The optimized geometries were performed by the B3LYP and B3PW91 methods with the 6-311+G (d,p) basis set (Fig. 1). The comparative optimized structural parameters of 2-amino-isonicotinamide are listed in Table 1.

The C-C aromatic bond distances of the molecule have been found to have longer values in case of B3LYP calculation with respect to those of B3PW9 level. The DFT method with hybrid density functional B3LYP predicts the C-C and C-N bond lengths in good agreement with experimentally values than B3PW9. The C3-C6 bond length has been computed maximum among the C-C bond lengths because the substitution of electron donating carboxamide group increases the electron density C-C bonds. The C6=O1 bond length has been calculated at 1.218 Å for B3LYP and 1.216 Å for B3PW91 levels. Comparing the results obtained from the two levels of the DFT, optimized bond lengths, and angle values are in good agreement with the literature (Bryndal et al., 2014).



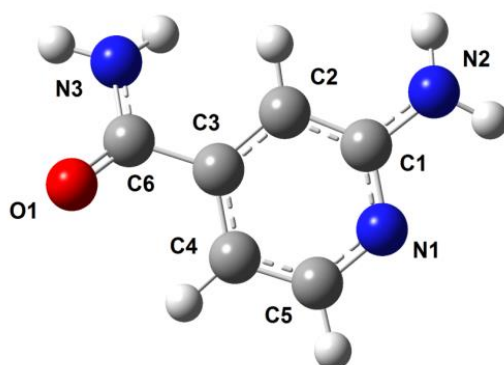


Figure 1: The optimized (with B3LYP/6-311 +G (d, p) level) geometric structure of 2-amino-isonicotinamide

Table 1: Structural parameters for the molecule obtained with different theoretical methods.

	B3LYP	B3PW91
Bond Lengths(Å)		
N1—C1	1.337	1.335
N1—C5	1.337	1.334
C1—C2	1.409	1.407
C2—C3	1.389	1.387
C3—C4	1.399	1.397
C4—C5	1.387	1.386
C3—C6	1.507	1.503
C6—O1	1.218	1.216
C1—N2	1.380	1.375
C6—N3	1.371	1.366
Angles(°)		
C3—C6—O1	121.772	121.771
C3—C6—N3	115.972	115.764
N1—C1—N2	116.358	116.276

3.2. IR Assignment

Harmonic vibrational frequencies of the title compound have been calculated by using the B3LYP and B3PW91 with 6-311+G (d,p) basis set. The calculated frequencies were scaled with 0.96 for B3LYP and 0.95 for B3PW91 (Merrich et al., 2007, Sundaraganesan et al., 2005). The experimental (Akalın et al., 2005) and calculated vibration frequencies are compared in Table 2. The simulated IR spectra are displayed in Fig. 2.

The aromatic compounds show the presence of C–H stretching vibration in the region 3100–3000 cm^{-1} , which is the characteristic region for the ready identification of $\nu(\text{CH})$ vibrations (Socrates, 2001). The band observed at 3076 cm^{-1} , which can be attributed to $\nu(\text{CH})$ vibrations of the pyridine ring, is calculated at 3087 cm^{-1} for B3LYP and 3064 cm^{-1} for B3PW91 level.

Most carbonyl complexes have a very intense and narrow peak in the range of 1800-1600 cm^{-1} (Varsanyi, 1969; Socrates, 2001). The appeared band of isonicotinamide at 1667 cm^{-1} is assigned to $\nu(\text{C}=\text{O})$ vibration. The $\nu(\text{C}=\text{O})$ vibration is calculated at 1682 cm^{-1} for B3LYP and 1687 cm^{-1} for B3PW91 level.

The experimental (NH_2) stretching mode for isonicotinamide is observed at 3370-3186 cm^{-1} . Those peaks are computed at 3562-3440 cm^{-1} for B3LYP and 3547-3424 cm^{-1} for B3PW91 level. The calculated $\nu(\text{NH}_2)$ vibrations are slightly larger than experimental value.



The in-plane C–H bending vibration of isonicotinamide is observed at 1596 cm^{-1} experimentally and calculated at 1582 cm^{-1} for DFT/B3LYP and 1577 cm^{-1} for DFT/B3PW91. The out-of-plane C–H bending vibration of isonicotinamide appears at 775 cm^{-1} . The out-of-plane C–H bending mode for 2-amino-isonicotinamide is computed at 750 cm^{-1} for B3LYP and 745 cm^{-1} for B3PW91 level. It can be said that DFT-calculated frequencies are in good agreement than experimental values. The experimental ring breathing mode for isonicotinamide is observed at 994 cm^{-1} . The ring breathing mode of 2-amino-isonicotinamide is calculated at 966 cm^{-1} for B3LYP and 956 cm^{-1} for B3PW91 level.

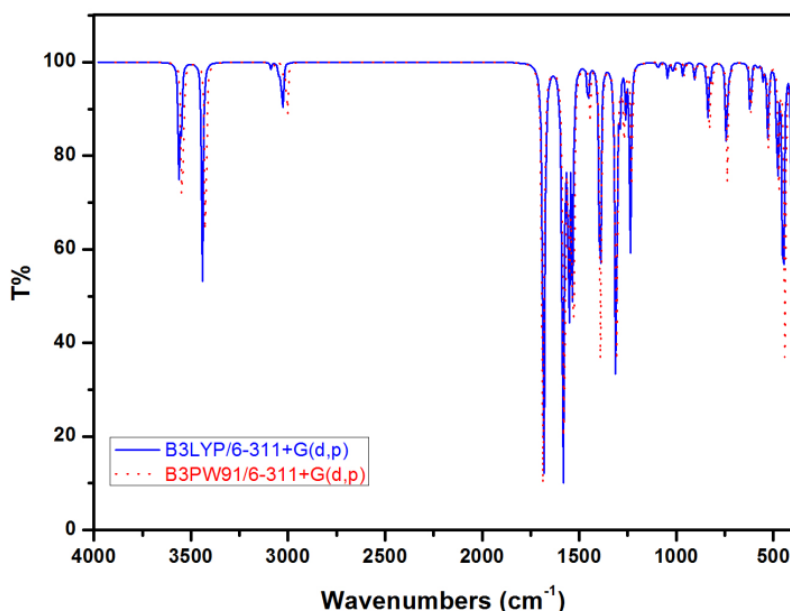


Figure 2: Calculated IR spectrum of the title complex.

Table 2: Comparison of the observed and calculated vibrational frequencies of 2-amino-isonicotinamide

	Exp.*	B3LYP	B3PW91
$\nu_a(\text{NH}_2)$	3370	3562	3547
$\nu_a(\text{NH}_2)$		3550	3538
$\nu_s(\text{NH}_2)$	3186	3440	3424
$\nu_s(\text{NH}_2)$		3439	3424
$\nu(\text{CH})$	3076	3087	3064
$\nu(\text{CH})$	3041	3030	3021
$\nu(\text{CO})$	1667	1682	1687
$\beta(\text{Ring})+\nu(\text{Ring})$	1596	1582	1577
$\nu(\text{CC})+\beta(\text{C-CO})$	1395	1310	1309
Ring breathing (py)	994	966	956
γ Ring	775	750	745

s : symmetric, as : asymmetric, py : pyridine, ν : stretching, β : in-plane bending, γ : out-of-plane bending.

3.3. Nonlinear optical (NLO) effects

First-order hyperpolarizability ($\langle\beta\rangle$) is calculated for 2-amino-isonicotinamide using the B3LYP and B3PW91 levels. The calculated values are converted into electrostatic units (esu) (β : 1 a.u.= $8.639 \cdot 10^{-33}$ esu) and tabulated in Table 3.

Urea is one of the prototypical molecules used in the study of the NLO properties of molecular systems. In this work, urea was chosen as a reference molecule; because there were not experimental values about 2-amino-isonicotinamide in the literature. From



Table 3, the first hyperpolarizability ($\langle\beta\rangle$) is equal to 255.1×10^{-32} esu for B3LYP and 241.7×10^{-32} esu for B3PW91 level. The values of $\langle\beta\rangle$ of the molecule are approximately 7 times magnitude than that of urea [$\langle\beta\rangle = 0.3728 \times 10^{-30}$ esu] (Adant et al., 2004). This result shows that 2-amino-isonicotinamide is a good candidate for NLO material.

Table 3: The first hyperpolarizability ($\langle\beta\rangle$) of 2-amino-isonicotinamide

Property	B3LYP	B3PW91
β_x	-220.75×10^{-32} esu	184.90×10^{-32} esu
β_y	92.61×10^{-32} esu	-140.57×10^{-32} esu
β_z	87.97×10^{-32} esu	-67.04×10^{-32} esu
$\langle\beta\rangle$	255.1×10^{-32} esu	241.7×10^{-32} esu

4. Conclusions

In this study, the geometry optimization and vibrational frequencies of 2-amino-isonicotinamide have been evaluated by using the DFT (B3LYP and B3PW91) method with 6-311+ G (d, p) basis set. The molecular structural parameters like bond lengths and bond angles obtained by DFT method are in well agreement with experimental data. The calculated infrared intensities of the molecule have been compared with the obtained by FT-IR. The calculated frequencies are slightly different than experimental ones. Hyperpolarizability which is a measure of nonlinearity was calculated. The value of the first hyperpolarizability of the molecule is much greater than these of urea. It is shown that the molecule can be used as an NLO material.

5. References

- Adant, C., Dupuis, M., Bredas, J.L.(2004). Ab initio study of the nonlinear optical properties of urea: Electron correlation and dispersion effects. *Int. J. Quant. Chem.*, 56, 497-507.
- Allen, H.F. (2002). *Acta Crystallogr.*, B58, 380-388.
- Akalin, E., Yilmaz, A., Akyuz, S. (2005). Vibrational analysis of isonicotinamide. *J. Mol. Struct.*, 744-747, 881-886.
- Bhatt, A.H., Parekh, M.H., Parikh, K.A. Parikh, A.R.(2001). Synthesis of pyrazolines and cyanopyridines as potential antimicrobial agents. *J. Ind. Chem Soc.*, 40, 57-61.
- Bryndal, I., Ledoux-Rak, I., Lis, T., Ratajczak, H. (2014). Search for molecular crystals with NLO properties:5-Sulfosalicylic acid with nicotinamide and isonicotinamide. *J. Mol. Struct.*, 1068, 77-83.
- Budde, W. L. (2004). *Mass Spectrometer News* 1, 23.
- Dakovic, M., Vinkovic, M., Roca, S., Popovic, Z., Vickovic, I., Vikić-Topić, D., Lukac, J., Dakovic, N., Kusic, Z. (2012). *J. Coord. Chem.*, 65(6), 1017-1032.
- Dennington R. (2009). GaussianView Version 5, Roy, Todd Keith and John Millam, *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS.
- Doshi, R., Kagthara P., Parekh, H. (1999). Synthesis and biological evaluation of some novel isoxazoles and cyanopyridines, a new class of potential anti-tubercular agents. *Ind. J. Chem.*, 38, 348-352.
- Frisch M.J. et al. (2009).Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Gümüş, H. P., Tamer, Ö., Avcı, D., Atalay, Y. (2014). Effects of donor-acceptor groups on the structural and electronic properties of 4-(methoxymethyl)-6-methyl-5-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *Spectrochim. Acta A*, 132, 183-190.
- Hishmat, O. H., Galil, F.M.A., Farrag, D.S. (1990). Synthesis and antimicrobial activity of new benzofuranylpyridine derivatives. *Pharmazie*, 45, 793-795.
- Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*37, 785-789.
- Merrick, J.P., Moran, D., Radom, L.(2007). An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors. *J. Phys. Chem. A*, 111, 11683-11700.
- Meyers, F., Marder, S.R., Pierce, B.M.,Bredas, J.L. (1994). **Electric Field Modulated Nonlinear Optical Properties of Donor-Acceptor Polyenes: Sum-Over-States Investigation of the Relationship between Molecular Polarizabilities (.alpha., .beta., and .gamma.) and Bond Length Alternation.** *J. Am. Ceram. Soc.*, 116, 10703-10714.
- Patrick, G. L., Kinsmar, O.S.(1996). Synthesis and antifungal activity of novel aza-d--homosteroids, hydroisoquinolines, pyridines and dihydropyridines. *J.Med. Chem.*, 31, 615-624.



Perdew, J.P., Burke, K., Wang, Y.(1996). Phys. Rev. B 54, 16533-16539.

Prasad, P.N., Williams, D.J.,(1991). Introduction to Nonlinear Optical Effect in Molecules and Polymers, New York, Wiley.

Sundaraganesan, N., Ilakiamani, S., Saleem, H., Wojciechowski, P.M., Michalska, D.(2005). FT-Raman and FT-IR spectra, vibrational assignments and density functional studies of 5-bromo-2-nitropyridine. Spectrochim. Acta A, 61, 2995-3001.

Socrates G. (2001). Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies, third ed. , New York, Wiley

Varsanyi, G. (1969). Vibrational Spectra of Benzene Derivatives, New York, Academic Press.

NOTE: This study was supported by Amasya University Institute of Sciences as BAP project (FMB-BAP 19-0411).



MOLECULAR DOCKING AND DFT STUDIES OF 2-AMINO-ISONICOTINAMIDE

Hatice Vural

Amasya University, Faculty of Technology, Electrical and Electronics Engineering

hatice.vural@amasya.edu.tr

Abstract

B3LYP and B3PW91 level of time dependent-density functional theory (TD-DFT) with 6-311+G(d, p) basis set have been used to determine the highest occupied molecular orbital (HOMO) – the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energies, absorption wavelengths, and electronic properties (total energy, dipole moment) of 2-amino-isonicotinamide. The hardness, softness and electronegativity have been evaluated using the DFT (B3LYP and B3PW91) method with the 6-311+G(d,p) basis set. The DNA interaction of 2-amino-isonicotinamide has been analyzed by [molecular docking simulations](#). The binding energy of 2-amino-isonicotinamide have been calculated. Out of twenty docked confirmations obtained for the molecule, one which has lowest binding energy was selected.

Keywords: 2-amino-isonicotinamide, DFT, Molecular Docking

1. Introduction

Pyridine and its derivatives are used extensively as intermediates in insecticides, bactericides, and herbicides (Budde, 2004). They show many pharmacological properties like antimicrobial (Bhatt et al., 2001), antifungal (Patric and Kinsmar, 1996, Hishmat et al., 1990) and antitubercular (Doshi et al., 1999). The treatment of pyridinecarboxamides towards biologically relevant d-block metals has been widely studied due to its ability to mimic various active sites of metalloproteins (Allen, 2002). Picolinamides possesses biological activity. The multifunctional ligands containing N and O-donors such as picolinamides have attracted much attention due to their various coordination modes (Dakovic et al., 2012).

Electronic structure methods (HF, DFT) have been increasingly used by spectroscopies for modeling molecular properties that include stability structure and vibrational frequencies (Vural, 2015). During the past decade, DFT has been extensively used in theoretical modeling. The advancement of ever better exchange-correlation functional has made it possible to calculate a large number of molecular properties with accuracies comparable to those of traditional correlated ab initio methods.

To the best of our knowledge, neither quantum chemical calculation nor the experimental studies of 2-amino-isonicotinamide have been reported, as yet. Therefore, the present paper aims to give a complete description of the energy of HOMO and LUMO levels and the HOMO-LUMO energy gap, hardness, softness, and electronegativity of 2-amino-isonicotinamide. The electronic excitation energy and absorption wavelengths of 2-amino-isonicotinamide have been calculated by using the B3LYP and B3PW91 methods with the 6-311+G (d, p) basis set. The effect of the solvent has been simulated using the integral equation formalism-polarized continuum model (IEF-PCM). The second part of study has been devoted to non-covalent interactions between 2-amino-isonicotinamide and the B-DNA. The investigation has been carried out by using molecular docking method (Autodock 4 programme). The binding energy has been calculated for the molecule.

2. Theoretical Method

DFT calculations were performed using GAUSSIAN 09W program packages (Frisch et al., 2009). The output files were visualized by means of Gauss View 5.0 molecular visualization program (Dennington, 2009). The electronic excitation energy and absorption wavelengths of 2-amino-isonicotinamide were calculated by using DFT (B3LYP and B3PW91) method with the 6-311+G (d,p) basis set (Lee et al., 1988, Perdew et al., 1996). The B3LYP and B3PW91 hybrid functionals with 6-311+G (d,p) basis set were also used to calculate the chemical hardness, softness and electronegativity. Molecular docking study was performed using AutoDock4 program (Morris et al., 2009). The crystal structure of DNA was obtained from the Protein Data Bank (PDB ID:1z8v). The PDB format of 2-amino-isonicotinamide was obtained using GAUSSIAN 09W program packages. Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) was used for docking studies. The binding sites were centered on the DNA and 2-amino-isonicotinamide, and grid box was created with 50x50x70 points and a 0.375 Å grid spacing.

3. Results and Discussion

3.1. Electronic Properties

The optimized geometries were performed by the B3LYP and B3PW91 methods with the 6-311+G (d,p) basis set (Fig. 1). For to understand electron transitions between the energy levels, the first 20 singlet→singlet spin allowed excited states are considered and the theoretical electronic excitation energies, transition wavelengths (λ), oscillator strengths have been computed using the TD-DFT method. The solvent (DMSO) effect was computed by using TD-DFT (B3LYP and B3PW91) method and IEF-PCM model employing 6-311+G (d,p) basis. The UV-visible spectral data of 2-amino-isonicotinamide in the gas phase is collected in Table 1, by using the Swizard program (Gorelsky, 2010).



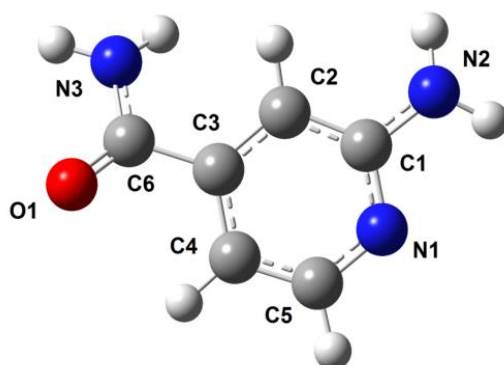


Figure 2: The optimized (with B3LYP/6-311 +G (d, p) level) geometric structure of 2-amino-isonicotinamide

The calculated absorption bands are found to be equal to each other within gas phase and DMSO solvent. It can be said that the use of solvents does not change the results. According to TD-DFT calculations (Table 1), the longest absorption bands correspond to the electronic transition from the HOMO→LUMO (97%). This band is predicted as $\pi\rightarrow\pi^*$ transitions. For the title molecule, the highest absorption band is calculated as 314 nm with an oscillator strength of $f = 0.0672$ for B3LYP level in the gas phase. The corresponding absorption band is calculated at 311 nm using B3PW91 functional. It is seen that the electronic transition wavelengths obtained using B3LYP functional are higher than the calculations of B3PW91 functional.

Table 1: Calculated electronic transitions for the molecule with the TD-DFT method

	TD-DFT		
	λ (nm)	osc. strength	major contributions
B3LYP	314	0.0672	HOMO→LUMO(+97%)
	232	0.1520	HOMO→LUMO+1(+87%)
	206	0.4186	HOMO-4→LUMO(+74%)
	194	0.0973	HOMO-2→LUMO+1(+50%)
B3PW91	311	0.0677	HOMO→LUMO(+97%)
	229	0.1621	HOMO→LUMO+1(+87%)
	203	0.4132	HOMO-4→LUMO(+78%)
	192	0.1011	HOMO→LUMO+4(+65%)

The HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) and the LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) are called frontier molecular orbitals (FMOs). Figure 2 displays the frontier molecular orbitals (FMOs) and energies for 2-amino-isonicotinamide. The energy gap between FMOs is a critical parameter in determining chemical reactivity of the molecule such as hardness, softness, chemical potential and electronegativity (Table 2). The ionization potential (IP) and electron affinity (EA) are given by $IP = -E_{HOMO}$ and $EA = -E_{LUMO}$. The ionization potential (IP) and electron affinity (EA) of the compound are calculated by DFT/B3LYP method are 6.38 eV and 1.83 eV, respectively. The chemical hardness (η) and softness (s) are formalized to $(IP-EA)/2$ and $1/2\eta$, respectively. The η value is calculated at 2.275 eV for B3LYP level and 2.95 eV for B3PW91 level. The s value is computed at 0.22 eV for B3LYP and B3PW91 levels. The HOMO and LUMO energy gap is found at 4.55 eV for B3LYP level and 4.59 eV for B3PW91 level. Hard materials have a large energy gap and soft materials have a small energy gap. The small energy gap between FMOs explains that charge transfer occurs within 2-amino-isonicotinamide.



Table 2: The frontier molecular orbital energies and related properties obtained by the two different DFT methods.

Parameters (eV)	B3LYP	B3PW91
E_{HOMO}	-6.38	-6.41
E_{LUMO}	-1.83	-1.82
$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$	4.55	4.59
Ionization potential [$I = -E_{\text{HOMO}}$]	6.38	6.41
Electron affinity [$A = -E_{\text{LUMO}}$]	1.83	1.82
Electronegativity [$\chi = (I+A)/2$]	4.105	4.115
Chemical hardness [$\eta = (I-A)/2$]	2.275	2.295
Softness [$s = 1/2\eta$]	0.22	0.22

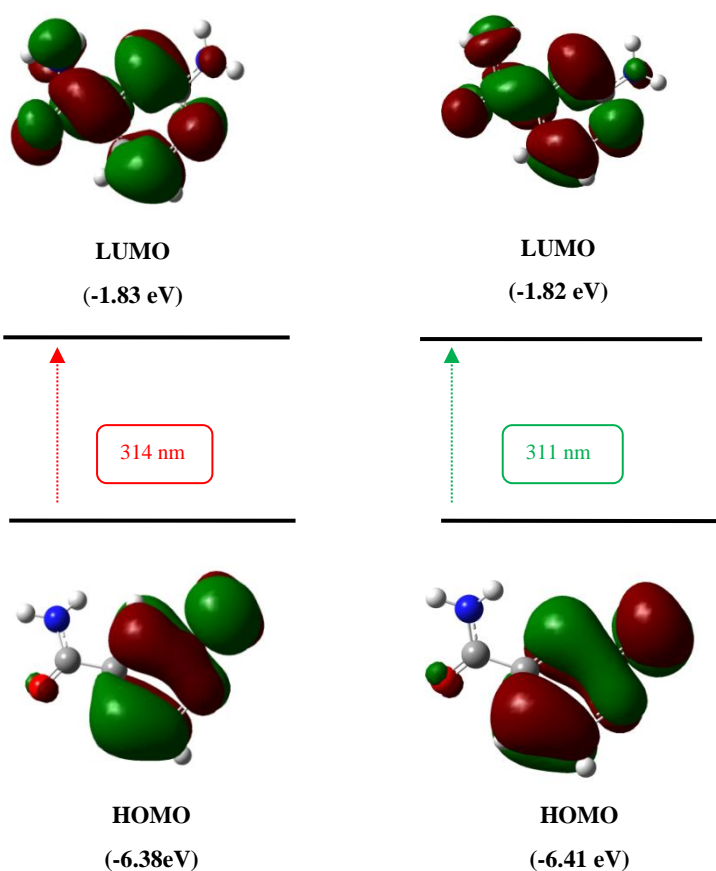


Figure 2: The FMOs of the molecule by using the B3LYP and B3PW91 levels and the selected electronic transitions in the gas phase.

3.2. Molecular Docking

The DNA interaction of 2-amino-isonicotinamide has been analyzed molecular docking simulations using AutoDockTools graphical user interface (Morris et al., 2009). AutoDock4 program was used to generate the binding energies of the molecule. Out of thirty docked confirmations obtained for the complex, one which has lowest binding energy was selected.

In order to understand comprehensively the docking results, the energy minimized docked pose of 2-amino-isonicotinamide is presented in Fig. 3, and the binding free energy is tabulated in Table 3. The binding free energy of 2-amino-isonicotinamide has been calculated as -5.33 Kcal/mol.



Table 3: DNA docking results of 2-amino-isonicotinamide

	Binding free energy($\Delta G_{\text{binding}}^*$) (Kkal/mol)	vdW_hb_desolv energy ($\Delta G_{\text{vdW+hb+desolv}}$) (Kkal/mol)	Electrostatic energy (ΔG_{elec}) (Kkal/mol)	Total internal energy (ΔG_{total}) (Kkal/mol)	Torsional free energy (ΔG_{tor}) (Kkal/mol)	Unbound system's energy (ΔG_{unb}) (Kkal/mol)
Complex	-5.33	-5.82	-0.1	0.05	0.6	0.05

$$^a \Delta G_{\text{binding}} = \Delta G_{\text{vdw+hb+desolv}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{total}} + \Delta G_{\text{tor}} - \Delta G_{\text{unb}}$$

The Van der Waals desolvation energy relates to the formation of hydrogen bonds between the synthesized complex and the DNA. The docking result of 2-amino-isonicotinamide revealed that the amine group atoms of the complex linked by the hydrogen bonds involving the carbonyl oxygen atoms of T-8 and T27 (Table 4). In addition, the hydrogen bonding is through the N3 atom of A-5 with carbonyl O atom of 2-amino-isonicotinamide (Fig. 4). The calculated result demonstrates good binding affinity between 2-amino-isonicotinamide and DNA.

Table 4: The docking results for 2-amino-isonicotinamide

Acceptor	Donor	Distances(Å)
H(A26)	O(complex)	2.007
H(complex)	T8(O)	1.863
H(complex)	T27(O)	1.944

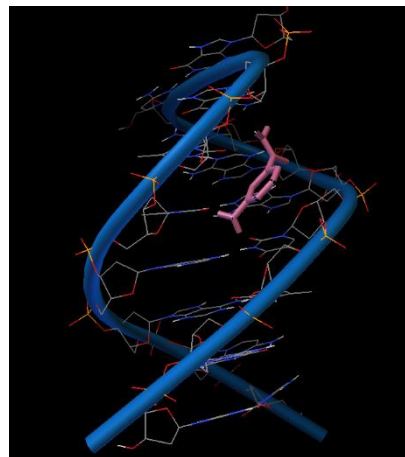


Figure 3: Lowest energy docked pose of 2-amino-isonicotinamide with B-DNA.



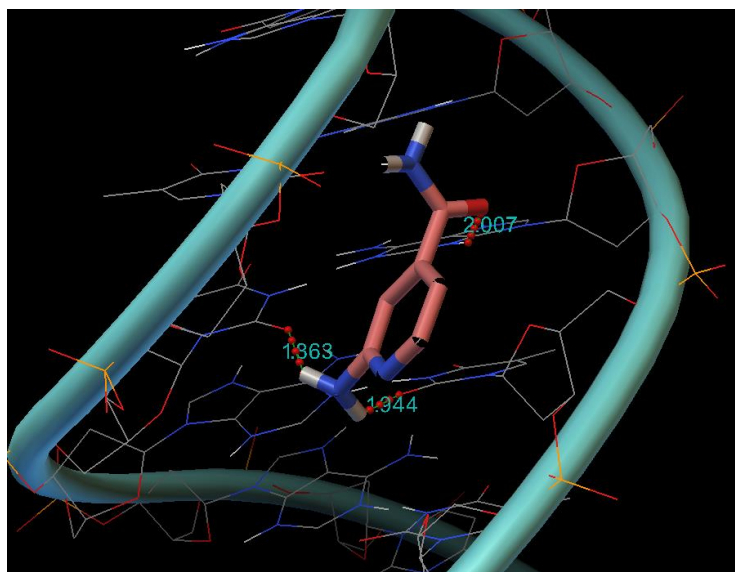


Figure 4: Hydrogen bond interaction of 2-amino-isonicotinamide with B-DNA.

4. Conclusions

In this study, the energy of HOMO and LUMO levels and the HOMO-LUMO energy gap, absorption wavelengths, and electronic properties of 2-amino-isonicotinamide have been evaluated by using the DFT (B3LYP and B3PW91) method with 6-311 + G (d, p) basis set. In analysis of TD-DFT/IEF-PCM results, the longest absorption bands correspond to the electronic transition from the HOMO→LUMO (97%). The relatively low energy gap between FMOs proves that the charge transfer occurs in 2-amino-isonicotinamide. The molecular docking studies indicated that 2-amino-isonicotinamide interact with the DNA major groove. The binding free energy of 2-amino-isonicotinamide-DNA docked structure is calculated as -5.33 Kcal/mol. The calculated result demonstrates good binding affinity between 2-amino-isonicotinamide and DNA.

5. References

- Allen, H.F. (2002). *Acta Crystallogr.*, B58, 380-388.
- Bhatt, A.H., Parekh, M.H., Parikh, K.A. Parikh, A.R.(2001). Synthesis of pyrazolines and cyanopyridines as potential antimicrobial agents. *J. Ind. Chem Soc.*, 40, 57-61.
- Budde, W. L. (2004). *Mass Spectrometer News* 1, 23.
- Dakovic, M., Vinkovic, M., Roca, S., Popovic, Z., Vickovic, I., Vikić-Topić, D., Lukac, J., Dakovic, N., Kusic, Z. (2012). *J. Coord. Chem.*, 65(6), 1017-1032.
- Dennington R. (2009). *GaussView Version 5*, Roy, Todd Keith and John Millam, *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS.
- Doshi, R., Kagthara P., Parekh, H. (1999). Synthesis and biological evaluation of some novel isoxazoles and cyanopyridines, a new class of potential anti-tubercular agents. *Ind. J. Chem.*, 38, 348–352.
- Frisch M.J. et al. (2009). *Gaussian 09*, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Gorelsky S. I. (2010). *SWizard Program Revision 4.5* University of Ottawa, Ottawa, Canada, <http://www.sg.chem.net/> (2010).
- Hishmat, O. H., Galil, F.M.A., Farrag, D.S. (1990). Synthesis and antimicrobial activity of new benzofuranypyridine derivatives. *Pharmazie*, 45, 793–795.
- Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* 37, 785-789.
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 16, 2785–2791.
- Patrick, G. L., Kinsmar, O.S.(1996). Synthesis and antifungal activity of novel aza-d--homosteroids, hydroisoquinolines, pyridines and dihydropyridines. *J. Med. Chem.*, 31, 615–624.
- Perdew, J.P., Burke, K., Wang, Y.(1996). *Phys. Rev. B* 54, 16533-16539.
- Vural, H. (2015). Computational studies on structure and spectroscopic properties of 4-(Boc-amino) pyridine. *J. Mol. Struct.* 1102, 261-266.



NOTE: This study was supported by Amasya University Institute of Sciences as BAP project (FMB-BAP 19-0411).



SIĞIR KOLOSTRUMU, İMMUNGLOBULİN G VE TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANIMI

İnci Söğütü¹, Handan Mert², Nihat Mert³

¹ Tarım ve Orman Bakanlığı/Gıda İşletmeleri ve Kodeks Dairesi/ Ankara/Türkiye

incidoganbiyo@hotmail.com

^{2,3} Van 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD Van/ Türkiye

hg8803@hotmail.com

mertnihat@hotmail.com

Özet

Kolostrum, doğum sonrasında memeliler tarafından meme bezlerinde üretilen ve doğum öncesine kadar meme bezlerinde saklanan; doğumu takiben ilk 24-36 saat içerisinde salgılanan, renk ve sıvı bakımından normal süttten farklı limon sarısı renginde bir maddedir. Kolostrum immunoglobulinler, laktoferrin, prolince zengin polipeptid, sitokinler, vitaminler, mineraller ve büyüme faktörleri içerir ve normal süte göre protein içeriği daha yüksektir. Sığır kolostrumunda yer alan IgG, IgM ve IgA değerlerinin normal süttten 100 kat daha fazla olduğu rapor edilmektedir. Sığır kolostrumları, insan bağışıklık sisteminin tüm potansiyel enfeksiyonlarla savaşmasına yardımcı olabilecek önemli bir laktoferrin ve immünoglobulin kaynağıdır. Sığır kolostrumu IgG, IgA ve IgM çeşitlerini içermektedir. Sığırdaki IgG, toplam Ig lerin % 80'ini oluşturur. Bazı çalışmalar, immunoglobulin bakımından zengin olan immün süt preparatlarının rotavirüs (ishal), Escherichia coli (ishal), Candida albicans (kandidiyazis), Clostridium difficile (kolit, ateş), Shigella flexneri (shigellosis) 'e karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Streptococcus mutans (diş çürüğü), Cryptosporidium parvum (ishal) ve Helicobacter pylori (peptik ülser), vb. ve bunlardan kaynaklanan insan ve hayvan hastalıklarını önleyebilir. IgG'nin, Fc bölgesinde ağır halka yapısındaki farklılıktan dolayı IgG1 ve IgG2 şeklinde 2 alt sınıfı bulunur. IgG sistemik bağışıklığı artırır, IgG1 çok çeşitli bakteriyel toksinlere karşı koruma sağlar. Sığır kolostrumunun diyet takviyesi olarak kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Araştırmalar, kolostrumun, gücü ve dayanıklılığı arttırmaya, yağsız kas kütlesi oluşturmaya, vücut yağını yakmaya, bağışıklık fonksiyonunu arttırmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Kolostrum takviyeleri romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynayabilir. EFSA(Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi)' ya kolostrum içeren takviye edici gıdalarla ve diğer gıdalarda kullanımı ile ilgili sağlık beyanı değerlendirmesi yapılmamıştır. Takviye edici gıda olarak birçok ülkede kullanımı mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Sığır kolostrumu, takviye edici gıdalar, İmmunoglobulinler, IgG

1. Giriş

Kolostrum, doğum sonrasında memeliler tarafından meme bezlerinde üretilen ve doğum öncesine kadar meme bezlerinde saklanan; doğum itibarıyla ilk 24-36 saat içerisinde salgılanan, renk ve sıvı bakımından normal süttten farklı limon sarısı renginde bir maddedir. **Kolostrum** vasıtasıyla, anneden yeni doğana aktarılan immunoglobulinlerin ve diğer faktörlerin transferi sağlanmaktadır ve bu sayede enterik patojenlere karşı yenidoğanın pasif korumasının sağlandığı 1950'den beri bilinmektedir (British Journal of Nutrition, 2000). Kolostrumun toz, tablet, kapsül ve sıvı formlarda takviye edici gıda olarak ABD, Kanada, Japonya ve Avrupa Birliği ülkelerinde piyasalarda bulunmaktadır. (Visseren ve Erkelens, 1999; Danesch ve ark, 1999; Strachan ve ark, 1999).

2. Kolostrumda bulunan immunoglobulinler ve immunglobulin G:

Sığır kolostrumları, insan bağışıklık sisteminin tüm potansiyel enfeksiyonlarla savaşmasına yardımcı olabilecek önemli bir laktoferrin ve immünoglobulin kaynağıdır. Sığır kolostrumu IgG, IgA ve IgM çeşitlerini içermektedir. Sığır sütü, immünomodülatör ve antimikrobiyal özelliklere sahip birçok bileşen içerir. Sığırdaki IgG, toplam Ig lerin % 80'ini oluşturur. IgG, glikoprotein yapıdadır. İnsanda plasentadan geçen tek immunoglobulindir. Sığır immünoglobulinleri (özellikle) IgG olmak üzere 1970'lerden bu yana insanlarda bağışıklık ve enfeksiyon üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle incelenmiştir. Sığır IgG yalnızca çok çeşitli patojenik bakteri ve virüslere (Ebina ve diğerleri ,1983) değil aynı zamanda birçok alerjene de bağlanabilir (Collins, 1991). Ek olarak, süt veya kolostrumdaki immünoglobulinlerin özgülüğü, sütlerini veya kolostrumlarını toplamadan önce inekleri aşılayarak artırılabilir. Aşılama sonrası, aşıda bulunan patojeni tanıyan IgG1 için hiperimmün kolostrum kuvvetle zenginleştirilmiştir. Gerçekten de, gastrointestinal enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için oral sığır immünoglobulinlerinin kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar, rotavirüs spesifik immünoglobulinleri içeren hiperimmün kolostrumun kullanımına odaklanmıştır (Ebina ve diğerleri , 1983; Davidson, 1989). Bunlar bebeklerde ve çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun tedavisi ve profilaksisinde kullanılmış ve birkaç çalışmada iyi etki göstermiştir. Bu erken çalışmalardan bu yana, etki mekanizmalarını ve insan sağlığına uygulanabilirliğini belirlemek için farklı in vitro sistemler, hayvan modelleri ve insan çalışmaları kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır. İnsanların aksine inek sütünde IgG, özellikle kolostrumda bulunan ana izotiptir, bunu IgA ve IgM izler. İneklerde bilinen 2 alt IgG sınıfı vardır: IgG1 ve IgG2. IgG1, sığır sütünde ve kolostrumda bulunan ana immünoglobulinin izotipidir. Olgun sütte IgG1 baskın izotiptir, oysa



IgA ve IgM ~ 5-10 kat düşük seviyelerde bulunur. Olgun süttteki IgG1 konsantrasyonu 200–500 µg / ml civarındadır, ancak literatürde bildirilen seviyeler kullanılan ölçüm tekniğinin türüne göre değişmektedir (Jensen, 1995).

Kolostrumda, IgG seviyeleri çok daha yüksektir, doğumdan sonraki ilk günlerde 50-100 mg / ml'ye ulaşır. Bu yüksek konsantrasyonlar buzağı için gereklidir, çünkü inekler plasenta boyunca IgG'yi transfer edemez. Bu nedenle buzağılar IgG'nin kolostrumdan kana transferine bağımlıdır. Doğumdan sonra kolostrum almayan buzağuların bağışıklığı bozulur ve enfeksiyona eğilimlidir. Buzağı kanındaki yüksek kolostrum kaynaklı IgG seviyeleri, zatürree riskinin azalması ile ilişkilidir (Virtala, 1999). Aynı şekilde, buzağılardan kolostrum alımı, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına karşı korunmada çok önemlidir. Bu IgG alımı, kısmen tamamen kapalı olmadığından epitel boyunca pasif taşıma yoluyla, ancak yenidoğan buzağılarda intestinal epitelde eksprese edilen neonatal IgG reseptörü olan FcRn yoluyla da aktif bir şekilde gerçekleşir (Cervenak ve Kacskovics, 2009).

Kolostrumdaki bu yüksek IgG seviyesi, birçok çalışmanın kolostrumu, saflaştırılmış IgG'den ziyade, çalışmalar için IgG bakımından zengin bir kaynak olarak kullandığı anlamına gelir (Ip ve diğerleri, 2009) Bununla birlikte, kolostrumda - olgun sütte olduğu gibi - immünolojik etkileri olan birçok başka faktör vardır, ancak IgG'ye kıyasla kolostrumdaki konsantrasyonları nispeten düşüktür. Bu nedenle, ek faktörler mevcut olsa da kolostrum genellikle bir IgG1 preparatı olarak kabul edilir. Daha yakın zamanlarda, serumdan izole edilmiş sığır IgG ve IgA da düşük olan sığır immüoglobülinleri, insanlarda kronik ve ciddi gastrointestinal rahatsızlıklar üzerindeki etkilerini incelemek için kullanılmıştır (Van Arsdall ve diğerleri, 2016)

Sığır immüoglobülinlerinin insan immün fonksiyonu üzerindeki etkisi ve enfeksiyona duyarlılığı üzerine çalışmalar, üç grupta sınıflandırılabilen Immüoglobulin bakımından zengin çok çeşitli ürünler ile gerçekleştirilmiştir: kolostrum veya süttten IgG izolatları, IgG bakımından zengin kolostrum ve serum- türetilmiş IgG. Bu ürünler saha şartlarında veya kontrollü zorluk modelinde profilaktik veya terapötik etkiler açısından test edilmiştir.

3. Üst solunum yolu enfeksiyonu üzerine kolostrumun Etkisi:

Solunum yolu enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına (ASY) ayrılabilir. Özellikle URTI çocukluk çağında çok yaygındır. Aynı şekilde, orta kulak enfeksiyonu olan otitis media oldukça yaygındır ve ÜSYE ile semptomlarda kısmi örtüşmesi vardır. Çoklu kohort çalışmaları, anne sütüyle beslenen bebeklerin, solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media hastalığı oluşması için, formülle beslenen bebeklere kıyasla daha düşük bir risk olduğunu gösterilmiştir (Ip ve diğerleri, 2009). Duijts ve arkadaşları (Duijts ve diğerleri, 2010) 6 aya kadar olan 1 emzirmenin, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları için 4 aylık özel emzirme ile karşılaştırıldığında daha koruyucu eğiliminde olduğunu göstermiştir.. İlginç bir şekilde, <6 ay boyunca emzirilen tüm grupların,> 6 ay boyunca emzirilen bebeklere kıyasla tekrarlayan otitis media gelişimi için 2 kat daha yüksekti. Buna paralel olarak Ip ve ark. çalışmasında, emzirmenin otitis media riskinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ip ve diğerleri, 2009). Özetle, bu enfeksiyonlara karşı korunmak için optimal süre ve emzirme miktarının net olarak açık değildir. Bulunan etkiler, çalışmalar arasında ve sonuç tipleri arasında farklı olabilmektedir (zatürree, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media). Varyasyonun çoğu, çalışma denekleri arasında anne sütündeki immün modülatör moleküllerin seviyeleri üzerinde farklı etkileri olan gen/çevre etkileşimlerinin etkisine bağlanabilir (Haschke ve diğerleri 2016).

Epidemiyolojik veriler daha önce, işlenmemiş (çiğ) sığır sütünü süttten kesilmiş bir besin olarak alan bebeklerin, aşırı derecede ısı işlem görmüş (UHT) süt alan bebeklere kıyasla solunum yolu enfeksiyonu ve otitis media alma şansının daha düşük olduğunu göstermiştir (Loss ve diğerleri, 2011). Hipotez, pastörize edilmemiş inek sütünde bu proteinlerin varlığına karşı UHT sütündeki sağlam proteinlerin bulunmamasının gözlemlenen etkiyi açıkladığıdır. Gerçekten de, sığır IgG ve kolostrumun çocuklar, yetişkinler, yaşlılar ve sporcularda üst solunum yolu enfeksiyonlarını önlediği bildirilmiştir (Saad ve diğerleri, 2016).

Brinkworth ve Burkley tarafından yapılan bir çalışmada; Sığır kolostrumunun üst solunum yolu enfeksiyonunu önleyebileceğini göstermektedir. Konsantre sığır kolostromunun erişkin erkeklerde, bildirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının insidansını veya süresini etkileyip etkilemediğini incelemiştir. Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, denekler rastgele olarak 8 hafta boyunca 60 g / gün konsantre sığır kolostrumu kullanmış, sonuç olarak çalışma, konsantre sığır kolostrumunun üst solunum yolu enfeksiyonunu önleyebileceğini, semptomlarının gelişimine, direnci artırabileceğine dair ön kanıtlar sunmaktadır (Brinkworth ve Burkley, 2003).

3-9 yaşları arasında sağlıklı japon çocuklarına (aktif n = 103; plasebo n = 104), 9 hafta süreyle %10 Ig içerikli 0.5 g / gün yarı yağlı süt tabletleri verilerek yapılan çalışmada; Tedavi grubunda Üst solunum yolu enfeksiyonları sıklığı ve süresi, kontrol grubuna göre, özellikle 3-6 yaş çocuklarda daha düşük olduğu bildirildi (Uchida ve diğerleri, 2010)

4. Kolostrum ve Rotavirüs üzerine etkisi:

İlk olarak 1960'larda sığır kolostral immüoglobülinlerin buzağuları gastrointestinal bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı koruduğu gösterilmiştir (Royal ve diğerleri, 1968). Bu, araştırmacıların sığırlarda immüoglobülinlerin insandaki etkinliğini araştırmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmaların sayısı, sığırlarda immüoglobülinlerin, insanlarda olduğu kadar hayvan enfeksiyon modellerinde de doğal enfeksiyonu önlemedeki etkinliğini göstermiştir (Hammarstrom ve Weiner, 2008)

Bu konsept, anti-rotavirüs antikorları için kapsamlı bir şekilde test edilmiştir. Sığır immüoglobülinlerin insanlarda fonksiyonel etkilerini gösteren ilk çalışmalardan biri, Ebina ve ark. (Ebina ve diğerleri, 1983), doğal rotavirüsle enfekte olmuş ineklerin sığır kolostrumunun, rotavirüs salgını sırasında küçük çocukları rotavirüs ishaline karşı koruduğunu göstermektedir. Rotavirüs spesifik sığır kolostral immüoglobülinlerinin benzer bir koruyucu etkisi, 3-15 ay arası hastanede yatan Avustralya çocuklarında yapılan kontrollü bir çalışmada Davidson tarafından tanımlanmıştır (Davidson ve diğerleri, 1989).



Davidson ve arkadaşlarının, çocukları rotavirüs enfeksiyonuna karşı korumada bilinen dört insan rotavirüs serotipine karşı yüksek antikor titresi ile 10 günlük bir sığır kolostrumunun etkinliği hastaneye başvuran hastalarda incelenmiştir. 3 ila 15 aylık çocuklar konaklamaya göre çiftler halinde bloke edildi. Her blokta 1 tedavi görmüş ve 1 kontrol çocuğu bulunmaktadır. Tedaviye veya kontrole tahsis randomize edildi. Antikor bakımından zengin kolostrum takviyesi alan çocukların hiçbiri, tedavi edilmemiş formül alan gruptaki çocuklar ile karşılaştırıldığında rotavirüs tarafından enfekte olmadığı, rotavirüs enfeksiyonu riski taşıyan çocuklara pasif bağışıklık sağlayabileceği bildirilmiştir (Davidson ve ark, 1989).

Amerika'da 3-7 aylık bebeklerde rotavirüs ile immünize edilmiş ineklerin kolostrum immüoglobulinlerinin önleyici etkisi gösterilmiştir (Turner ve Kelsey, 1993). Irak'ta 3-6 aylık bebeklerde yapılan bir çalışmada bu uygulama E.coli'ye karşı hiperimmün kolostrum için de gösterilmiştir (Tawfeek ve diğerleri, 2003) Aktif gruptaki bebeklerde ishal görülme sıklığı anlamlı derecede düşük ve 6 ay takip süresinde ishal ataklarının süresi uzamıştı. Bu çalışmada, bağışıklaştırılmamış ineklerden kolostrum immüoglobulin alan çocuklarda, gözlenen fayda için spesifik antikorların gerekli olduğunu ima eden bir etki görülmemiştir. Gerçekten de, sığır sütünden rotavirüs spesifik IgG1 immüoglobulinlerin fareleri rotavirüs kaynaklı diyare karşı koruduğu gösterilmiştir.

5. Kolostrum ve influenza üzerine etkisi:

Cesarone ve ark. Yaptığı çalışmada; İnfluenza riski yüksek olan 60–70 yaşındaki kalp / akciğer problemleri olan İtalyanlara sadece aşı, aşı+ kolostrum takviyesi, 8 hafta 400 mg (% 25–40 Ig) / gün olarak verildi. Sadece aşı yapılan grupta kolostrum gruplarına göre komplikasyon görülme sıklığı ve hastaneye yatış oranı daha yüksek olduğu belirtildi (Cesarona ve ark, 2007)

6. Kolostrumun sporcularda kullanımı:

Sporcular için kullanılan besin takviyelerinden biri de kolostrumdur. Bisikletçiler üzerine sekiz hafta süren bir çalışmada 20 g veya 60 g/gün oral sığır kolostrum takviyesi verildiğinde 2 saatlik bir sürüşten sonra bisikletçilerin performansında VO₂max'ta küçük ama önemli bir gelişme sağladığı bildirilmiştir (Coombes ve diğerleri, 2002). Genç sporcularda kolostrum takviyesinin koşu ve zıplama performansını artırdığı, Fiziksel performans, deneysel bir çalışma ile gösterilmiştir (Leppälüoto ve diğerleri, 2000).

7. Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA)' ne yapılan sağlık beyanı başvuruları:

Gıda ve takviye edici gıda bileşenlerinin etiketinde yer alması için EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvuruları değerlendirilip, sığır kolostrumundaki farklı gıda bileşenlerinin içeriğinin iyi tanımlanmadığı, piyasada mevcut ürünler arasında farklılık gösterdiği, sağlık iddialarının doğrulanması için sağlanan referansların %20 immüoglobülin G (IgG) ihtiva eden konsantrasyonun sığır kolostrum proteini immüoglobülinle zenginleştirilmiş sığır kolostrumu konusu olan gıda bileşeninin karakterizasyonunun belirsiz olduğu, talep edilen etkilere katkıda bulunmak için önerilen çeşitli sığır kolostrum bileşenlerinin konsantrasyonlarının sağlanamayacağı belirtilir. Sığır kolostrumunun, bu düşüncede ele alınan ve iddia edilen etkiler ile ilgili olarak yeterince nitelendirilmediğini düşünmektedir. Sığır kolostrumunun tüketimi ile bu görüşe göre iddia edilen etkiler arasında sebep-sonuç ilişkisinin kurulamayacağı sonucundan dolayı tablo-1 de yer alan sağlık beyanları başvurularını uygun bulmamıştır (EFSA, 2011)



Tablo-1 EFSA Ya Başvurulan Kolostrumla İlgili Sağlık Beyanları Başvuruları (EFSA-2011)

Gıda ve Gıda bileşeni	Sağlık İlişkisi	Önerilen ifadeler
Sığır kolostrumu Günlük dozda 300-900mg liyofilize kolostrum içeren gıda takviyesi. -Minimum 120 mg / gün, Maksimum 600 mg / gün	İmmün sağlık / immüoglobulin kaynağı,bağırsakta yüksek immüoglobulin konsantrasyonları (IgG) sağlar; Kolostrumdan gelen IgG, immün hücrelerdeki reseptörlere bağlanır ve immün hücreyi saldırmak ve yok etmek için uyarır. Kolostrum ayrıca Transfer Faktörlerini içerir. Bunlar küçük immün haberci moleküllerdir. Rollerini "yeni" veya "genç" bağışıklık hücreleri ve "eski" bağışıklık hücreleri arasında bağışıklık tanıma sinyallerini aktarmak, böylece yeni bağışıklık hücrelerini mevcut veya potansiyel bir tehlike hakkında eğitmektir.	Sağlıklı insanlarda doğal savunma sistemini optimize eder
Sığır kolostrumu Kullanım şartları - 57 gün boyunca günde 10 gram	Yoğun fiziksel egzersiz dönemlerinde bağışıklık fonksiyonunu destekler Bağışıklık: yoğun egzersiz dönemlerinde tükrük IgA ve serum IgG konsantrasyonlarını artırır	Kolostrum, sporcuların yoğun antrenman sırasında sağlıklı bir bağışıklık sistemini korumalarına yardımcı olur
Sığır kolostrumu Kullanım koşulları -10 hafta boyunca günde 10 gram	Düzenli egzersizle birleştirildiğinde egzersiz performansında iyileşmeyi destekler Performans: Düzenli egzersizle birleştirildiğinde hız ve kas gücünde iyileşmeye katkıda bulunur	Düzenli eğitim ile birlikte kolostrum egzersiz performansını artırabilir
Sığır kolostrumu Kullanım koşulları - 8 hafta boyunca günde 20 gram	Direnç egzersizi ile birleştirildiğinde yağsız vücut kütleindeki artışı destekler	Egzersiz ve diyetle birleştirilen kolostrum, kas gelişimini destekler
Sığır kolostrumu Kullanım koşulları -10 hafta boyunca günde 10 gram	Yoğun egzersiz sonrası toparlanmayı destekler. Destekler: İlk maçtan 20 dakika sonra yapılan ikinci bir egzersiz sırasındaki egzersiz performansındaki düşüşü azaltır.	Sığır kolostrumu yoğun egzersiz sonrası optimal iyileşmeyi destekler

(EFSA(2048), 2011)

8. Sonuç

Kolostrumun hem besleyici öğeler açısından zengin hem de spesifik fonksiyonlarından dolayı biyolojik aktif maddeyi yapısında bulundurmaktadır. ABD ve Avrupa Birliği ve pek çok ülkede hem gıda içeriğine (kefir, süt vb.) hemde takviye edici gıdalarda kullanılmaktadır. Kolostrum, immunoglobulin içeriği IgG olup, birçok takviye edici gıda içeriğinde immunoglobulin G oranı özellikle etikette belirtilmektedir. Kolostrumun sporcularda; güç ve dayanıklılığı artırdığı, daha fazla enerji verdiği, yağ dışı kas kütlelerini desteklediği, vücuttaki yağı yaktığı, yoğun çalışmadan sonra düşen bağışıklık seviyesini yükselttiğini, iyileşme süresinin kısaldığını, yaraların iyileşmesini hızlandırdığı, mental uyanıklık ve pozitif ruh hali verdiği bildirilmiştir. Kolostrumun bu etkilerini daha iyi değerlendirmek ve nitelendirmek için konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

9. Kaynakça

Cervenak J, Kacsokovics I. The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Vet Immunol Immunopathol.* (2009) 128:171–7.

Cesarone MR, Belcaro G, Di Renzo A, Dugall M, Cacchio M, Ruffini I, et al. Prevention of influenza episodes with colostrum compared with vaccination in healthy and high-risk cardiovascular subjects: the epidemiologic study in San Valentino. *Clin Appl Thromb Hemost* (2007) 13:130–6.

Collins AM, Robertson DM, Hosking CS, Flannery GR (1991). Bovine milk, including pasteurised milk, contains antibodies directed against allergens of clinical importance to man. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 96:362–7.

[Coombes JS, Conacher M, Austen SK, Marshall PA](#) (2002). Dose effects of oral bovine colostrum on physical work capacity in cyclists. [Med Sci Sports Exerc.](#) Jul;34(7):1184-8.

Danesch J, Koreth J, Youngmann L, Collins R, Arnold JR, Balarajan Y, McGee J, Roskell D. Is *Helicobacter pylori* a factor in coronary atherosclerosis? *J. Clin. Microbiol.*, 1999; 37(5): 1651



- Davidson GP, Daniels E, Nunan H, Moore AG, Whyte PBD, Franklin K, et al(1989) . Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet* 2:709-71
- Davidson GP, Daniels E, Nunan H, Moore AG, Whyte PBD, Franklin K, et al(1989) . Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet* 2:709–712.
- [Davidson GP](#), [Whyte PB](#), [Daniels E](#), [Franklin K](#), [Nunan H](#), [McCloud PI](#), [Moore AG](#), [Moore DJ](#). 1989 Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet*. Sep 23;2(8665):709-12. *EFSA Journal* 2011;9(4):2048
- Duijts L, Jaddoe VW V, Hofman A, Moll HA(2010). Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 126:e18–25
- Ebina T, Sato A, Umezu K, Ishida N, Ohyama S, Ohizumi A, et al(1983) . Prevention of rotavirus infection by cow colostrum antibody against human rotaviruses. *Lancet* 2:1029–30.
- Ebina T, Sato A, Umezu K, Ishida N, Ohyama S, Ohizumi A, et al (1983). Prevention of rotavirus infection by cow colostrum antibody against human rotaviruses. *Lancet* 2:1029-30
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)(2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to bovine colostrum (ID 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1889, 1890) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*;9(4):2048.
- Haschke F, Haiden N, Thakkar SK (2016). Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Ann Nutr Metab.* 69:17–26.
- Hammarstrom L, Weiner C(2008). Targeted antibodies in dairy-based products. *Adv Exp Med Biol.* 606:321–43
- Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau JA(2009). Summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 4(1);17-30.
- Jensen RG(1995). *Handbook of Milk Composition*. San Diego, CA: Academic Press.
- Kıvrak AO ve Uçar G 2012. Kolostrumun Özellikleri ve Sporcularda Kullanımı. *Selçuk University Journal of Physical Education and Sport Science*, 2012; 14(2): 138-142
- Korhonen H, MarnilaP, Gill HS(2000). Milk immunoglobulins and complement factors ,*British Journal of Nutrition*, 84(1),135-146
- Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Buchele G, et al. . The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol.* (2011) 128:766-773.e4
- Leppäluoto J, Rasi S, Martikkala V, Puukka M (2000). Bovine colostrum supplementation enhances physical performance on maximal exercise tests, 2000 PreOlympic Congress Sports Medicine and Physical Education International Congress on Sport Science, 7-13 September – Brisbane, Australia (<http://www.ausport.gov.au/nsic>).
- Mine Bayarer, Cem Karagözü , Necati Akbulut Kolostrumun Sağlık Üzerine Faydaları. Türkiye 9. Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs 2006, Bolu
- Royal WA, Robinson RA, Duganzich DM (1968). Colostral immunity against salmonella infection in calves. *N Z Vet J.* 16;141-5.
- Saad K, Abo-Elela MGM, El-Baseer KAA, Ahmed AE, Ahmad F-A, Tawfeek MSK, et al (2016) . Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children. *Medicine.* 95;37 e4560.
- Strachan DP, Carrington D, Mendall AM, Ballam L, Morris J, Butland BK, Sweetnam PM, Ehwood PC, West RR (1999). Relation of Chlamydia pneumoniae serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the caerphilly prospective heart disease study. *British Medical Journal.* 318(7190); 1035- 1039.
- Van Arsdall M, Haque I, Liu Y, Rhoads JM (2016). Is there a role for the enteral administration of serum-derived immunoglobulins in human gastrointestinal disease and pediatric critical care nutrition? *Adv Nutr An Int Rev J.* 7; 535-543
- Virtala AMK, Gröhn YT, Mechor GD, Erb HN (1999). The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Prev Vet Med.* 39: 25-3
- Visseren FL, Erkelens DW. Atherosclerosis as an infectious disease. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1999; 143(6): 291–295.
- Tawfeek HI, Najim NH, Al-Mashikhi S (2003). Efficacy of an infant formula containing anti-Escherichia coli colostrum antibodies from hyperimmunized cows in preventing diarrhea in infants and children: a field trial. *Int J Infect Dis.* 7; 120-8.
- Turner RB, Kelsey DK (1993). Passive immunization for prevention of rotavirus illness in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J.* 12:718–22.



FARKLI ZAMANLARDA ALINAN GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARINDA KISSPEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Leyla Mis

Van YYÜ Vet Fak Fizyoloji ABD Van/Türkiye

leylaaslan23@hotmail.com

Özet

Kisspeptinler, Kiss-1 geni vasıtası ile üretilen GPR54 reseptörü aracılığı ile etkisini gösteren nöropeptidler olarak bilinmektedir. Kisspeptinin son zamanlarda puberta ve ovulasyon üzerine olan etkileri ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Kültür balıkçılığının gelişmesi ve verim düzeyinin artması için balıkların üreme dönemleri ile ilgili çalışmaların önem kazanmaktadır. Sunulan çalışmada farklı mevsimlerde alınan 32 adet gökkuşağı alabalığında kisspeptin düzeyleri, Fish Kisspeptin 1 ELISA Kit ile tespit edilmiştir. Üreme hormonlarına etkisi bilinen kisspeptin düzeylerinin tespiti hem literatüre, hem de kültür balıkçılığında kullanılan hormon düzeyi ve hangi hormonun uygulamasının seçimine katkı sunacaktır.

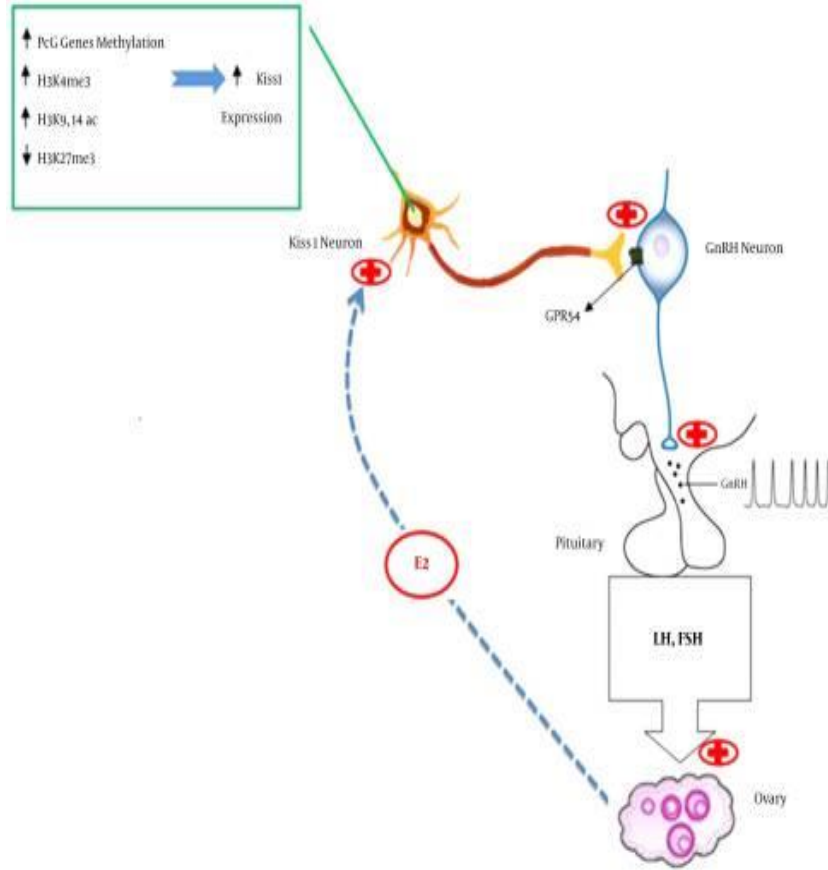
Anahtar Kelimeler: Kisspeptin, Alabalık, Üreme

1. Giriş

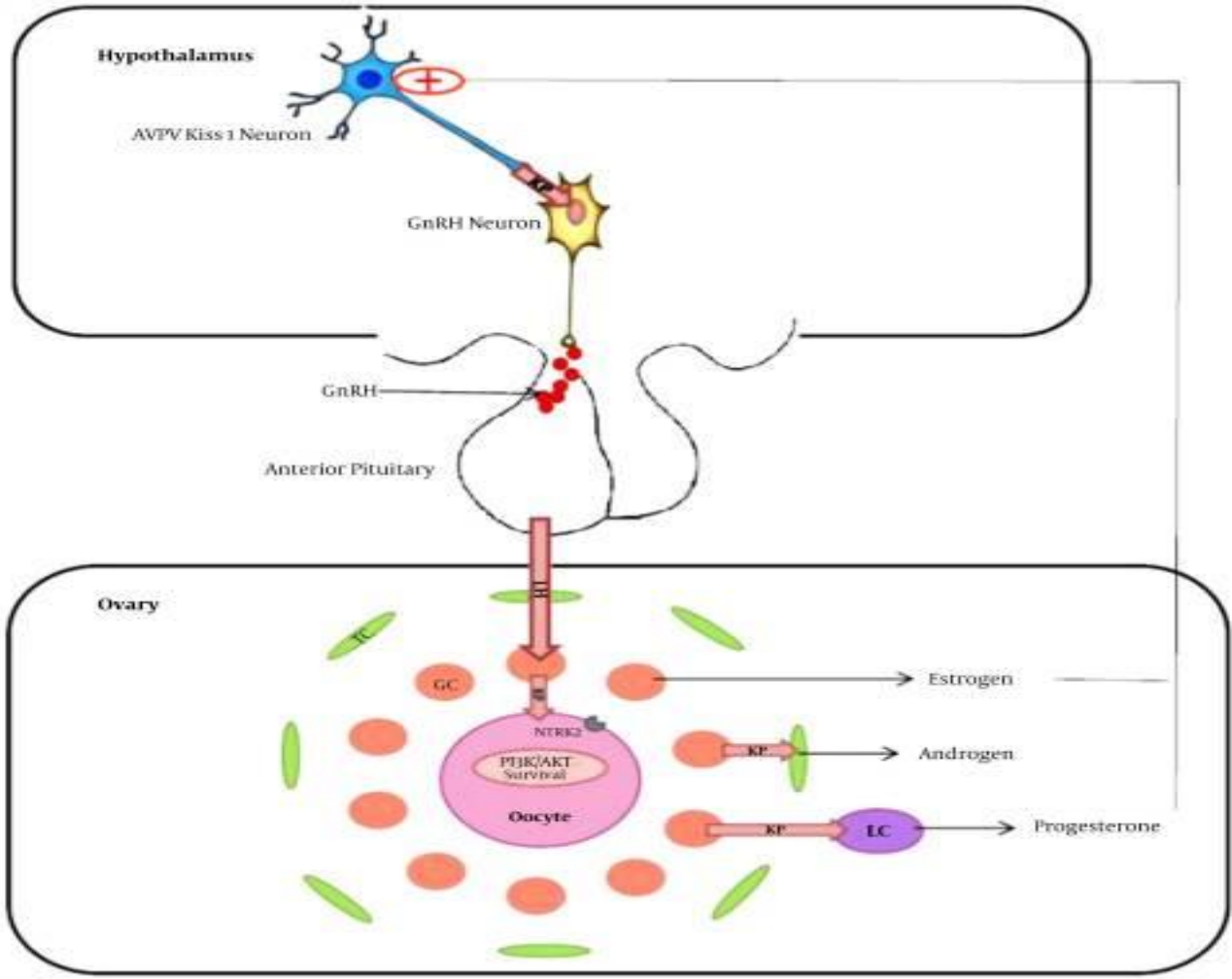
Kisspeptin, Kiss1 geninin bir RFamid peptidi ürünü ve şimdi Kiss1r (1,2) olarak adlandırılan G protein-birleştirilmiş reseptör 54'ün (GPR54) doğal ligandıdır. Memelilerdeki olgun kisspeptinler, endojen parçalara ayrılır: Kp54, Kp16, Kp14, Kp13 ve Kp10 (3). C-terminus dekapeptid Kp10 (Kiss-10) bölgesi asgari aktif bölgedir ve omurgalılar üzerinde büyük oranda korunmuştur. Kiss 1R genindeki mutasyonlar insanlarda ergenlik başlangıcı ve hipogonadotropik hipogonadizm olmaması ile ilişkilidir (4, 5). Bu anormallikler hiyerarşik üreme ağının, özellikle kisspeptin-gonadotropin salgılayan hormonun (Gnrh) -luteinize edici hormon (Lh) yolunun bozulmasından kaynaklanmaktadır. Kisspeptin lifleri, Gnrh nöron hücre kütlelerinin yakınında gözlenmiştir ve büyük bir Gnrh nöron popülasyonu, Kisspeptin nöronlarının doğrudan Gnrh nöronlarına sinyal verdiğini açıkça belirten Kiss1r mRNA'yı ifade etmektedir (6-8). Gerçekten de, Kp10 uygulamasının dolaşımdaki Gnrh seviyelerinde güçlü bir artışa neden olduğu bulunmuştur (9). Memelilerdeki birçok çalışma, Gnrh salgılanmasının düzenlenmesi yoluyla ergenlik başlangıcı ve yumurtlama için kisspeptin sinyalleşmesinin mutlak gerekliliğini güçlü bir şekilde göstermiştir.

Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal (HPG) eksenini üremenin tüm aşamalarını kontrol eder. Hipotalamus, ön hipofize giden ve Luteinize edici Hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) salgılanmasını uyaran gonadotropin Salıcı Hormonu (GnRH) üretir. Yavaş GnRH pulsatilitesi FSH sekresyonunu destekler ve hızlı puls frekansları LH sekresyonunu destekler. LH ve FSH, sırayla gametogenezi ve steroidogenezi kontrol eder. Gonadal steroidler, GnRH nöronal fonksiyonunu negatif ve pozitif geri besleme hareketi ile değiştirir (10). Son zamanlarda, hipotalamik Kisspeptinin, GnRH'nin yukarı akışında etki ettiği ve seks steroid geri bildirim ve üreme eksenindeki metabolik girdiye aracılık ettiği ortaya çıkmıştır. Bu nöropeptid, ergenliğin başlaması ve normal üreme fonksiyonunun sürdürülmesi için gereklidir, çünkü kisspeptin reseptörü geninin (KISS1R) fonksiyon kaybı mutasyonları, örneğin pubertal yetmezliği ile ilişkilidir; İdiyopatik Hipogonadotropik hipogonadizm (İHH). Ayrıca, hayvan modellerinde ve hastalarda Polikistik Over Sendromu'ndan (PKOS) elde edilen verilere dayanarak, Kisspeptin sinyalindeki değişiklikler PCOS fenotipinin oluşumuna katkıda bulunabilir. Kisspeptin sinyalleşmesini değiştirmek hem azalmış hem de artan GnRH sinyalleşmesiyle ilişkili doğurganlık bozukluklarını tedavi etmek için yeni potansiyel terapötik stratejiler sağlayabilir (11).





Şekil 1: Ergenlik başlaması



Şekil 2: Kisspeptin expression dalgalanmaları

Hipofizdeki KISS1 ve GPR54 içeren hücrelerin dağılımına ilişkin kanıtlar tutarsızdır. Sıçan hipofiz hücreleri ve küçükbaş hayvan, sığır ve domuz hipofizlerinden türetilmiş primer hücre kültürlerinin in vitro çalışmaları, Kisspeptinin LH üzerindeki küçük uyarıcı etkilerini tarif etmiştir. Örneğin, KISS1 ve GPR54'ün, steroidler tarafından farklı şekilde regüle edilen sıçan gonadotroplarında ifade edildiği gösterilmiştir. Kadınlarda KISS1 ekspresyonu E2 ile yukarı doğru düzenlenirken, GPR54 ekspresyonu GnRH ile yukarı doğru düzenlenmiş ve E2'ye kronik maruz kalma ile aşağı doğru düzenlenmiştir (12). Çalışmalara göre, farelerde Kisspeptin sinyalleşmesinin moleküler analizi, Kisspeptinin, LH β ve FSH β gen ekspresyonunu indüklediğini ve bu indüksiyonun, erken genlerin bağımlı olduğu ve aracılık ettiği protein kinaz C olduğunu göstermiştir (13). Ek olarak, Kisspeptinin LH ve GH sekresyonu üzerine ılımlı uyarıcı etkileri, peripubertal erkek ve dişi sıçanların gonadotrop ve somatotroplarında bildirilmiştir (14). Bu argümana karşı kanıtlar diğer raporlarla belgelenmiştir. Diğer taraftan, intravenöz (IV) kisspeptin-10 aktive LH salımının tatbik edilmesine rağmen, bir GnRH-R antagonisti ile ön-muamele bu etkiyi engellemiştir (15). Benzer şekilde, hipotalamus ve hipofizin cerrahi olarak bağlantısı kesilen koyunlarda, Kisspeptin IV uygulaması LH sekresyonunu tetiklememiştir (16). Bunlar gonadotropların in vivo olarak doğrudan Kisspeptinin hedefleri olmadığını gösterebilir. Elde edilen kanıtlar, Kisspeptin ve GnRH'nin birlikte uygulanmasının, LH salımını artırdığını göstermiştir (17). Kisspeptinin hipofiz ve gonadotropin salınımı üzerindeki doğrudan uyarıcı etkilerinin GnRH'ninkinin altında olduğu ve Kisspeptinin gonadotropin salınımı üzerindeki ana uyarıcı etkisinin hipotalamus aracılığıyla aracılık ettiği not edilmelidir.

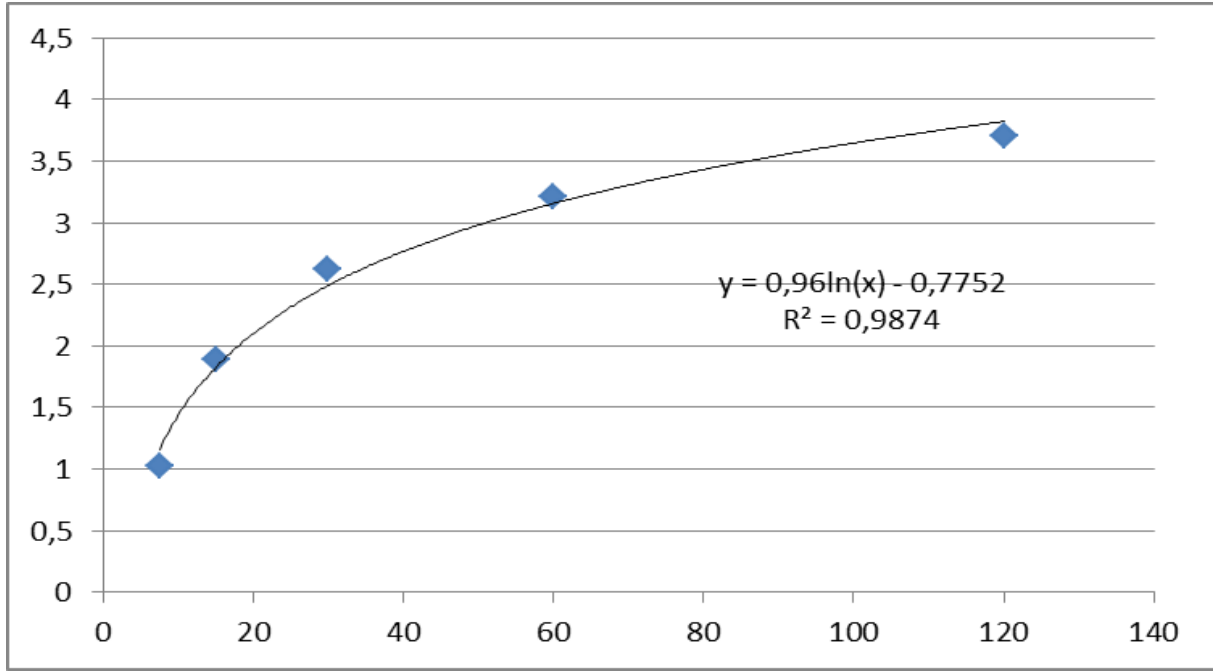
Yapılan çalışmada kültür balıkçılığında hormon kullanımı ile üremenin kontrol altına alınabilmesinde önemli olabileceği düşünülen kisspeptin seviyelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal Metot

Bu çalışmada 32 adet 180-220 g'lık Gökkuşluğu alabalığı kullanıldı. Balıklar ticari bir alabalık üretim çiftliğinden üreme öncesi, üreme sezonu ve üreme sonrası olmak üzere üç dönemde alındı. Bulunduğu ortamdan usulüne göre çıkarılarak uygun anestetik madde uygulandı.



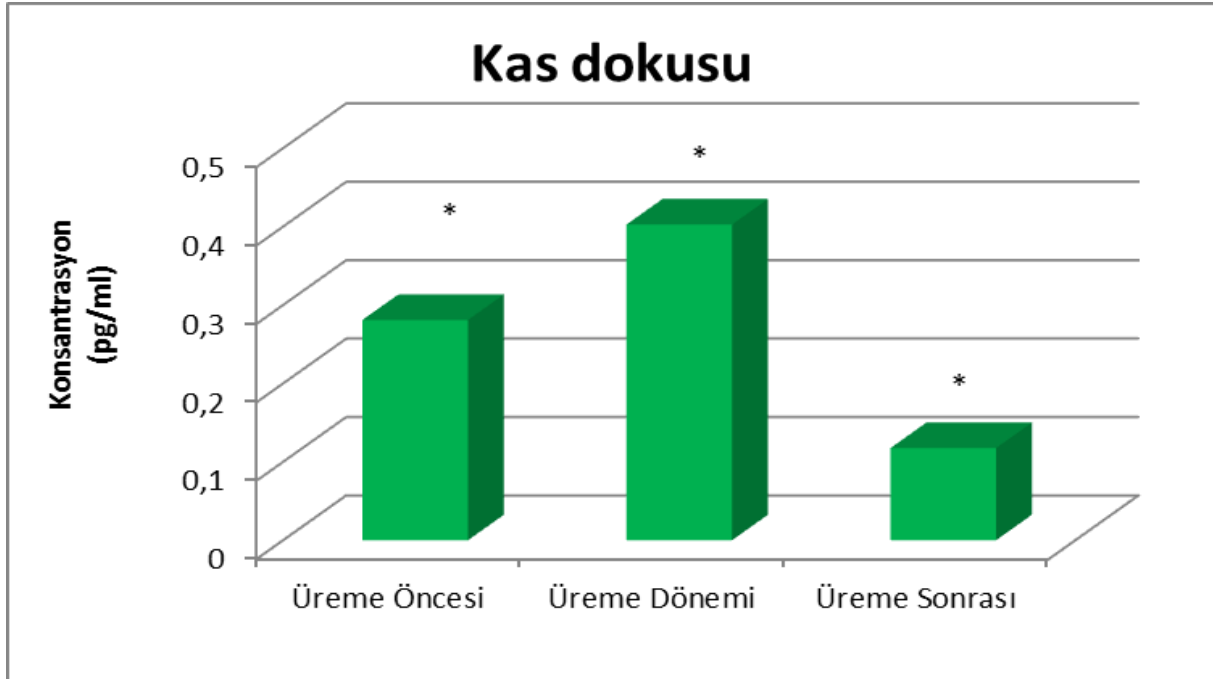
Daha sonra, kas dokusu için ise balıklar temizlenerek paketleni, etiketlendi ve yine buz dolu termosla laboratuara getirildi. Alınan örnekler -20 derecede muhafaza edildi. Alınan kas doku örnekleri metoduna uygun homojenize edildikten sonra, elde edilen süpernatantlarda ticari Fish Kisspeptin 1 (KISS1) ELISA Kit ile kisspeptin düzeyleri belirlendi. Standart eğrileri logaritmik çizilerek ortaya çıkan formülle absorbans değerleri yerine konarak hesaplandı.



Şekil 3: Standart Eğrisi

3. Bulgular

Çalışmada materyal olarak kullanılan balıklara ait örneklerde kisspeptin düzeyleri tesbit edildi. Elde edilen bulgular grafik olarak şekil 4 de gösterilmiştir. Kisspeptin düzeylerinde gruplar arası önemli farklılık saptandı. Üreme öncesi grubun üreme dönemine göre istatistiksel önemle düşük olduğu saptandı. Üreme döneminde kisspeptin düzeyi diğer gruplara göre en yüksek olarak bulundu.



Şekil 4: Gruplara ait kisspeptin düzeyleri



4. Tartışma ve Sonuç

Puberta döneminde yapılan çeşitli çalışmalarda; gri kefal (Mugil cephalus), zebra balığı, fathead minnow, Nil tilapyası, Senegalli taban (Solea senegalensis) Atlantik halibut ve atlantiksomon balığı gibi farklı türlerde beyindeki kissr2 mRNA seviyeleri ile pubertal gelişim arasında pozitif korrelasyon bulunmuştur. Birçok çalışma da kisseptin gen ekspresyonu ile puberta dönemi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (18,19,20)

Farelerde yapılan bir çalışmada, GPR54 geninide oluşan delesyonu neticesinde bu farelerin ergenlik dönemine ulaşamadıkları bildirilmiştir. Yine yapılan araştırmalar göstermiştir ki; idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm teşhisi belirlenmiş olan hastaların pekçoğunda GPR54 mutasyonu meydana gelmiş olduğu belirtilmiştir. Bu çalışılan örnek canlılar ergenliğe ulaşamama, ve hipogonadotropik hipogonadizm haricinde başka bir bozukluğa rastlanmamıştır. Bu araştırmalar net olarak GPR54 reseptörünün ergenlik ve pubertadaki önemini açıkça göstermektedir. Bu reseptör ekspresyonlarındaki farklılıklar ergenliğe geçiş yaşının tespitinde etkilidir (21).

Yapılan bir araştırmada, sıçanlarda üreme gelişmesinde önemli görevi olan Kiss-1 mRNA hem de GPR54 mRNA düzeyinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda, kisseptin sisteminin önemi, memeli araştırma alanında çok fazla tartışmaya konu olmuştur. Tartışmanın özünde, kisseptinin, gonadotropin salgılayan hormon salgısının mutlak bir yukarı akış düzenleyicisi olup olmadığı, üreme olaylarında ana molekül olduğu öne sürülmüş ve sadece ergenlik döneminde değil, aynı zamanda özel bir rol oynamaktadır (22)

Çeşitli balık türlerinde birçok kisseptin çalışması yapılmış olmasına rağmen, kisseptinin üremedeki rolü tartışma konusudur ve geniş çapta tanınmamıştır. Balıklarda gametogenezinin fizyolojik ve endokrinolojik temelleri üzerine, büyük ölçüde küçük, örnek balık türlerinin incelenmesinden türetilen ve model olmayan türlerle ilgili raporların sınırlı olduğu konusunda geniş bir literatür vardır. Bu tutarsızlığın nedeni, birçok çiftlikte balık türünde katı deneysel sistemler geliştirmek için doğabilecek teknik zorluktur. Kiss-1 ve GPR54 reseptörünün reproduktif nöroendokrinolojideki fonksiyonlarının araştırılması günümüze açıklanamamış birçok mekanizmanın anlaşılmasını yardımcı olacaktır. Değişik türlerinde kisseptin nöronlarının beyin bölümündeki dağılımları, haritalama işlemleri ve öbür nöropeptid, hormon ve mediatörler ile olan kolokalizasyonları da sürekli üzerinde çalışılan konulardır.

Yapılan çalışma, kisseptin nöronlarının merkezi sinir sisteminde ve üremedeki rolleri açısından literatüre katkıda bulunacaktır. Yeni araştırmalar için fikir oluşturacaktır. Hem de kültür balıkçılığında kullanılan hormon düzeyi ve hangi hormonun uygulamasının seçimine katkı sunacaktır.

5. Kaynaklar

- [1] Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., et al. "Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-proteincoupled receptor", *Nature*, 411,6837,613–7, 2001.
- [2] Kotani, M., Detheux, M., Vandenbergaeerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J.M., Le Poul, E., et al., "The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54", *J Biol Chem*, 276(37),34631–6, 2001.
- [3] Beltramo, M., Dardente, H., Cayla, X., Caraty, A., "Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin", *Mol Cell Endocrinol*, 382(1),387–99,2014.
- [4] Roux, N., Genin, E., Carel, J.C., Matsuda, F., Chaussain, J.L., Milgrom, E., "Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54", *Proc Natl Acad Sci, U S A*, 100(19),10972–6,2003.
- [5] Seminara, S.B., Messenger, S., Chatzidaki, E.E., Thresher, R.R., Acierno, J.S. Jr, Shagoury J.K., et al., "The GPR54 gene as a regulator of puberty" *N Engl J Med*, 349,17,1614–27,2003.
- [6] Irwig, M.S., Fraley, G.S., Smith, J.T., Acohido, B.V., Popa, M., Cunningham, M.J., et al., "Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat", *Neuroendocrinology*, 80,264–72,2004.
- [7] Han, S.K., Gottsch, M.L., Lee, K.J., Popa, S.M., Smith, J.T., Jakawich, S.K., et al., "Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty", *J Neurosci*, 25,49,11349–56,2005.
- [8] Clarkson, J. and Herbison, A.E., "Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons", *Endocrinology*, 147,12,5817–25,2006.
- [9] Messenger, S., Chatzidaki, E., Ma D., Hendrick, A.G., Zahn, D., Dixon, J., et al., "Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G-protein-coupled receptor 54", *Proc Natl Acad Sci*, 102(5),1761–6,2005
- [10] Molter-Gerard, C., Fontaine, J., Guerin, S., Taragnat, C., "Differential regulation of the gonadotropin storage pattern by gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the ewe", *Biol Reprod*, 60,5,1224–30,1999.
- [11] Lents, C.A., Heidorn, N.L., Barb, C.R., Ford, J.J., "Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts" *Reproduction*, 135,6,879–87,2008.
- [12] Richard, N., Galmiche, G., Corvaisier, S., Caraty, A., Kottler, M.L., "KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone." *J Neuroendocrinol*, 20, 3,381–93,2008.



- [13] Witham, E.A., Meadows, J.D., Hoffmann, H.M., Shojaei, S., Coss, D., Kauffman, A.S., et al. ‘‘Kisspeptin regulates gonadotropin genes via immediate early gene induction in pituitary gonadotropes’’, *Mol Endocrinol*, 7,8,1283–94, 2013.
- [14] Gutierrez-Pascual, E., Martínez-Fuentes, A.J., Pinilla, L., Tena-Sempere, M., Malagon, M.M., Castano, J.P., ‘‘Direct pituitary effects of kisspeptin: activation of gonadotrophs and somatotrophs and stimulation of luteinising hormone and growth hormone secretion’’, *J Neuroendocrinol*, 19,7,521–30,2007.
- [15] Adachi, S., Yamada, S., Takatsu, Y., Matsui, H., Kinoshita, M., Takase, K., et al., ‘‘Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats’’, *J Reprod Dev*, 53,2,367–78,2007.
- [16] Smith, J.T., Rao, A., Pereira, A., Caraty, A., Millar, R.P., Clarke, IJ., ‘‘Kisspeptin is present in ovine hypophysial portal blood but does not increase during the preovulatory luteinizing hormone surge: evidence that gonadotropes are not direct targets of kisspeptin in vivo’’, *Endocrinology*, 149,,1951–9,2008.
- [17] Luque, R.M., Cordoba-Chacon, J., Gahete, M.D., Navarro, V.M., Tena-Sempere, M., Kineman, R.D., ‘‘Kisspeptin regulates gonadotroph and somatotroph function in nonhuman primate pituitary via common and distinct signaling mechanisms’’, *Endocrinology*, 152,957–66,2011.
- [18] Biran, J., Ben-Dor, S., Levavi-Sivan, B., ‘‘Molecular identification and functional characterization of the kisspeptin/kisspeptin receptor system in lowervertebrates’’, *Biol. Reprod*, 79, 776–786,2008.
- [19] Filby, A.L., van Aerle, R., Duitman, J., Tyler, C.R., ‘‘The kisspeptin/gonadotropin –releasing hormone pathway and molecular signaling of puberty in fish’’, *Biol.Reprod*, 78, 278–289,2008.
- [20] Nocillado, J.N., Levavi-Sivan, B., Carrick, F., Elizur, A., ‘‘Temporal expression ofG- protein-coupled receptor 54 (GPR54), gonadotropin-releasing hormones(GnRH), and dopamine receptor D2 (drd2) in pubertal female grey mullet, *Mugilcephalus*’’, *Gen. Comp. Endocrinol*, 150, 278–287,2007.
- [21] Seminara, S.B., ‘‘Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: Critical pathway modulating GnRH secretion’’, *Front Neuroendocrinol*, 26,131-8,2005.
- [22] Navarro, V.M., Fernández-Fernández, R., Castellano, J.M., Roa, J., Mayen, A., Barreiro,M.L., Gaytan, F., Aguilar, E., Pinilla, L., Diéguez, C., Tena-Sempere, M., ‘‘Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis byKiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54’’, *J. Physiol*, 561, 379–386,2004.



PERIPHERAL ODONTOGENIC FIBROMA IN IRANIAN CAT

Gokhan Akcakavak, Ozgur Ozdemir*, M. Kemal Ciftci, Ertan Oruc

Selcuk University, Department of Veterinary Pathology, Konya, Turkey

hdsht_07@hotmail.com, oozeemir@selcuk.edu.tr, mkciftci@selcuk.edu.tr, eoruc@selcuk.edu.tr

*Corresponding Author

Abstract

In this case, Peripheral Odontogenic Fibroma in a 6-year-old female Iranian cat was defined pathologically. The cat had a complaint of swelling of the gingiva and ulcers of the upper jaw for a year. Clinical examination revealed proliferation of all gingiva, more intense in the maxillary molar gingiva. The pieces taken from these masses were submitted to the pathology laboratory. The mass taken from the hyperplasia around the maxillary molar tooth was pink-rose color with a size of 2x3x4 mm. Histopathological examination revealed that the spindle-shaped cells, including dense collagen and gingival connective tissue, formed whirlpool in places. While atypical features were not observed in these cells, mitosis was rarely encountered. Hyalinized connective tissue was seen between the tumor cells. Odontogenic epithelium was found in tumor areas. Gingival ulcer and epithelial hyperplasia were detected. Peripheral odontogenic fibroma, formerly described as fibromatous epulis, is one of the most extensive odontogenic tumors in dogs and cats. It has been reported that this tumor may be confused with fibrous gingival hyperplasia and odontogenic myxoma or myxosarcoma. The case was defined as peripheral odontogenic fibroma due to the presence of fine fibrillary collagen and excess fibrocytes in the tumoral area as well as the presence of odontogenic epithelium and atypical features. The case is presented for contribution to the literature.

Keywords: *Odontogenic, Fibroma, Fibromatous Epulis, Pathology, Cat*

1. Introduction

Odontogenic tumors are neoplasms consisting of ectomesenchymal, ectodermal or mesenchymal components of the dental forming apparatus (Barnes ve ark., 2005). The history and classification of odontogenic tumors has evolved remarkably since the prime odontogenic tumor was identified more than 250 years ago. However, historically, progress in veterinary medicine has delayed our human colleagues in human medicine (Head ve ark., 2003).

Towards the end of the 1950s, Pindborg and Clausen offered a classification system based upon the presence or absence of inductive influences, which is believed to affect odontogenic tumor pathogenesis, which is very important in normal odontogenesis (Pindborg ve Clausen, 1958). Tumors were examined under two headings as epithelial and mesenchymal. Epithelial tumors are also divided into odontoma, ameloblastic fibroma or, in the absence of ameloblastoma, calcified epithelial odontogenic tumor based on the presence of inductive effects (Philipsen ve Reichart, 2006). A similar attempt was made by Verstraete et al. in 1992 to provide a naming convention for odontogenic tumors in animals. The authors estimated oral lesions clinically seeming as epulitis and categorized them according to the nomenclature used in human medicine, which was then accepted as available. Lesions initially diagnosed as fibromatosis or ossifying epulis were found to symbolize peripheral odontogenic fibroma, fibrous hyperplasia, vascular leiomyoma, pyogenic granuloma or fibrosarcoma (Head ve ark., 2003). There has been a long-standing debate as to whether the neoplastic fibromatosis lesions of gum in domestic animals are the same as human odontogenic fibromas (Barnes ve ark., 2005). The histological description of human odontogenic fibroma is high, with a similar degree of similarity between lesions in which domestic animals have historically been termed fibromatous epulis (Meuten, 2016). Epulitis are tumor-like lesions of periodontal origin and have a high prevalence in dogs. Epulis is used locally to define gingival hyperplasia or hypertrophy. It also covers both non-neoplastic reactive and neoplastic lesions (Dubielzig ve ark., 1979; Reichart ve ark., 1989; Jones ve ark., 1997).

Fibromatous periodontal epulis in dogs was identified towards the end of the 1950s and fibromatous epulis of dogs with periodontal root was identified towards the end of the 1960s (Gorlin ve ark., 1959). Epulites can be classified into four types based on histological appearance; fibromatous, ossifying, acantomatosis and giant cell (Dubielzig ve ark., 1979; Reichart ve ark., 1989). Peripheral odontogenic fibroma is a peripheral odontogenic neoplasm that is clinically indistinguishable from fibrous hyperplasia and has a great incidence in dogs and is rare in cats (PALMER, 1993; Wozniak-Biel ve ark., 2015). In dogs, neutered males are extremely common, and most tumors improved from median-aged to elderly animals (Gardner, 1996). The distinction between peripheral odontogenic fibroma, fibrous gingival hyperplasia and odontogenic myxoma or myxosarcoma may be difficult (Meuten, 2016). Gingival hyperplasia is widespread in dogs and cats. It does not constitute a sole tumor compared to peripheral odontogenic fibroma. The importance of the lesion is due to the proliferation of ripe, intense, impolite fibrous tissue with small interspersed fibrocytes and vascular spaces. Peripheral odontogenic fibroma seem to be a sole mass, while gum hyperplasia tends to be multiple (Verstraete ve ark., 1992; O'Hara ve ark., 2002).

Microscopically. In gingival hyperplasia, there is very little fibrocytes in collagen. In addition, instead of thin fibril collagen found in peripheral odontogenic fibroma, it is arranged in a large, dense, more mature and bundled form. In addition, the squamous epithelium above the fibrous gingival hyperplasia does not expand to the fibrous component, and the fine mesh protrusions are not apparent and do not have odontogenic epithelial foci. Odontogenic myxoma or myxosarcoma is low in domestic animals. Odontogenic myxoma has been reported sporadically in dogs and horses. Odontogenic myxoid tumors comprise of stellate that resists mesenchymal cells



slinged histologically in large amounts of basophilic myxoid matrix, often containing small amounts of collagen and reticulin. An odontogenic myxoma or myxosarcoma can be distinguished from peripheral odontogenic fibroma by the absence of odontogenic epithelium and a matrix rich in proteoglycans (Meuten, 2016). In this report, peripheral odontogenic fibroma was identified pathologically in a 6-year-old Iranian cat.

2. Case history

The cat had been suffering from swelling of the gums and ulcers of the upper jaw for a year. Clinical examination revealed proliferation of all gums, more intense in the maxillary molar gums. The pieces taken from these masses were brought to the pathology laboratory. The mass taken from the hyperplasia around the maxillary molar tooth was pink-rose color with a size of 2x3x4 mm. Tissue samples were fixed in 10% formol, followed by routine tissue follow-up and stained with Hemotoxylin Eosin (HE) and examined under light microscope.

Histopathological examination revealed thin, long shuttle-shaped cells with dense collagen and gingival connective tissue, sometimes forming vortex structures (Fig 1A,C, 2B,D). Although atypical features were not observed in these cells, mitosis was rare. Hyalinizing connective tissue was seen between the tumor cells (Fig 2A). Odontogenic epithelium was found in tumor areas (Fig 1B). Gingival ulcer and epithelial hyperplasia (Fig 1D, 2A,C) were detected.

3. Conclusion

Peripheral odontogenic fibroma, also known as fibromatous epulis, is one of the most common odontogenic tumors in dogs and cats. It has been reported that this tumor may be confused with fibrous gingival hyperplasia and odontogenic myxoma or myxosarcoma. It is defined as peripheral odontogenic fibroma due to the presence of fine fibrillary collagen and excess fibrocytes in the tumoral area as well as the presence of odontogenic epithelium and atypical features. The case was described as peripheral odontogenic fibroma and presented to veterinary literature.

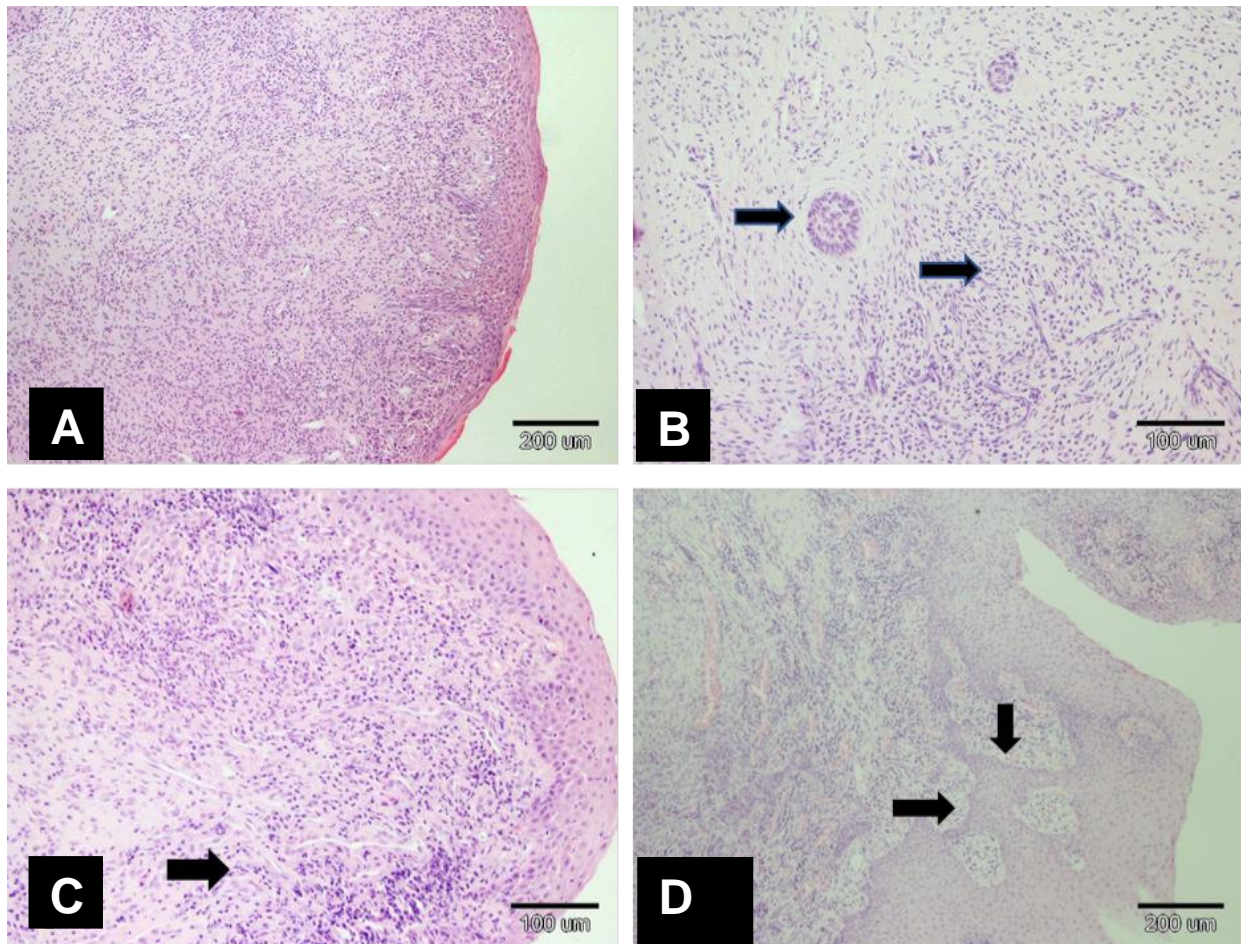


Figure 1. A. General view of the tumor area, H&E, x100. B. Vortex structures and epithelial foci in the tumor area (arrows), H&E, x200. C. Tumoral region under the epithelial layer, H&E, x200(arrow). D. Network structures extending to the tumor area(rete)(arrows) , H&E, x100.



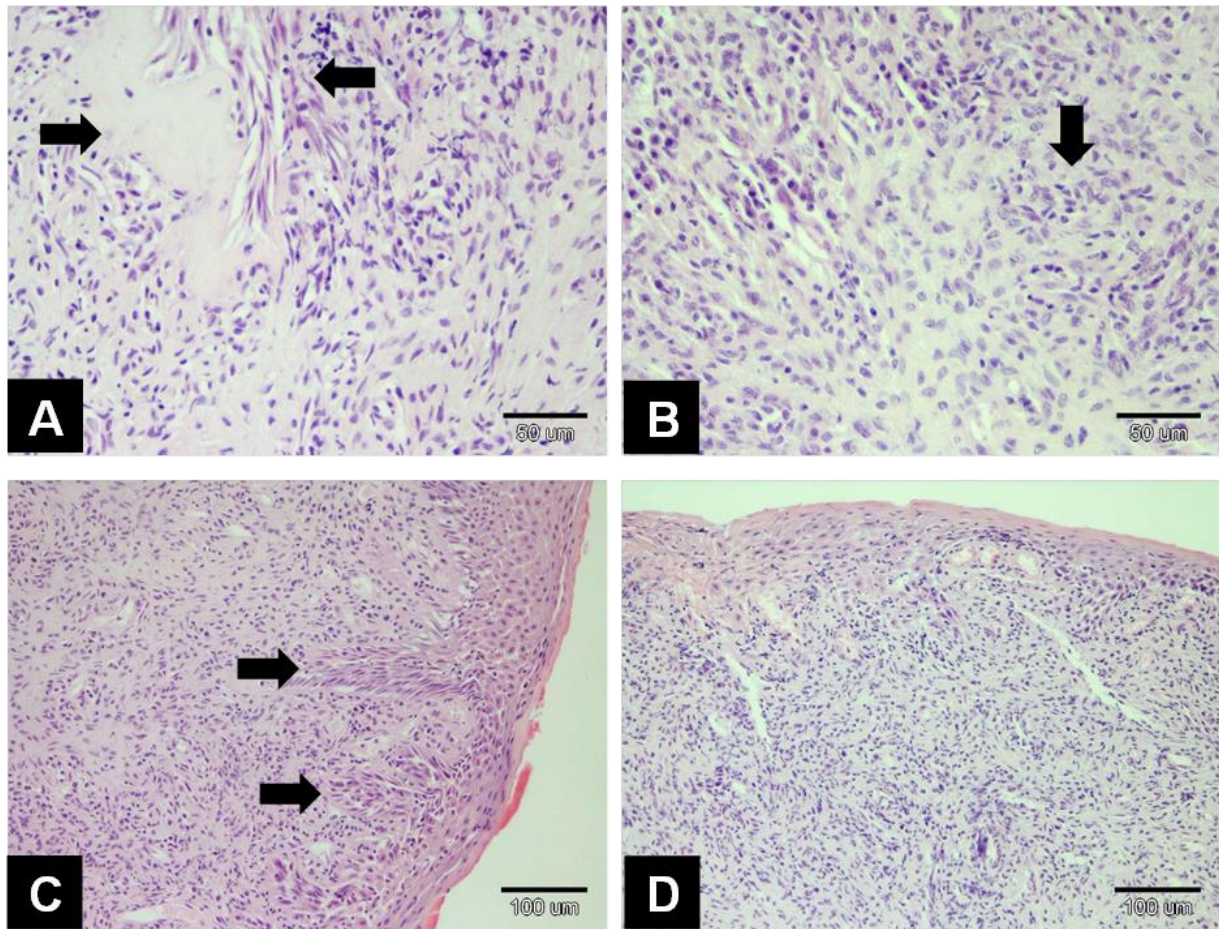


Figure 2. A. Epithelial hyperplasi (blue arrow) and hyalinized area(black arrow), H&E, x400. C. The vortex structure forming fibroblast and cologene in the tumoral area, H&E, x400. C. Epithelial hyperplasi in the tumoral area (arrows), H&E, x200. D. Vortex structures in the tumoral area, H&E, x200.

4. References

- Barnes, L., Eveson, J. W., Sidransky, D. & Reichart, P., (2005). Pathology and genetics of head and neck tumours, IARC, p.
- De Bruijn, N., Kirpensteijn, J., Neyens, I., Van den Brand, J. & Van den Ingh, T., (2007). A clinicopathological study of 52 feline epulides, *Veterinary Pathology*, 44 (2), 161-169.
- Dubielzig, R., Goldschmidt, M. & Brodey, R., (1979). The nomenclature of periodontal epulides in dogs, *Veterinary Pathology*, 16 (2), 209-214.
- Gardner, D. G., (1996). Epulides in the dog: a review, *Journal of oral pathology & medicine*, 25 (1), 32-37.
- Gorlin, R., Barron, C., Chaudhry, A. & Clark, J., (1959). The oral and pharyngeal pathology of domestic animals. A study of 487 cases, *American Journal of Veterinary Research*, 20 (79), 1032-1061.
- Gorlin, R. J. & Peterson, W. C., (1967). Oral Disease in Man & Animals: Based on Analysis of 1,135 Cases in a Variety of Species, *Archives of dermatology*, 96 (4), 390-403.
- Head, K., Cullen, J., Dubielzig, R., Else, R., Misdorp, W., Patnaik, A., Tateyama, S. & Van Der Gaag, I., (2003). Histological classification of tumors of odontogenic origin of domestic animals, *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Second Series*, 10, 46-57.
- Jones, T., Hunt, R. & King, N., (1997), *Veterinary pathology* (6th edn) Williams and Wilkins, London Philadelphia, 66-67.
- Meuten, D. J., (2016). Tumors in domestic animals, John Wiley & Sons, p.
- O'Hara, A. J., Collins, T. & Howell, J. M. C., (2002), Gingival eruption cysts induced by cyclosporine administration to neonatal dogs, *Journal of clinical periodontology*, 29 (6), 507-513.
- PALMER, N., (1993). Bone & joints, *Pathology of domestic animals*, 1, 1-182.



- Philipsen, H. P. & Reichart, P. A., (2006). Classification of odontogenic tumours. A historical review, *Journal of oral pathology & medicine*, 35 (9), 525-529.
- Pindborg, J. & Clausen, F., (1958). Classification on Odontogenic Tumors a Suggestion, *Acta Odontologica Scandinavica*, 16 (3), 293-301.
- Reichart, P. A., Philipsen, H. P. & Dürr, U. M., (1989). Epulides in dogs, *Journal of oral pathology & medicine*, 18 (2), 92-96.
- Soukup, J. W. & Bell, C. M., (2014). Nomenclature & Classification of Odontogenic Tumors—Part I: Historical Review, *Journal of veterinary dentistry*, 31 (4), 228-232.
- Verstraete, F., Ligthelm, A. & Weber, A., (1992). The histological nature of epulides in dogs, *Journal of comparative pathology*, 106 (2), 169-182.
- Wozniak-Biel, A., Janeczek, M., Janus, I. & Nowak, M., (2015). Surgical resection of peripheral odontogenic fibromas in African pygmy hedgehog (*Atelerix albiventris*): a case study, *BMC veterinary research*, 11 (1), 145.
- Yoshida, K., Yanai, T., Iwasaki, T., Sakai, H., Ohta, J., Kati, S., Mikami, T., Lackner, A. A. & Masegi, T., (1999). Clinicopathological study of canine oral epulides, *Journal of veterinary medical science*, 61 (8), 897-902.



ACUTE COENUROSIS CASE IN A LAMB HERD

M.Kemal Çiftçi*, Ertan Oruç, Faruk Akarslan, Zeynep Çelik

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi / Patoloji AD., Konya, Türkiye

mkciftci@selcuk.edu.tr, ertanoruc@selcuk.edu.tr, faruk.akarslan@selcuk.edu.tr, zeynepcelik21@outlook.com

* Corresponding Author

Abstract

In this presentation, a case of coenurosis in a lamb herd causing deaths was evaluated. Coenurosis is a disease characterized by the formation of *Taenia multiceps* larvae in the CNS of sheep. Two lambs of 2-2.5 months old were brought from 110 flock of lambs, where incoordinations were observed and 12 animals were killed within 3-4 days.

Systemic necropsy of lambs were performed in Pathology Department. In both brains, hyperemia in the meninges, bleeding foci, cysts were observed, also in the parietal and frontal parts of hemispheres, necrotic tissue and fibrin deposits were noted. In the examination of the brain sections, especially hemispheres and brainstem widespread, less cerebral hemorrhage foci with many cysts 1-3 mm in diameter and cystic foci were observed. Microscopic examination showed widespread and numerous cystic structures including scolex, necrosis and dissolution in the surrounding neuropil tissue, dense Gitter cells and mononuclear cells and few eosinophil infiltrations. It also had hyperemia in vessels, mononuclear cells and eosinophil infiltrates in meninges and perivascular spaces. Thus, it was understood that the lesions developed with the migration of the larvae of the *Coenurus cerebralis* and the formation of cysts and that the disease was coenurosis. In this case, coenurosis disease was observed in young lambs with acute course, herd problem and with high mortality. These findings were presented because they were very different from classical coenurosis disease with chronic course and large cysts in the hemispheres. This is due to the widespread invasion of the agent in all regions of the brain, including the brain root and cerebellum. These findings also indicate that young lambs are very sensitive to larval invasion. From this point of view, experimental studies are needed on the reasons of susceptibility of young lambs to fight the disease effectively.

Keywords: *Lamb, Acute, Coenurosis, Meningoencephalitis.*

1. Introduction

Coenurosis is a disease caused by the formation of cysts in the central nervous system of *Taenia multiceps* larvae living in the small intestines of canids such as dogs, foxes, wolves and coyotes (Edwards & Herbert, 1982; Nagaty & Ezzat, 1946). *Coenurus (C.) cerebralis*, which is the larval form of the parasite, causes disease in sheep as well as in other ruminant such as goats and cattle, rarely in horses and humans. It is also noted that coenurosis is a zoonotic disease. Coenurosis cysts in the left heart of sheep have been identified with new studies and noncerebral location has been reported (Noaman, 2019). In goats, larvae were usually detected in subcutaneous and intramuscular tissues and it was recorded that they were *C. gaigeri* (Gogoi, Lahon, Bhattacharya, & Lekharu, 1991). Molecular studies on these cysts revealed that these larvae were actually *C. cerebralis* (Gökpinar & Yildiz, 2012; Oryan, Nazifi, Sharifiyazdi, & Ahmadnia, 2010).

In addition, in 53 cases of South African Indians (Hermos, Healy, Schultz, Barlow, & Church, 1970) and in North America two coenurosis cases on CNS and different tissues (Ing, Schantz, & Turner, 1998) were identified and zoonotic character of the disease was recorded. Intermediate host animals receive the tapeworm eggs thrown by the faeces of various canids, especially dogs, and are infected by the mouth. Oncospheres released in the intestines spread to the body through blood circulation and settle in the central nervous system, especially in sheep (Edwards & Herbert, 1982). The oncospheres continue to develop here, and after 6-8 months, they become a pouch filled with fluid about 5 cm in diameter. Cyst creates scolex and becomes infective after 2-3 months. mature cysts are filled with a transparent fluid and contain a large number of scolexes of 2-3 mm in diameter (Edwards & Herbert, 1982). The resistance of the cyst in the external environment is high and it can maintain its viability in 36-40% humid environment at -5 °C for 4 days. When the last hosts eat cystic organs carrying live scolexes, they catch an infection and adult tapeworms develop in the intestine for 41-73 days. Infected animals carrying the cestode for several years to reach sexual adulthood they constantly spread eggs to the environment. Eggs are particularly cold-resistant and can survive more than 60 days in cold, humid environments (Antonio & Varcasia, 2006; Godara, Katoch, Yadav, Khajuria, & Borkataki, 2011). Lambs take these eggs can easily become infected, thus catching coenurosis (Eckert, Friedhoff, Zahner, & Deplazes, 2005; Radostits, Gay, Blood, & Hinchcliff, 1994; Yilmaz, Özyildiz, & Yumuşak). The cysts are generally located in the hemispheres, especially in the parietal-frontal region, but can also be encounter in other regions of the cerebral hemispheres. Clinical symptoms vary according to the location of the cysts, the intensity of larval invasion, the size of the cyst and the larval migration paths. This also has a direct impact on the mortality rate of the disease (Yilmaz et al.). In particular, a single lesion in the brain stem may be more effective than many lesions in the hemispheres (Doğanay & Vural, 2012). Coenurosis cases in these cases were presented to draw attention to the sensitivity and pathological findings of the lambs because they are very different from the classical coenurosis disease, which is generally sporadic, chronic and the cysts are in the hemispheres.



2. Materials and Methods

Two lambs were brought for necropsy among 110 lambs, which consisted of 2-2.5 months old lambs, in which incoordination were observed and 12 animals were killed within 3-4 days. Systemic necropsy of the lambs were performed in the Department of Pathology and macroscopic findings were recorded. Both brains were divided into two along the hemispheres and stained with giemsa by preparing the preparation of the cross sections of the pons and medulla oblongata, subsequently, after a day in 10% formalin solution, 3-4 mm thick sections were made and macroscopic findings were recorded. Samples were taken from these sections for histopathological examination. After routine histopathological follow-up procedures, 5-6 micron sections were taken from paraffin blocks and stained with Hematoxylin-Eosin and examined under light microscope.

3. Findings

3.1. Macroscopic findings

In both animals, macroscopic findings were found only in the brain and no significant pathological changes were observed in other organs. There was also marked hyperemia in the meninges of both brains, necrotic tissue and fibrin deposits in the parietal frontal parts of the hemispheres (Figure 1A). Cyst formation and bleeding foci were visible in the meninges. In the examination of the brain sections, especially hemispheres and brainstem widespread, less cerebral hemorrhage foci with many cysts 1-3 mm in diameter and cystic foci were observed (Figure1B). There were also cysts that did not rupture and contain scolex.

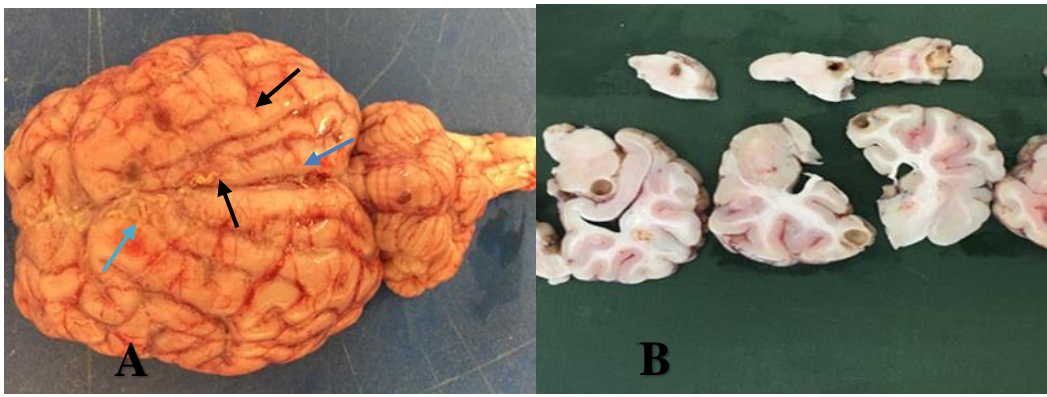


Figure 1: A. Necrotic tissue and fibrin debris (blue arrows) and cyst formation (black arrows) in the parietal and frontal parts of the hemispheres. B. Cystic foci and hemorrhagic migration pathways on section faces.

3.2. Microscopic findings

In the microscopic examination, several eosinophil leukocytes in touch preparations prepared from pons and medulla oblongata. In tissue sections, cystic structures with numerous scolexes and pigment formation were observed everywhere in the brain (Figure 2A). It was noted that necrosis and dissolution of the neuropil tissue and gutter cells were concentrated around the cysts (Figure 2B). In addition, hyperemia was prominent in neuropilary tissue and meninges. There were few eosinophil infiltrations with mononuclear cells in the perivascular spaces, meninges and around the cysts, but giant cell and fibrous capsule formation was not observed (Figure 2C-D).



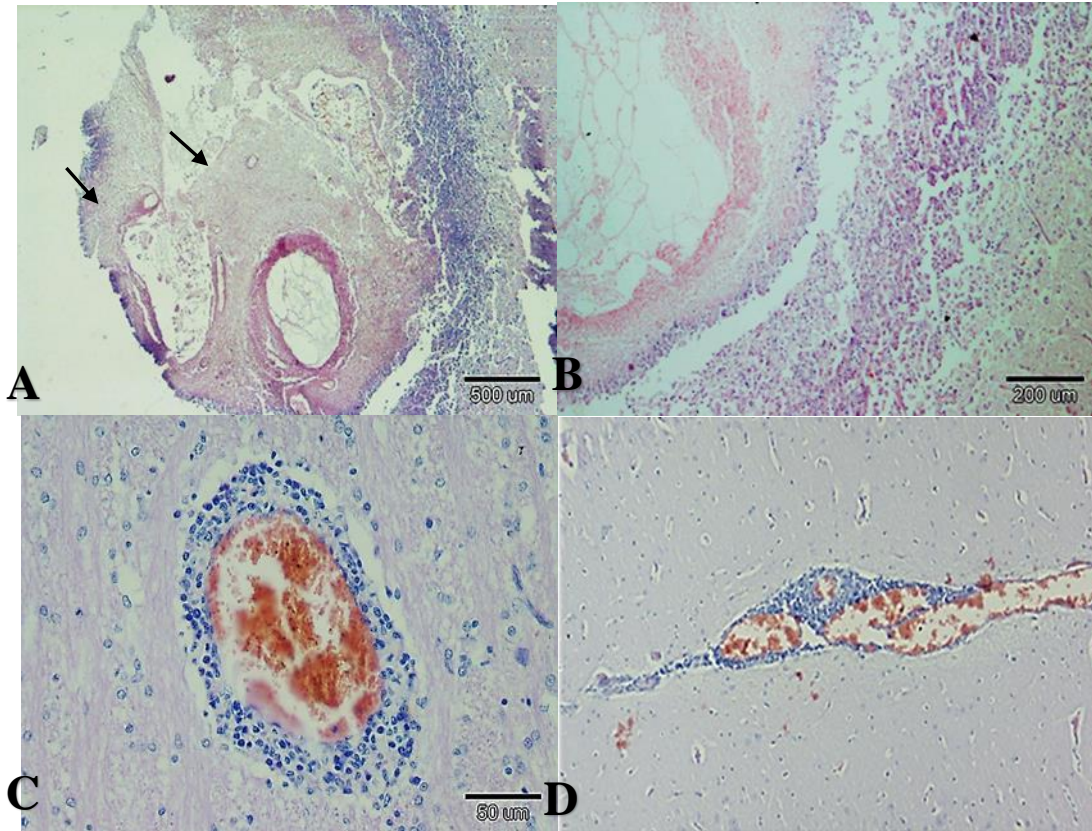


Figure 2: A. Cystic structures (arrows) with many protoscolexes and pigment formation in them B. Hyperemia in neuropil tissue and meninges vessels. C and D. Few eosinophil infiltrations with mononuclear cells around the cysts, in the perivascular spaces, in the meninges.

4. Discussion and Conclusion

Macroscopic and microscopic examination revealed cyst formation in the CNS, the presence of scoleces, eosinophilic cell infiltrations and coenurosis that developed as a result of migration of *Coenurus cerebralis* larvae and cyst formation.

Coenurosis is an important disease especially in sheep, and causes great economic losses in our country and developing countries. In previous studies, the prevalence of coenurosis in sheep in our country was reported as high as 36% (Oge, Oge, Gonenc, Ozbakis, & Asti, 2012), 16.35% recorded in later periods (Uslu & Guclu, 2007), although not at the targeted level, is a sign that there are positive developments in this regard. In a study (Tavassoli, Malekifard, Soleimanzadeh, & Tajik, 2011) conducted during the year in Iran in 2006, the prevalence was 18.65% higher than in Turkey. In Italy, it was recorded in very low level as 1% in 2001, 2002 and 0.35% in 2007 (Scala & Varcasia, 2006).

In coenurosis cases, the clinical symptoms and mortality rate vary according to the migration paths and localizations of the agent in the nervous system, and the cysts usually settle in the hemispheres (Ciftci & Hatipoglu, 2018). In such cases, the disease has a chronic course, although the clinical symptoms are seen 5-6 months after invasion and after the cysts have reached 5 cm in diameter, in this case there is an acute course of high mortality coenurosis in young lambs of 2-2.5 months. This is due to the widespread invasion of the agent in all regions of the brain, including the brain root and cerebellum. These results also support the view of other researchers (Ciftci & Hatipoglu, 2018; Doğanay & Vural, 2012). That even a single lesion in the brain stem is more effective than many lesions in the hemispheres. The absence of fibrous tissue and giant cell formation around the cysts in microscopic examinations is an expression of an acute course.

In addition, the fact that a large number of infective cysts with a diameter of 3-4 mm and scoleces in 2-2.5 months old lambs was observed in this case confirms the opinion that cyst formation recorded in previous studies develops rapidly in young lambs and that the oncospheres can be infective within two weeks. Similarly, the prevalence of larval invasion and cyst formation in young lambs with a high mortality rate in previous cases suggesting that lambs are highly susceptible to larval invasion (Edwards & Herbert, 1982; Gökpinar & Yildiz, 2012). From this point of view, experimental studies are needed on the reasons of susceptibility of young lambs to fight the disease effectively.

As a result, although the incidence of coenurosis in our country tends to decrease, the economic losses caused by it are still high. In order to minimize these losses, there is a need for projects that provide antiparasitic drugs to dogs in the same period. Taking into consideration the sensitivity of young lambs in the current conditions, it has been concluded that special protective measures should



be taken against the disease such as keeping away from the infected areas, strengthening of immune systems, conducting protective spraying in case of doubt, and raising the awareness of breeders and ways of transmission of the disease.

5. References

- Antonio, S., & Varcasia, A. (2006). Updates on morphobiology, epidemiology and molecular characterization of coenurosis in sheep. *Parassitologia*, 48, 61-63.
- Ciftci, M. K., & Hatipoglu, F. (2018). Sınır Sistemi. In M. K. Ciftci & H. Erer (Eds.), *Veteriner Sistemik Patoloji II. cilt* (Vol. 2, pp. 314). Konya: Güler Ofset.
- Doğanay, A., & Vural, G. (2012). Coenurosis. 3(2), 83-87.
- Eckert, J., Friedhoff, K. T., Zahner, H., & Deplazes, P. (2005). *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin*: Enke Verlag Stuttgart.
- Edwards, G. T., & Herbert, I. V. (1982). Observations on the course of Taenia multiceps infections in sheep: clinical signs and post-mortem findings. *Br Vet J*, 138(6), 489-500. doi:10.1016/s0007-1935(17)30934-x
- Godara, R., Katoch, R., Yadav, A., Khajuria, J. K., & Borkataki, S. (2011). Coenurosis in small ruminants: An overview. *Veterinary Practitioner*, 12, 102-105.
- Gogoi, D., Lahon, D., Bhattacharya, M., & Lekharu, J. (1991). Histopathological studies on coenurosis in goat. In (Vol. 61, pp. 283-285): INDIAN COUNCIL AGRICULTURAL RESEARCH ICAR BHAWAN PUSA, NEW DELHI 110 012, INDIA.
- Gökpinar, S., & Yildiz, K. (2012). Klinik Bakımdan Sağlıklı Görünümlü Koyunlarda Coenurosisin Yaygınlığı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18, A187-A191.
- Hermos, J. A., Healy, G. R., Schultz, M. G., Barlow, J., & Church, W. G. (1970). Fatal human cerebral coenurosis. *Journal of the American Medical Association* 213(9), 1461-1464.
- Ing, M. B., Schantz, P. M., & Turner, J. A. (1998). Human coenurosis in North America: case reports and review. *Clin Infect Dis*, 27(3), 519-523. doi:10.1086/514716
- Nagaty, H. F., & Ezzat, M. A. (1946). On the identity of Multiceps multiceps (Leske, 1780), M. Gaigeri Hall, 1916, and M. serialis (Gervais, 1845), with a review of these and similar forms in man and animals. *Proc Helminthol Soc Wash*, 13(2), 33-44.
- Noaman, V. (2019). A Rare Case of Non-cerebral Coenurus Cyst on the Heart of a Ewe. *Turkiye Parazitol Derg*, 43(2), 92-95. doi:10.4274/tpd.galenos.2019.6116
- Oge, H., Oge, S., Gonenc, B., Ozbakis, G., & Asti, C. (2012). Coenurosis in the lumbar region of a goat: a case report. *Veterinari Medicina*, 57(6), 308-313. doi:10.17221/6018-Vetmed
- Oryan, A., Nazifi, S., Sharifiyazdi, H., & Ahmadian, S. (2010). Pathological, molecular, and biochemical characterization of Coenurus gaigeri in Iranian native goats. *J Parasitol*, 96(5), 961-967. doi:10.1645/GE-2399.1
- Radostits, O., Gay, C., Blood, D., & Hinchcliff, K. (1994). Diseases caused by inorganic and farm chemicals. *Veterinary Medicine*. 8th ed. Bailliere Tindall, London, UK.
- Scala, A., & Varcasia, A. (2006). Updates on morphobiology, epidemiology and molecular characterization of coenurosis in sheep. *Parassitologia*, 48(1-2), 61-63.
- Tavassoli, M., Malekifard, F., Soleimanzadeh, A., & Tajik, H. (2011). Prevalence of Coenurus cerebralis in sheep in Northwest of Iran. Paper presented at the Veterinary Research Forum.
- Uslu, U., & Guclu, F. (2007). Prevalence of Coenurus cerebralis in sheep in Turkey. *Medycyna Weterynaryjna*, 63(6), 678-680.
- Yilmaz, R., Özyildiz, Z., & Yumuşak, N. Koyunlarda Coenurus cerebralis' in Patomorfolojik Bulguları. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(2), 73-77.



MULTIPLE REACTIVE HISTIOCYTOSIS IN A 5-YEAR-OLD GOLDEN RETRIEVER BREED DOG

Zeynep Celik*, M. Kemal Ciftci, M. Burak Ates, Ozgur Ozdemir

Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine / Patoloji AD., Konya, Turkey

zeynepcelik21@lisansustu.selcuk.edu.tr,

mkciftci@selcuk.edu.tr, mehmetburakates@selcuk.edu.tr, oozdemir@selcuk.edu.tr

* Corresponding Author

Abstract

In this case, a case of Multiple Reactive Histiocytosis was described in a 5 year old Golden breed male dog. In the anamnesis, it was reported that swelling of the size of lentil grains began to appear on the nose one year ago, and then these swelling became widespread under the skin and covering the whole body. Skin biopsy specimens taken by Selçuk University Faculty of Veterinary Medicine Department of Surgery were sent to the Department of Pathology. Macroscopically, biopsy specimens were 2x1.5x1.5 cm in size, light pink in color and soft in consistency. After a routine follow-up of tissue samples, a microscopic examination of HE staining revealed a reactive histiocytosis with round-oval-shaped, histiocytic cells spreading from the dermis into the connective tissue and lymphocyte infiltrations were prominent. In these cells, a distinct pleomorphism was observed in some places, but no nuclear atypical was observed. In addition, with a dendritic cell assemblies, a small number of neutrophil granulocytes and mononuclear cells were also observed.

Keywords: *Histiocytosis, Pleomorphism, Golden Retriever.*

1. Introduction

Pathological changes characterized by proliferation of histiocytic cells are often referred to as histiocytic diseases. Histiocytic proliferation has been classified into three main categories as nonneoplastic, nonmalignant-neoplastic and malignant-neoplastic changes (Coomer and Liptak 2008¹). Tumoral histiocytic lesions; cutaneous histiocytoma, histiocytic sarcoma (LHS), and spread histiocytic sarcoma (DHS). Nonneoplastic reactive histiocytosis is divided into cutaneous histiocytosis and systemic histiocytosis (Meuten Donald J, 2016²). Cases of reactive histiocytosis have been described only in dogs so far and no cats have been reported yet (Affolter, VK, Moore, PF., 2003³). Systemic histiocytosis (SH) was first identified in Bernese Mountain Dog in 1984 (PF Moore, 1984⁴), later, as well as the Bernese Mountain Dog, Rottweiler, Golden Retriever, Labrador Retriever and Irish Wolfhound breeds have been reported to be predisposed for SH and are mostly seen in young to medium (2-8) age dogs. (P. F. Moore⁵). However, there is no record of cutaneous histiocytosis (CH), species and age-specific predisposition. Reactive histiocytosis includes subcutaneous, deep dermis and regional lymph nodes in the skin and does not cause lesions in the superficial dermis (Moore, PF, 1984⁶). In these aspects, they differ from cutaneous histiocytoma, which causes superficial dermis lesions. Skin lesions in systemic histiocytosis may affect the entire body as well as are more common in the nose, scrotum and eyelid, and are also common in organs and tissues such as lung, liver, bone marrow, spleen, kidneys, testes, orbital tissues, nasal mucosa and lymph nodules (Meuten Donald J, 2016⁷). Therefore, the clinical symptoms of SH vary according to the affected organ system (Coomer and Liptak 2008⁸). In both systemic and cutaneous histiocytosis, skin lesions can wax and wane over time (Affolter, VK, Moore, PF., 2000⁹). Lesions that are confined to the skin and subcutaneous tissue are mostly multiples, but sometimes solitary ones are also encountered. It may also spread to the local lymph nodes of the lesioned skin. Cutaneous lesions, which are covered with hair or partially alopecic, do not cause itching or pain, but may grow or shrink over time, or even recover spontaneously in the early period. (Affolter, VK, Moore, PF., 2000¹⁰). The histopathological structure of cutaneous histiocytosis and skin lesions of systemic histiocytosis is the same, the main difference being the distribution of the lesions only in the organs. In skin lesions of histiocytosis, histiocytes, and especially T-cells, often accumulate in the vascular environment and invade the walls of the vessels, leading to lymphohistiocytic vasculitis, followed by thrombosis in the vessels, ulceration of infarcts in the surrounding tissues and skin lesions. Therefore, in advanced and severe cases, ulceration of skin lesions is common (Mays, MB, Bergeron, JA., 1986¹¹).

2. Case history

In this case, a case of Multiple Reactive Histiocytosis was described in a 5 year old Golden Retriever male dog. In the anamnesis, it was reported that swelling of the size of lentil grains began to appear on the nose one year ago, and then these swelling became widespread under the skin and covering the whole body. Biopsy specimens taken from the right thorax lateral and last rib level were sent to the Pathology Department of Selcuk University Faculty of Veterinary Medicine.

3. Material and Method

The biopsy specimen was fixed in 10% formaldehyde solution for histopathological examination and routine biopsy follow-up procedure was performed. Subsequently, 5 micrometer thick sections were taken from the paraffin embedded biopsy with microtome and stained with Hematoxylin-Eosin (Hx E) and examined under light microscope (Olympus BX51, Tokyo, Japan).



4. Macroscopic and Microscopic Findings

Biopsy specimens were macroscopically, 2x1.5x1.5 cm in size, soft and light pink in color. Microscopic examination of the biopsy material revealed round-oval histiocytic cells and lymphocyte infiltrates spreading from the dermis to the connective tissue. The nuclei of histiocytic cells were observed pleomorphic, but no nuclear atypia was observed. Among the histiocytic cells, mononuclear cells with dendritic shaped cell assemblies were also observed (Figure 1. C, D). Neutrophil infiltrations have also been observed, albeit to a small extent, between cell populations consisting of histiocytes and lymphocytes, but no eosinophils have been observed (Figure 2. A, B). In addition, a small number of histiocyte and lymphocyte infiltrations around the vessels were noted. Thickening of the walls of some vessels and eosinophilic structure, although limited number of lymphocyte infiltration was detected, but no significant vasculitis in the vessels were found. (Figure 3. A, B, C).

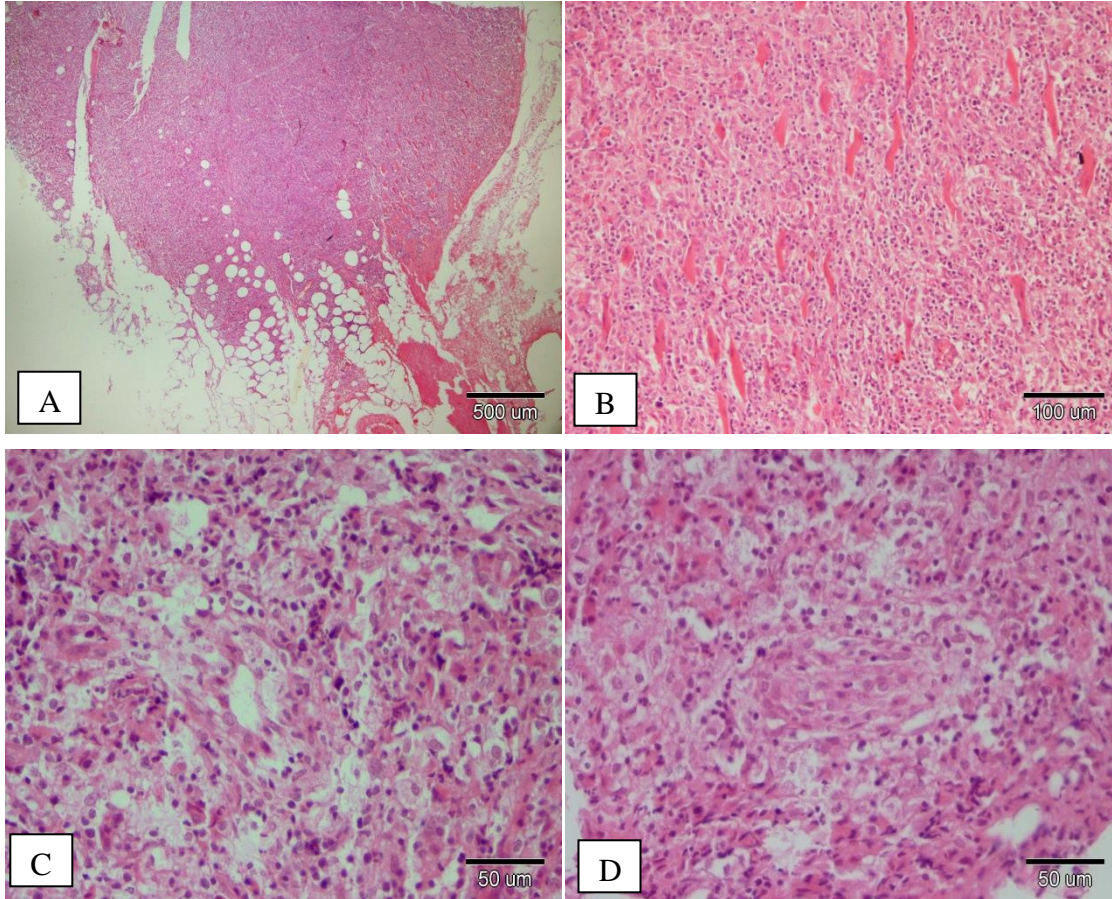


Figure 1. Cutaneous histiocytosis, skin. A, B general view. C, D mononuclear cells and lymphocyte cells with dendritic cell assemblies.

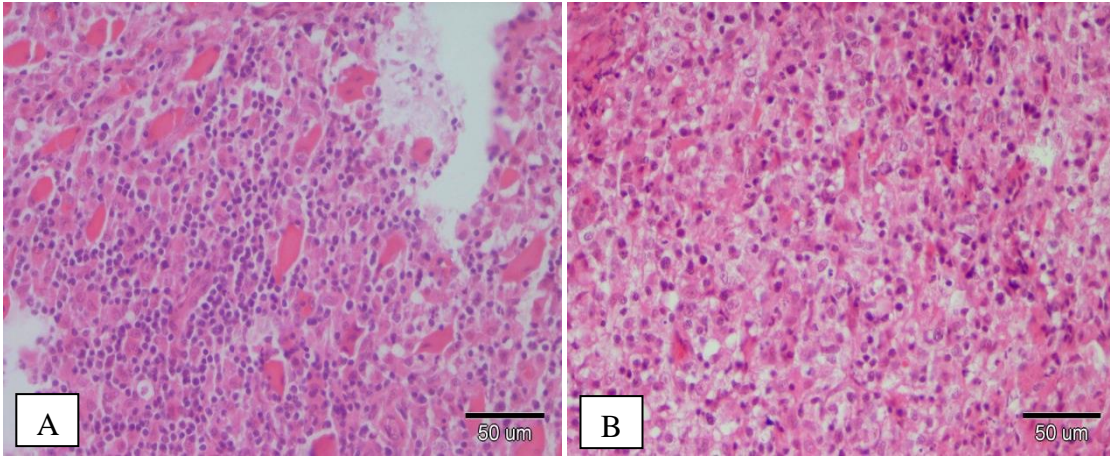


Figure 2. Cutaneous histiocytosis, Skin. A, B neutrophil infiltration, even in small numbers, between histiocytes and lymphocytes

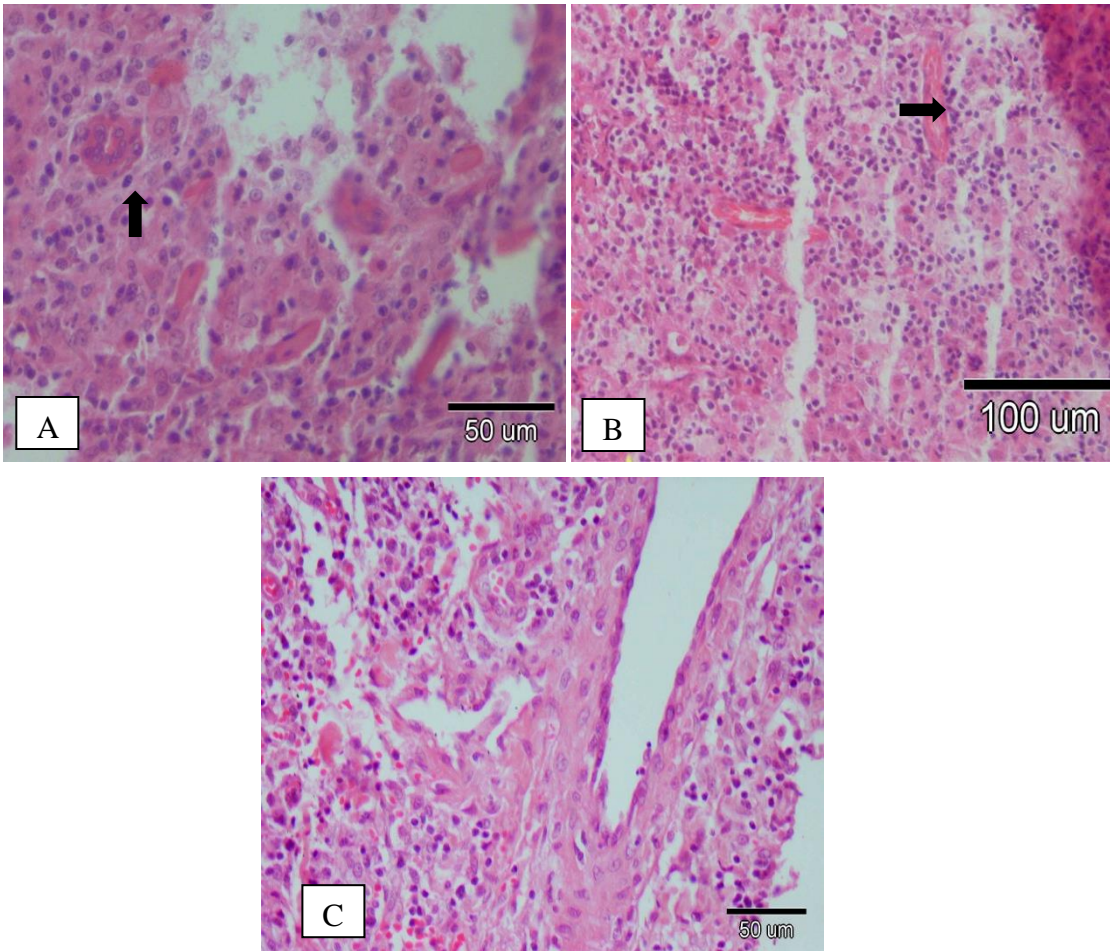


Figure 3. A, B, C Cutaneous histiocytosis, skin. Thickening of the walls of some vessels and eosinophilic structure, although limited to a number of lymphocyte infiltration, vasculitis in the vessels were not seen.

5. Discussion and Conclusion

Although pleomorphism was observed in the histiocytes, which were observed intensely in the dermis in microscopic examination, it was thought that the case was not a neoplastic proliferation due to the absence of atypia, diffuse mitotic figure formation and giant cell formation in the nuclei and considering the presence of intense lymphocyte infiltrations, the patient was diagnosed as reactive histiocytosis. In addition, considering that reactive histiocytosis does not cause superficial lesions in the skin, but superficial lesions develop in cutaneous histiocytoma (Moore, PF, 1984¹²), the absence of superficial lesions in the skin in the presented case supports



the determination that this is not a neoplastic case. Since cutaneous histiocytosis and systemic histiocytosis skin lesions are of similar microscopic structure, they cannot be distinguished only by histopathological findings, other criteria such as whether the lesions are systemic or enlargement of lymph nodes should be considered (Meuten Donald J, 2016¹³) In this case, although the lesions were multiple, only the skin was observed and the case was evaluated as a cutaneous histiocytosis rather than a systemic histiosis. In addition, lesions in the lymph nodes develop as well as visceral organs in systemic histiocytosis. However, the fact that no enlargement of the superficial lymph nodes could not be determined in the surgical intervention and therefore no biopsy was taken from the lymph nodes also supports cutaneous histiocytosis. However, although it was evaluated that there was no growth in the lymph nodes and therefore no lesion, we would like to state that the microscopic examination of the lymph nodes and histopathologic examination other organs could not be performed because of the fact that the animal was alive and therefore systemic histiocytosis cannot be completely eliminated in this respect.

Since there is not enough information about race, age and sex-specific predisposition of multiple reactive histiocytosis cases in dogs, sensitivity of Golden Retriever breed male dog in this presentation could not be interpreted in this presentation.

It has been reported that ulceration is often common in skin lesions of histiocytosis cases and that the reason is that histiocytes and especially T-cells are collected in the vascular environment and invade into the walls of the vessels and thus produce a lymphohistiocytic vasculitis and thrombosis (Mays, MB, 1986¹⁴). In this case, there were few histiocyte and lymphocyte infiltrations around the vessels, thickening of the walls of some vessels and eosinophilic structure was observed, but no significant vasculitis and thrombosis were observed. This may be an indication that surgical intervention is performed early before the lesions have progressed. In addition, the absence of alopecia and macroscopic ulceration of the skin lesions in the anamnesis supports our microscopic findings.

In conclusion, multiple reactive histiocytosis was diagnosed by considering all macroscopic and microscopic findings. Current findings are consistent with cutaneous histiocytosis. Considering that the histopathological findings of systemic and cutaneous histiocytosis are similar and that the lymph nodes have never been examined microscopically, the internal organs have also never been examined, considering that Golden Retriever is a predisposed race to systemic histiocytosis, the animal should be checked for systemic histiocytosis.

6. References

1. Coomer AR, Liptak JM, 2008. Canine histiocytic diseases. *Compend Contin Educ Vet*, 30, 4, 202-4, 8-16; quiz 16-17.
2. Donald J. Meuten, 2016. Canine reactive histiocytoses. *Tumors in Domestic Animals*, page: 331-333
3. Affolter, Verena Katharina DR. MED. VET., Ph.D.; Moore, Peter Francis D.V.M., Ph.D.
The American Journal of Dermatopathology: [February 2000 - Volume 22 - Issue 1 - p 40-48](#)
Veterinary Dermatopathology
4. PF Moore, Issue published: November 1, 1984, *Vet. Pathol*, Volume: 21 issue: 6, page(s): 554-563
5. PF Moore, Issue published: November 1, 1984, *Vet. Pathol*, Volume: 21 issue: 6, page(s): 554-563
6. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985813510413?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
7. Donald J. Meuten, 2016. Canine reactive histiocytoses. *Tumors in Domestic Animals*, page: 331-333
8. Coomer AR, Liptak JM, 2008. Canine histiocytic diseases. *Compend Contin Educ Vet*, 30, 4, 202-4, 8-16; quiz 16-17.
9. Affolter, VK, Moore, PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(1):40-48.
10. Affolter, VK, Moore, PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(1):40-48.
11. Mays, MB, Bergeron, JA. Cutaneous histiocytosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;188(4):377-381.
12. PF Moore, Issue published: November 1, 1984, *Vet. Pathol*, Volume: 21 issue: 6, page(s): 554-563
13. Donald J. Meuten, 2016. Canine reactive histiocytoses. *Tumors in Domestic Animals*, page: 331-333
14. Mays, MB, Bergeron, JA. Cutaneous histiocytosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;188(4):377-381.



SUCUL BİTKİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI, ÜREMESİ VE ÇEVRESEL İLİŞKİLERİ

Muhammet Doğan

Karamanoglu Mehmetbey University, Kamil Ozdag Faculty of Science, Department of Biology, Yunus Emre Campus, 70200 Karaman, Turkey

mtdogan1@gmail.com

Özet

Pek çok açıdan su bitkileri diğer bitkilere benzerler. Onlarında kökleri, yaprakları, gövdeleri ve çoğunlukla çiçekleri vardır. Tüm bitkiler gibi büyüme için, güneş ışığına, besine, havaya ve suya ihtiyaç duyarlar. Su bitkilerini diğerlerinden farklı kılan şey ıslak alanda ya da su içerisinde büyüme yeteneğine sahip olmalarıdır. Çoğu karasal bitkilerin kökleri su içerisinde ya da ıslak toprak altında yaşamaya tahammül edemezler. Su bitkileri için ise bu koşullar, faydalı ve hayatta kalmaları için hayati öneme sahiptir. Bu bitkilerin kök, gövde ve yaprakları su seviyesinin arttığı durumlarda da, hayatta kalmak ve büyüme için adaptasyon geliştirmiştir. Su bitki topluluklarının ekosistemdeki işlevleri ve habitat türlerinin önemine rağmen bilimsel kaynaklarda oldukça az ilgi çekmiştir. Bu bitkiler, su bulunan ortamların doğal öğeleridir ve diğer sucul canlılar için oksijen üretirler. Bu derleme çalışmasında sucul bitkilerin sınıflandırılması, üremesi ve ekolojik ilişkileri üzerinde durulmuştur. Sucul vejetasyon, algler ve hidrofitler olarak gruplandırılabilir. Hidrofitler kök, gövde, yaprak ve çiçek gibi özelleşmiş dokulara sahip su bitkileridir ve yaşadıkları su ortamına göre su yüzeyine çıkan, su altı ve yüzen bitkiler olmak üzere üç büyük gruba ayrılırlar. Su bitkilerinde üç çeşit üreme tipine rastlanır. Bunlar; tomurcuklanma veya çelikleme (Vejetatif), eşeysiz (sporla) ve eşeyli üremedir. Sucul bitkilerin büyümesi ve gelişmesi için çevresel faktörler oldukça önemlidir. Bu bitkilerin gelişmelerine etki eden önemli çevresel faktörlere ışık, sıcaklık ve pH sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Su bitkileri, hidrofit, çoğalma, ekoloji*

1. Su Bitkilerinin Sınıflandırılması

Farklı bir yaşam ortamlarına sahip olmalarına rağmen su bitkileri, botanikçiler tarafından dünya üzerindeki diğer bitkilerden ayrı olarak sınıflandırmamıştır. Çünkü tamamen karada yaşayan bitkiler ile tamamen suda yaşayan bitkiler arasında su bitkilerinin tüm geçiş formları bulunmaktadır. Yani botanik biliminde homojen bir sistematik dağılım göstermezler. Çiçeksiz bitkilerin çeşitli gruplarında yer alanları olduğu gibi, örneğin su şamdanları (Charophyta), çiçekli bitkilerin kapalı tohumlular (Angiospermae) grubunun bazı familyalarında bulunanları da vardır, örneğin Umbelliferae ve Ranunculaceae (Cirik ve ark., 2011).

Ekolojik olarak sucul vejetasyon, algler ve hidrofitler olarak gruplandırılabilir (Lancar ve Krake., 2002).

a. Algler: Gerçek kök, gövde ve yaprak gibi farklılaşmış organları bulunmadan tüm yaşam süreçlerini yürütme yeteneğine sahip ilkel bitkilerdir. Bir ya da çok gözeli, küme biçimli, iplikli ve tal'li(thallus) olabilirler (Anonim, 2009; Rizzo ve ark., 2009). Denizlerle, tatlı sularda yaşayan sucul türleri ile karada, nemli yaşama yerlerinde yaşayan türleri vardır (Güner, 2004; Anonim, 2009).

Algler su içerisinde çeşitli ortamlarda yetişebilirler. Çamurlu ve kumlu ortamlarda yetişen formlara “Epipelik”, taş üzerinde yetişenler “Epilitik”, bazı makroskopik bitkiler üzerinde yetişen “Epifitik” ve bazı hayvanlar üzerinde yaşayanlar “Epizoik” denilmektedir (Güner, 2004).

Nitrojen ve fosfor düzeyinin yüksek olduğu durumlarda ve sıcak, sakin, güneşli havalarda yoğun miktarda üreyebilirler. İki gruba ayrılırlar, plankton algler ve iplikli algler (Anonim, 2009; Lancar ve Krake., 2002]. Plankton algler: Suda genellikle tek bir hücre ya da küçük koloni halinde özgürce yüzen, suyun renginin kahverengi ya da yeşile dönüşmesine neden olan alg türleridir (Anonim, 2009; Lawrence ve Weldon, 1965; Lancar ve Krake., 2002).

b. Hidrofitler (Vasküler Bitkiler): Daha karmaşık yapıya sahip bu bitkiler, kök, gövde, yaprak ve çiçek gibi özelleşmiş dokulara sahip su bitkileridirler. Tek yıllık ve çok yıllık olabilirler. Bu bitkiler genel olarak yaşadıkları su ortamına göre su yüzeyine çıkan, su altı ve yüzen bitkiler olmak üzere üç büyük gruba ayrılırlar (Söğüt,1998; Lancar ve Krake., 2002, Martin ve ark., 2009).

- **Su Yüzeyine Çıkan Bitkiler:** Bu bitkilerin organlarının bir kısmı su içinde bir kısmı su üzerinde bulunur. Örneğin, bitkinin kökleri ve yapraklarının bir kısmı tamamen su içerisinde, yapraklarının diğer bir kısmı ve çiçekleri su üzerinde gelişebilir (Güner, 2004; Anonim, 2009; Lawrence ve Weldon, 1965; Martin ve ark., 2009). Sığ su bölgelerinde yaşayan bitkilerde, rüzgar ve dalgalara karşı dayanabilmek için güçlü kökler vardır (Anonim, 2007). Bu bitkilerde, hem su altında hem de su üstündeki yaprakların, ortam değişikliği nedeniyle farklı tiplerde geliştiği görülür. Bu olaya biyolojide heterofili denir (Güner, 2004).
- **Su Altı Bitkileri:** Vejetatif organlarının hemen tümü su yüzeyinin altında bulunan, genelde kökleri ya da kök benzeri organları ile su tabanına tutunmuş olarak yaşayan, çiçekleri çoğu kez su yüzeyi üzerine çıkabilen bitkilerdir (Güner, 2004; Söğüt,1998; Anonim, 2009; Rizzo ve ark., 2009). Bu gruptaki türlerin tüm fotosentetik kısımları su altındadır. Gövdeleri ve yaprakları lignin taşımadığı için yumuşaktır. İnce, uzun, şeritsi ya da parçalı yapraklarıyla gerekli esnekliği kazanmışlardır. Bu sayede zarar görmeden su hareketlerine karşı koyarlar. Tozlaşma rüzgarla ya da böceklerle olur (Bakacak, 2010).



- Yüzen Su Bitkileri: Su içerisinde gelişen bitkiler tutunma organları ile kendilerini bir yere tutturduktan sonra yapraklarını geliştirerek su yüzeyine çıkarlar ve böylece yüzer hale geçerler. Bu tip bitkilerin yanında hiçbir yere tutunmayıp su yüzeyinde yüzen bitkiler de vardır. Bu nedenden dolayı yüzen bitkiler ikiye ayrılır (Güner, 2004; Lancar ve Krake., 2002).

i. Suda serbest yüzenler: Gövdeleri ile yapraklarının büyük bir bölümü su yüzeyinde, su yüzeyinin üzerinde ya da su altında özgürce yüzen bitkilerdir (Anonim, 2009). Bu bitkiler, besinlerini temin etmek için tamamen suya bağımlıdır (Anonim, 2007). Genellikle geniş alanlara yayılarak vejetatif büyüme gösterirler. Bazı türleri hızla çoğaldığı için güneş ışığının suyun alt kısımlarına ulaşmasını engelleyerek buradaki çeşitliliğe ket vururlar (Anonim, 2009; Bakacak, 2010).

ii. Kökleri ile tutunup yaprakları ile yüzenler: Kökleri su altındaki toprak içinde, yapraklarının büyük bir bölümü ile çiçekleri, su yüzeyi üzerinde bulunan ya da su ile doymuş topraklarda gelişen su bitkileridir (Anonim, 2009; Güner, 2004). Su yüzeyinde yüzen yapraklar sert yağmur damlalarına ve diğer dış etkilere karşı zarar görmemeleri için derimsi yapıda kalın bir kutikula tabakasına sahiptir. Stomalar, yaprakların havaya bakan yüzünde bulunur. Su yüzeyinde bulunan yapraklar, altında kalan suyu gölgelediği için, suda bulanıklığı artırır, ışık geçirgenliğini azaltırlar (Bakacak, 2010).

2. Su Bitkilerinde Üreme

Su bitkilerinde üç çeşit üreme tipine rastlanır: Tomurcuklanma veya çeliklenme (Vejetatif), eşeysiz (sporla) ve eşeyli üreme (Cirik ve ark., 2011).

I. Tomurcuklanma veya çeliklenme (Vejetatif) ile Üretim

Bu üreme tipinde özel üreme hücreleri yoktur. Basit hücre bölümleri veya ana hücreden ayrılan bağımsız bireyler halinde gelişebilen vejetatif yapılarla meydana gelen üreme tipidir (Güner, 2004; Söğüt,1998).

Vejetatif üreme, su altı yabancı otlarının büyük bir bölümünün, yeniden büyümeleri ve yeni alanları bulaştırmaları için temel yöntemdir. Bu üreme için en yaygın yöntem parçalanmadır. Parçalanma sonucunda, 2 ya da daha fazla boğumdan oluşan bitki bölümleri rüzgar, su, hayvanlar ya da insanlar tarafından daha önce bulaşmamış olan alanlara taşınmaktadır (Anonim, 2009).

Su bitkilerinde görülen bazı vejetatif üreme tipleri;

- Ana eksenden kopan parçanın yeni bir bireyi meydana getirmesi: Bu tip çoğalmada, ana bitkinin belirli kısımları parçalanır ve bu parçalar daha sonra sürgünler vererek tam bir bitkiyi meydana getirir. Buna örnek olarak, *Eloidea*, *Ceratophyllum*, *Utricularia* cinsleri verilebilir.
- Rizom oluşumu ile üreme: Su altında bulunan bitkilerin rizomları üzerindeki köksü iplikçiklerin yan sürgünler vermesiyle yeni sürgünlerin oluşmasıdır. Örneğin, *Alisma*, *Acorus*, *Nuphar*, *Potamogeton* cinsleri verilebilir.
- Kış tomurcuklarıyla çoğalma: Havaların değişmesi ile bitki canlılığını korumak için kış tomurcukları meydana getirir. Bu tomurcuklar bitkiden ayrılır ve elverişsiz çevre koşullarının geçmesini bekler. Uygun koşullar geldiğinde büyümeye başlar ve yeni bitkiyi meydana getirir. Buna örnek olarak *Myriophyllum* cinsi verilebilir (Güner, 2004; Söğüt,1998).

II. Eşeysiz (Sporla) Üreme

Bu üreme tipinde, bitkiden gelişerek yeni bitkileri meydana getirme yeteneğinde olan eşeysiz hücreler görevlidir. Bunlara spor denir. Sporlar oluşum şekline göre ikiye ayrılır.

- a. Ekzosporlar ile Üreme: Ana bitkide bazı hücrelerin dışı doğru meydana getirdikleri ve özel bir kese içerisinde oluşmayan sporlardır (alg ve mantarlarda yaygındır).
 - Konidispor : Bazı mantarlarda liflerin uçlarında dışarıya doğru boncuk dizisi şeklinde olurlar.
 - Basidispor : Bazidium denen torbalarda meydana gelir.
 - Ezidispor : Çift nükleuslu olarak oluşan konidispor tipidir.
 - Üredospor : Yaz mevsiminde oluşan bir spordur.
 - Tenatospor : Kış mevsiminde oluşan bir spordur.
- b. Endosporla ile Üreme: Ana bitkide ya bir vücut hücresinin protoplastının parçalara ayrılıp ana çeperden kaçmasıyla ya da özelleşmiş ve sporangium adını alan hücrelerin içinde oluşan sporlardır.
 - İzospor : Çepersiz 1-2, bazende daha fazla sayıda kamçıları ile hareket eden sporlardır. Özellikle alg ve mantarlarda yaygındır.
 - Aplanosporlar : Kamçısız dolayısıyla hareketsiz ve kalın çeperler ile kuşatılmış sporlardır.
 - Heterosporlar : Morfolojik olarak farklı olan sporlardır. Bu durum heterospor olarak adlandırılır. Eğreltilerin bazı gruplarında görülür (Cirik ve ark., 2011).

III. Eşeyli Üreme



Aynı veya farklı iki bireyden oluşan, eşey bakımından farklı iki üreme hücresi veya çekirdeğinin birleşip gelişmesiyle olan üremedir. Eşeyli üremede birleşen üreme hücrelerine gamet, birleşmeye döllenme, oluşan hücre ya da çekirdeğe zigot denir. Gametler ise gametangium denen organlar içinde oluşurlar. Bu yapılar alglerde ve mantarlarda tek ana hücrenin farklılaşması ile oluşmuştur. Eğrelti, karayosunları ve yüksek yapılı bitkilerde ise üreme organları çok hücreli yapıya dönüşmüştür (Cirik ve ark., 2011).

3. Su Bitkilerinin Çevresel İlişkileri (Ekolojisi)

Işık : Işık bitkiler üzerinde fotosentez aktivitesi yolu ile etkili olmaktadır. Akuatik bitkiler ışık ihtiyacını güneşten almakla birlikte genel olarak belirli ışık yoğunluklarına duyarlıdır. Işık yoğunluğu arttıkça sucul bitkilerin fotosentez seviyesi de artış gösterir. Buna rağmen yüksek ışık yoğunluğunun bitkilerin gelişimini engellediği de bilinmektedir. Bu bağlamda, sucul bitkiler ışık şiddeti ve maruz kalma zamanlarından etkilenmektedirler (Söğüt,1998).

Bitkilerin gün uzunluğuna karşı olan duyarlılığına fotoperiyodizm, bu tip bitkilere de fotoperiyodik bitkiler denilmektedir. Buna göre bitkiler genelde uzun gün, kısa gün, uzun-kısa gün, kısa-uzun gün ve nötr gün bitkileri olarak beş grup altında incelenebilmektedirler. Su bitkilerinden su yosunları ve makro algler karanlık sayılabilecek yerlerdeki ışıkla yetinebilmektedirler. Su içi makrofitleri buldukları yerlerdeki ışığa uyum sağlayarak fotosentez yaparlar. Bu da onların yapılarını ışıktan daha fazla yararlanabilecekleri şekilde değiştirmiştir (Söğüt,1998). Sığ ve berrak sulardaki bitkiler güneş ışığından daha fazla yararlanırlar. Fakat derin ve bulanık sulardaki köklü bitkilerin ışıktan yararlanmaları daha zordur (Anonim, 2007).

Sıcaklık: Sıcaklık, bitkilerin ilkbaharda gelişmeye başlamaları ile sonbaharda durgunluk dönemine girmelerini sağlayan ve büyüme oranlarını sınırlandıran, en önemli çevresel etkenlerden biridir (Anonim, 2009). Minimum sıcaklık, bitkinin büyüme ve gelişim faaliyetlerini sürdürdüğü en düşük sıcaklıktır. Bu sıcaklığın altında bitkide büyüme olmamaktadır. Optimum sıcaklık, bitkinin yaşamını sürdürdüğü en uygun sıcaklık değeridir. Maksimum sıcaklık ise, bitkinin büyüme gösterebildiği en yüksek sıcaklıktır (Söğüt,1998). Sıcaklık değişimleri çok az olan bitki formlarına stenoterm, çok olanlar ise, euroterm denilmektedir (Güner, 2004). Bitkilerin sığa en dayanıklı kısımları kökleridir. Su bitkilerinin tohum, spor, kış tomurcukları, yumru ve soğanları düşük sıcaklıklara dayanıklı iken yaprak, gövde ve çiçekleri daha hassastır (Söğüt,1998).

pH İlişkisi: Suyun pH'ı ve sucul bitkilerin dağılımı arasındaki ilişki karışıktır, su altı bitkiler üzerinde pH'ın, kalsiyum ve magnezyumun, karbonat ve bikarbonatların etkisini ayırt etmek güçtür. Ancak, bununla birlikte, sucul bitkilerin suyun pH'ı üzerindeki etkisi bulunmaktadır.

Fotosentez esnasında CO₂'nin tüketilmesi ile sudaki karbonik asit miktarı azalır ve suyun pH'ı yükselir. Solunum fotosentezi geçtiği zaman suya serbest CO₂ ilavesi olur ve sistemdeki karbonik asit miktarı artar, böylece suyun pH'ı da azalır. Sonuç olarak sucul bitkiler gece boyunca su kütlesinin pH'ını azaltma eğiliminde, gün boyunca ise yükseltme eğilimindedir (Cirik ve ark., 2011). Ayrıca su altı bitkilerinde pH, özellikle N ve P olmak üzere, sudaki iyonları düzenleyerek besin maddesi alınmasını ve ayrıca besin maddelerinin çözünürlüğünü etkilemektedir. Yüzen su bitkileri ise pH değişimine hoşgörülü oldukları belirlenmiştir (Anonim, 2009).

Diğer Bazı Faktörler: Oksijen sudaki erimiş gazlar içerisinde en önemlidir. Su sıcaklığına bağlı olarak O₂ yoğunluğu değişmektedir. Su bitkileri fotosentez sonucu O₂ üretir ve bu O₂'nin bir kısmını solunum için gövdesindeki boşluklarda biriktirirken bir kısmını da su ortamına geçirmektedir (Söğüt,1998). Işık şiddeti denge seviyesinden aşağı düştüğü zaman solunum fotosentezi geçer ve bitkiler ürettiklerinden daha fazla oksijeni tüketmeye başlar. Her gece ve bazı karanlık günlerde bu olay gerçekleşir. Birkaç karanlık gün bir sıra halinde seyrederse, bitkili bir havuzdaki oksijen tükenebilir. Ayrıca su bitkilerinin sürekli suya ölü, kök gövde, yaprak gibi yapılarını bırakmaları suyun oksijenini azaltmaktadır (Cirik ve ark., 2011).

Su içi bitkilerinin büyümesinde basıncın da etkisi bulunmaktadır. Özellikle kapalı tohumlu bitkiler hidrostatik basınç artışlarına oldukça duyarlıdır. Basıncın artmasıyla bitkideki gelişme duraklamakta, yapraklar küçülmekte ve gövde incelmektedir (Söğüt,1998).

Canlıların büyüme için gereksinim duydukları besin tuzlarından azot ve fosfor özellikle önemlidir. Birçok su altı bitkisinde, etkili bir karbon özümlemesi ve karbon yoğunlaştırma mekanizmaları için, yüksek azot yoğunluklarına gereksinim vardır (Anonim, 2009). Fakat element halindeki azot, nitrat veya amonyak formlarında fikse edilmeden bitkiler tarafından kullanılamaz. Bakteri ve mavi-yeşil alglerin farklı türleri azotu fikse edebilme kabiliyetine sahipken yüksek bitkilerin hiçbiri bu özelliğe sahip değildir. Bununla birlikte sucul eğreltilerden *Azolla*, azotu fikse edebilen mavi-yeşil alglerden *Anabaena azollae* ile simbiyotik bir ilişki getirmiştir. *Azolla*, alglere besin ve koruma sağlarken, alglerde eğreltiotu için fikse edilmiş azot sağlamaktadır (Cirik ve ark., 2011).

Su bitkilerinde büyüme ve gelişim üzerine suyun derinliği, rüzgar, su hareketleri ve balık tüketimi etki etmektedir. Bu etkenlerle su bitkileri %2-10 oranında kayba uğrayabilmektedir. Bu da toplam biyomasın % 0,5-8'ini oluşturmaktadır (Söğüt,1998).

4. Kaynakça

Anonim, (2007). *Guide to Understanding Freshwater Aquatic Plants*. RI Department of Environmental Management Office of Water Resources, 3-5, USA.

Anonim, (2009). *Su Yabancıotları (Yayılış Alanları, Yaşamları, Çevresel İlişkileri, Sorunları ve Savaşım Yöntemleri)*. T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı, Devlet Su İşleri Genel Müdürlüğü, İşletme ve Bakım Dairesi Başkanlığı, Ankara.

Bakacak, A., (2010). *İstanbul Üniversitesi, Alfred Heilbronn Botanik Bahçesinin Su Bitkileri Üzerinde Sistemik Araştırmalar*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü :s 3-5, İstanbul.



- Cirik, Ş., Cirik, S. & Conk-Dalay, M., (2011). *Su Bitkileri II (İçsu Bitkilerinin Biyolojisi, Ekolojisi, Yetiştirme Teknikleri)*. E.Ü. Su Ürünleri Fakültesi Yayınları, No:61, 1-63 s, İzmir.
- Güner, H., (2004). *Hidrobotanik (Su Bitkileri)*. E.Ü. Fen Fakültesi Kitaplar Serisi No:91, E.Ü. Basımevi, 86-95 s, İzmir.,
- Lancar, L., & Krake, K., (2002). *Aquatic Weeds & their Management. International Commission on irrigation and Drainage*. 1- 65.
- Lawrence, J.M., & Weldon, L.W., (1965). *Identification of aquatic weeds*. Hyacinth Control J, 4: p 5-17.
- Martin, B.M., Ginger, M.A.,& Ken, A.L., (2009). *Creating Wildlife Habitat with Native Florida Freshwater Wetland Plants* (CIR 912).
- [Rizzo](#), D., [Boser](#), S.M., & [Swistock](#), B., (2009). *A Field Guide to Common Aquatic Plants of Pennsylvania*. Penn State College of Agricultural Sciences: s 2, USA.
- Söğüt, Z., (1998). *Su Bitkileri ve Peyzaj Mimarlığında Kullanımı*. Ç.Ü Ziraat Fakültesi Genel Yayın No:122, Çukurova Üniversitesi Yayınları No:159, 11-54s, Adana.



CALCULATION OF GAMMA-RAY KERMA COEFFICIENTS FOR SOME CONCRETE MATERIALS

Murat Sirin

Recep Tayyip Erdogan University, Central Research Laboratory, Rize, Turkey

murat.sirin@erdogan.edu.tr

Abstract

Experimental and theoretical attenuation coefficients for five concrete samples with and without mineral admixtures were calculated at 59.5 and 661 keV gamma energies in the previous study. Kerma coefficient (k) of these concretes was calculated theoretically and semi-experimentally by using the data of attenuation coefficients at the same energies. A good agreement was observed when the determined theoretical and semi-experimental kerma coefficients were compared. In addition, the kerma coefficients calculated for concrete samples were plotted against photon energy. As a result, all kerma coefficient curves exhibited the same tendency regardless of the material type.

Keywords: *Shielding, γ -kerma coefficient, Mass attenuation coefficient, Concrete.*

1. Introduction

Nuclear science and technology have been developing rapidly lately, and the use of nuclear energy and radioisotopes has increased in the daily lives of people such as nuclear weapons, nuclear energy, space research and medicine. As a result of the use of radiation in these areas, people may be exposed to the negative effects of radiation. For radiation protection inside the homes and buildings where we live, the construction material should provide adequate protection and keep the possibility of harmful effects to individual acceptable at a reasonable cost (Mann et al., 2016). Concrete is a highly suitable material for optimizing protection against gamma rays to reduce the biological effects caused by radiation. Concrete, which is easy to pour and has a lower cost to obtain (Rezaei-Ochbelagh and Azimkhani, 2012), has an acceptable strength and density of attenuation of gamma rays. Construction concretes produced with different mineral additives are frequently used in the absorption of radioisotopes emitted in nuclear power plants and in the construction of the walls of oncology and radiology rooms in hospitals. For that reason, in the construction of medical accelerator rooms, high-density concrete (3.0 to 5.0 g cm⁻³) is frequently used to provide protection against radiation (Oto and Gür, 2013).

The main materials of the concrete are Portland cement, fine sand, coarse aggregate and water. Factory waste products such as fly ash and granular blast furnace slag are often used to add value to waste products in concrete construction instead of Portland cement. Thus, replacing Portland cement used in concrete production by using factory waste by-products is very beneficial both in reducing the cost of concrete and in the recovery of waste products (Yılmaz et al., 2011).

Nowadays, the need to produce and design sustainable radiation protection materials has become a very important issue. Many researchers have conducted studies on the useful reuse of waste materials (Alam et al., 2001; Awadallah et al., 2007; Yılmaz et al., 2011; Oto and Gür, 2013; Gallala et al., 2017; Baltas et al., 2019). The construction materials produced must be designed using industrial wastes and should be eco-friendly and cost-effective. Therefore, research on the use of these waste products in shielding design will be very useful in reducing many environmental problems.

Kerma was defined as the abbreviation for the kinetic energy released per unit mass. Similar to the amount of dose absorbed, the unit of kerma is the joule per kilogram, so-called the gray (Gy). The energy of the incoming photons is transferred to the material in a two-stage process. In the first stage, the incoming photon loses its energy through various interactions such as photoelectric effect, Compton effect, pair production and transmits it to the second charged particles. In the second stage, charged particles are absorbed by transferring all their energy to the environment by atomic excitations and ionizations. Kerma measures ions generated by some radiation in a substance, and the absorbed dose measures the ions which are withdrawn into the material from which they are formed. The kerma and the absorbed dose need not necessarily to be equal because the ions formed may have the ability to escape without being absorbed in the material (Podgorsak, 2005; Nazemi et al., 2019).

Considering the aforementioned information, in this work, the experimental mass attenuation coefficients of the studied concrete samples were taken from the study by Yılmaz et al. (2011). Kerma coefficients were determined as theoretically and semi-experimental. Calculated theoretical and semi-experimental gamma kerma coefficients were compared to each other.

2. Materials and methods

The experimental mass attenuation coefficients of five concrete samples with and without fly ash and blast furnace slag in different proportions (MF5 and MF10: 5% and 10% fly ash added, MB5 and MB10: 5% and 10% fly ash added and MO: without additive) were determined using an Ortec (BGEM55P4 model) HPGe detector at 59.5 and 661 keV photon energies by Yılmaz et al. (2011). Taking into account the total mass attenuation coefficient and partial interaction possibilities, the kerma coefficients, k , (in Gy.cm²/photon) are determined by the method described by El-Khayatt (2017) with the following equations.

$$k_{Ex}(E) = k_D \sum_i w^i \left[(\mu/\rho)_{\tau,Ex}^i E + \bar{f}_C (\mu/\rho)_{C,Ex}^i E + (\mu/\rho)_{\kappa,Ex}^i (E - 1.022) \right] \quad (1)$$



$$k_t(E) = k_D \sum_i w^i \left[(\mu/\rho)_{\tau,t}^i E + \bar{f}_C (\mu/\rho)_{C,t}^i E + (\mu/\rho)_{\kappa,t}^i (E - 1.022) \right] \quad (2)$$

where $k(E)$ is the kerma coefficient at a given energy E , and $(\mu/\rho)_{\tau}^i$, $(\mu/\rho)_C^i$ and $(\mu/\rho)_{\kappa}^i$ are the mass attenuation coefficients of photoelectric, Compton scattering and pair production, respectively. The k_D ($k_D = 1.602 \times 10^{-10}$ Gy.g / MeV) constant is the energy conversion coefficient. The abbreviations ‘ Ex ’, and ‘ t ’ refer to experimental and theoretical values, respectively. \bar{f}_C is the average fraction of photon energy transferred to the kinetic energy of charged particles produced or released in the absorber during the Compton process (Attix, 1986). \bar{f}_C can be estimated from the ratio of the energy transfer, σ_{tr} , and the Compton, σ_c , cross-sections (Abdel-Rahman and Podgorsak, 2010).

$$\bar{f}_C = \sigma_{tr} / \sigma_c \quad (3)$$

In this study, we compute \bar{f}_C for concrete specimens at 59.5 keV and 661 keV photon energies in the sense reported by Attix (1986).

3. Results and discussion

The theoretical and semi-experimental values of the gamma kerma coefficients for the concretes are given in Table 1 for energies of 59.5 and 661 keV.

Table 2. The semi-experimental (SE) and theoretical (T) gamma kerma coefficients (in pGy.cm²/photon) calculated for concretes.

Concretes	59.5 keV		661 keV	
	T	SE	T	SE
MO	13.7696	13.7592	3.3763	3.6150
MF5	13.7696	13.7143	3.3762	3.7758
MF10	13.7696	13.7061	3.3761	3.6956
MB5	13.7696	13.7041	3.3762	3.6150
MB10	13.7696	13.7030	3.3761	3.9366

From Table 1, it can be seen that the theoretical values for the gamma kerma coefficient are in good agreement with semi-experimental results. Fig. 1 also shows the variation between theoretical and semi-experimental gamma kerma coefficients for concrete samples as a function of photon energy.



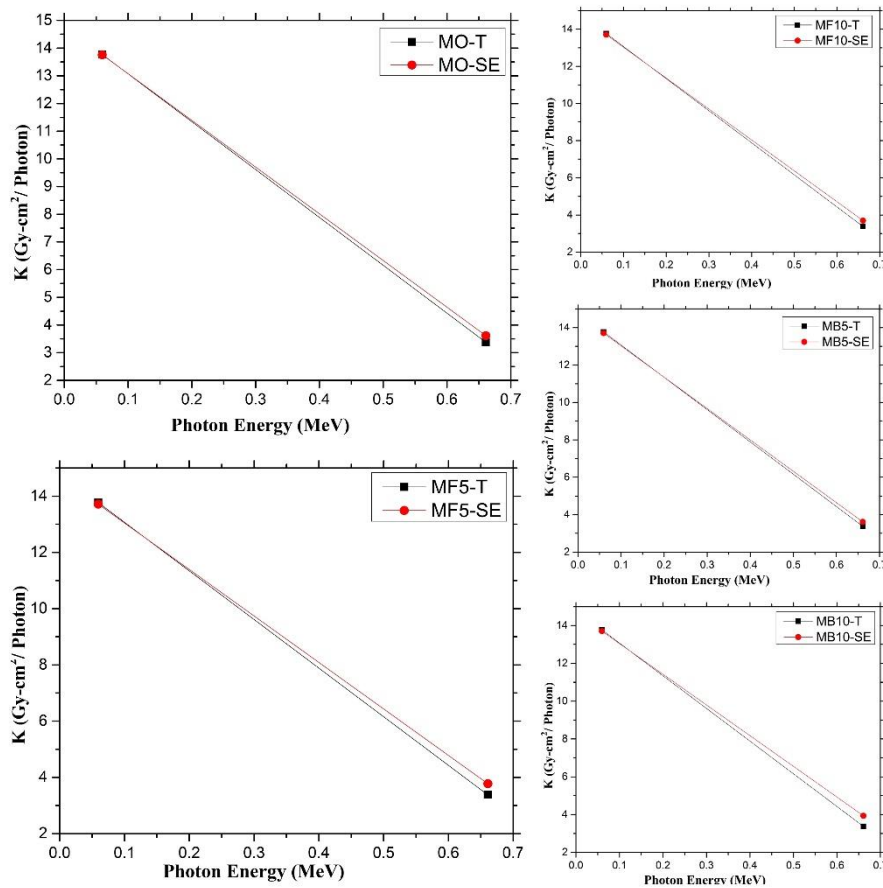


Fig. 1. Calculated theoretical and semi-empirical gamma kerma coefficients for some concretes as a function of photon energy.

From Table 1 and Figure 1, it can be readily understood that the values of the gamma kerma coefficients decrease with increasing photon energy for all concrete samples studied at 59.5 and 661 keV energies. This can be explained by the predominance of Compton scattering processes in intermediate energies. The probability of this interaction is almost independent of the atomic number (Z). Accordingly, the kerma coefficient of all concretes has nearly the same (El-Khayatt, 2017; El-Khayatt and Vega-Carrillo, 2015). In Fig 2, at low energies, where the photoelectric effect dominates, the kerma coefficient value is higher. Thus, the electron does not receive kinetic energy in practice throughout the interaction. This means that for low photon energies, Compton scattering is almost elastic. In addition, it strongly depends upon the atomic number and the photon energy ($\sim Z^4/E^3$); and therefore, a significant variation in kerma coefficients occurs, and higher kerma values are recorded for concretes and low-energy gamma-rays (El-Khyatt, 2017). Finally, when the results were evaluated, kerma coefficient curves of all concrete samples showed the same trend. Overall, it is clear that the determination of gamma kerma coefficients of concretes produced by waste product reinforcement instead of cement is very important for shielding material design.

4. References

- A. El-Khayatt, "Semi-empirical determination of gamma-ray kerma coefficients for materials of shielding and dosimetry from mass attenuation coefficients," *Progress in Nuclear Energy*, vol. 98, pp. 277–284, 2017.
- A. El-Khayatt and H. R. Vega-Carrillo, "Photon and neutron kerma coefficients for polymer gel dosimeters," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 792, pp. 6–10, 2015.
- B. Oto and A. Gür, "Gamma-ray shielding of concretes including magnetite in different rate," *International Journal of Physical Sciences*, vol. 8(8), pp. 310–314, 2013.
- D. Rezaei-Ochbelagh and S. Azimkhani, "Investigation of gamma-ray shielding properties of concrete containing different percentages of lead," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 70, no. 10, pp. 2282–2286, 2012.
- E. Nazemi, B. Rokrok, A. Movafeghi, M. Dinca, and M. Kabir, "Calculation of air kerma inside the radiation field of X-ray tube," *Radiation Measurements*, vol. 124, pp. 79–84, 2019.



- E. Yılmaz, H. Baltas, E. Kırıs, I. Ustabas, U. Cevik, and A. El-Khayatt, “Gamma ray and neutron shielding properties of some concrete materials,” *Annals of Nuclear Energy*, vol. 38, no. 10, pp. 2204–2212, 2011.
- F. H. Attix, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. New York: Wiley, 1986.
- H. Baltas, M. Sirin, A. Celik, I. Ustabas, and A. El-Khayatt, “Radiation shielding properties of mortars with minerals and ores additives,” *Cement and Concrete Composites*, vol. 97, pp. 268–278, 2019.
- H. S. Mann, G. Brar, and G. Mudahar, “Gamma-ray shielding effectiveness of novel light-weight clay-flyash bricks,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 127, pp. 97–101, 2016.
- M. Alam, M. Miah, M. Chowdhury, M. Kamal, S. Ghose, and R. Rahman, “Attenuation coefficients of soils and some building materials of Bangladesh in the energy range 276–1332keV,” *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 54, no. 6, pp. 973–976, 2001.
- M. I. Awadallah and M. M. Imran, “Experimental investigation of γ -ray attenuation in Jordanian building materials using HPGe-spectrometer,” *Journal of Environmental Radioactivity*, vol. 94, no. 3, pp. 129–136, 2007.
- Podgoršak Ervin B., *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.
- W. Abdel-Rahman and E. Podgorsak, “Energy transfer and energy absorption in photon interactions with matter revisited: A step-by-step illustrated approach,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 79, no. 5, pp. 552–566, 2010.
- W. Gallala, Y. Hayouni, M. E. Gaied, M. Fusco, J. Alsaied, K. Bailey, and M. Bourham, “Mechanical and radiation shielding properties of mortars with additive fine aggregate mine waste,” *Annals of Nuclear Energy*, vol. 101, pp. 600–606, 2017.



BİR TEKİR KEDİDE ENJEKSİYON YERİ SARKOMU (FİBROKONDROSARKOM) OLGUSU

Mustafa Ortatatl*, Gökhan Akçakavak, Fatih Hatipoğlu, M. Kemal Çiftçi

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya-Türkiye

morta@selcuk.edu.tr*, hdsht_07@hotmail.com, fhatip@selcuk.edu.tr, mkciftci@selcuk.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Bu çalışmada 11 yaşlı erkek bir kedinin sağ femur başı hizasında deri altından kas dokusuna doğru uzanan fibrokondrosarkom olgusu tanımlanmıştır. Cerrahi operasyonla alınan kitlenin makroskopik muayenesinde, 5x6x7 cm ebadında, oldukça sert kıvamlı, solgun beyazımtırak renkte ve yer yer kırmızı alanlar içerdiği görüldü.

Mikroskopik incelemede, tümörün çoğunlukla belirgin atipik özelliklere sahip oval-yuvarlak ve mekik şekilli hücrelerden oluştuğu gözlemlendi. Tümör alanlarında atipik mitozlara ve bazıları oldukça iri, acayip şekilli çekirdeklere sahip pleomorfik tümör hücrelerine rastlandı. Ayrıca 5-25 arasında çekirdeği bulunan çok sayıda ve düzensiz şekilli dev hücreleri görüldü. Tümör alanlarında fibrosit-fibroblast benzeri hücrelerle kollagen ipliklerden oluşan ve yer yer birbirleriyle kesişen fibröz bantlar gözlemlendi. Bunların yanında bazı bölgelerde sınırlı, hiyalinize kondroid bir matriks içerisinde atipik özellikler de gösteren kondroblastlar dikkati çekti. Ayrıca kitlenin merkezine yakın kısımlarda da geniş nekrozlara rastlandı.

Hayvan sahibinden alınan anamnezde, 3-4 yıl kadar önce kedinin kazara tarım makinesiyle yaralandığı ve sağ femoral bölgede femur boyunca uzanan parçalı, doku kayıplı, 8-10 cm uzunluğunda bir yara oluştuğu bilgisine ulaşıldı. Tümörün bulunduğu bölge rutin aşı yeri olmamasına rağmen tümörün histopatolojik yapısı tipik kedi aşı yeri sarkomu ile uyumlu idi. Daha önce bu bölgede geniş bir yara şekillendiği ve bunun tedavi edildiği bilgisi doğrultusunda bu tümörün kedilere özgü enjeksiyon yeri sarkomu olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Enjeksiyon Yeri Sarkomu, Fibrokondrosarkom, Kedi, Patoloji.

1. Giriş

Kedilerde enjeksiyon bölgesinde ortaya çıkan sarkomlara, kedi enjeksiyon yeri sarkomu (Feline injection-site sarcoma, FISS) adı verilir ve bu tümör yumuşak doku sarkomlarının özel bir türünü kapsar. Bu tümörler eskiden, aşı ile ilişkili sarkom (Vaccine-associated sarcoma, VAS) veya aşı yeri sarkomu olarak adlandırılırdı. Bu terim artık uygun görülmemektedir (Kliczkowska et al. 2015), çünkü bu sarkom aşılama dışındaki nedenlerle yapılan enjeksiyonlardan sonra da ortaya çıkabilmektedir; örneğin uzun etkili antibiyotikler ve steroidler, lufenuron, meloksikam, sisplatin enjeksiyonları (Esplin et al. 1999, Kass et al. 2003, Munday et al. 2011, Martano et al. 2012) veya mikroçip yerleştirmelerinden sonra da görülmüştür (Carminato et al. 2001).

Kedilerde aşı yeri sarkomu ilk olarak 1991 yılında Hendrick ve Goldschmidt tarafından Pennsylvania Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde tanımlanmıştır. Araştırmacılar yüksek derecede agresif fibrosarkomlar ile tipik aşı yeri (interskapular bölge) arasında bir ilişki kurmuşlardır. O zamandan beri de yüksek mortaliteye sahip fibrosarkomun tekrarlayan ve agresif bir türü olduğu defalarca gösterilmiştir. Kedilerde aşıya bağlı olarak diğer sarkom türleri de (malign fibröz histiositomlar, osteosarkomlar, kondrosarkomlar ve rabdomiyosarkomlar) ortaya çıkabilmektedir, ancak bunlar fibrosarkomlara göre sırasıyla azalan insidanslarda görülmektedir (Hendrick 2017). Bu tümör genellikle kedilerde bildirilmiş olmakla birlikte 2003 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada (Vascellari ve ark. 2003), köpeklerde de benzer tümörlerin olabileceğine işaret edilmiştir.

Her ne kadar nadir olsa da, bu tümörlerin iyatrojenik olduğuna inanılmaktadır ve kuduza ve kedi lösemi virüsüne karşı aşılama belki de en yaygın nedeni olarak görülmektedir (Saba 2017). Kesin etiopatogenezi bilinmemektedir, ancak yaygın olarak aşılama veya diğer enjeksiyonlar tarafından uyarılan enflamasyonun tümör gelişiminde kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Enjeksiyon bölgesi sarkomları aşırı derecede lokal olarak invazivdir. Cerrahi, radyasyon terapisi ve bazen kemoterapi veya immünoterapi kombinasyonlarını içeren multimodal tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte, tümör nüksü çok yönlü tedavilerde bile yaygındır ve FISS'li birçok kedi sonuçta bu ölümcül hastalığa yenik düşer (Saba 2017).

2. İnsidans, yaş ve cinsiyet

FISS, kedilerde histopatolojik ve sitopatolojik olarak incelenen tüm deri tümörlerinin % 13'ünü oluşturur (Wilcock ve ark. 2012). Kuzey Amerika'da bu tümörün insidansının yaklaşık 10000 aşılamada 1-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve Kanada'da yılda 300-500, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yıllık 2000 olgu gözlenmektedir. İngiltere'de ise bu oran 10.000'de 1-2 olarak bildirilmiştir ancak bu rakam sadece histolojik olarak doğrulanmış olguları kapsadığından, gerçek oranın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. (Kirpensteijn 2006). Polanya'da yapılan bir çalışmada FISS oranı 10000'de 16 olarak bildirilmiştir (Kliczkowska ve ark 2015). Öte yandan aynı araştırmacılar enjeksiyon yeri sarkomlarının kedilerde deri ve deri altı neoplazmalarının % 40'ından sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir.



Tümör 3 yaşına kadar olan genç kedilerde görülebilir, ancak ortalama yaş 8.1 yıldır ve bu yaş, aşı ile ilişkisi olmayan (ortalama 9.2 yıl) fibrosarkomlu kedilerden biraz daha gençtir. Herhangi bir cinsiyet predileksiyonu belirlenmemiştir (Hendrick 2017). Aşılama ve tümör gelişimi arasındaki sürenin 6 hafta ile 13 yıl arasında değişebileceği ancak çoğu zaman tam olarak belirlenmediği kaydedilmiştir (Atasever ve ark 2015).

3. Yerleşim yeri ve makroskopik görünüm

Aşı ile ilişkili sarkomlar boyun, göğüs, bel bölgesinde, böğürlerde ve bacaklardaki aşılama bölgelerinde ortaya çıkar. Amerika'da 1996'da kedilerde kuduz aşısı için sağ bacak distalini tavsiye eden protokollerden bu yana, interskapular tümörlerde azalma ve sağ ekstremiteelerde tümörlerde belirgin bir artış olmuştur (Hendrick 2017). 1996'dan önce FISS, interskapular bölgede diğer herhangi bir bölgeden 5 kat daha sık görülüyordu. 1996'dan sonra tümör yerleşiminde arka ayaklara ve lateral karına önemli bir kayma olmuştur (Shaw ve ark. 2009). FISS oranı, interskapular bölgede % 53.4'ten % 39.5'e düşmüş ve sağ arka bacakta (kuduz aşısı için önerilen yer) % 1.1'den % 9.5'e ve sol lateral karın bölgesi ile birlikte sol arka bacakta (lösemi aşılması için önerilen yer) % 11.4'ten % 13.8'e çıkmıştır (Shaw ve ark. 2009). Birleşik Krallık'ta en sık etkilenen bölge hala interskapular bölgedir (% 84), ardından femoral (% 6), göğüs (% 5), lomber (% 3) ve gluteal (% 2) bölgeler gelmektedir (Kass ve ark. 2003).

Makroskopik olarak en tipik görünüm, subkutis veya iskelet kasında iyi sınırlanmış sert bir beyaz kitle şeklinde olup, ince sulu veya münöz sıvı içeren kistik bir merkezi bulunur. Tümör boyutu büyük ölçüde değişir ve muhtemelen hayvan sahiplerinin bir veterinerine götürmesinden önce ne kadar bekleyeceklerine yani ne kadar zaman geçirdiklerine bağlıdır. Kutsal ve ark (2012) inceledikleri 30 adet FISS şüpheli tümörel kitlenin çaplarının 1-8 cm arasında ve ağırlıklarının da 1-45 gram arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Bu tümörler çok infiltratif olma eğilimindedir ve görüntüleme yöntemleri, tümör odaklarını veya tümörlerin derin fasyal düzlemlere yayılmasını ortaya koyabilir (Hendrick 2017).

4. Histolojik özellikler

Kedi enjeksiyon yeri sarkomunun mikroskopik özellikleri, bir patologun sadece mikroskopik incelemeyle teşhis edebilmesine izin verecek kadar karakteristik olarak görülmektedir (Kliczkowska ve ark. 2015). Düşük büyültmede, tümör dairesel bir yapı gösterir. Subkutiste olduğu zaman, genellikle pannikulus karnozus (dermis altında bulunan deri kasları) kasıyla ilişkilidir ve buradan aşağı doğru uzanır. Sıklıkla kısmi bir fibröz kapsül bulunur. Tümörün sınırlanmış makroskopik görünümüne rağmen, tümörün histolojik "dilleri" çoğu zaman fasyal planlar boyunca kitleden uzağa doğru uzanır. Aşı ile ilişkili fibrosarkomlar, birbirine girmiş demetler halinde düzenlenmiş dolgun işsi hücrelerden oluşur ve iyi diferansiye olmuş olabilir; Bununla birlikte, değişken büyüklük ve şekilli hücreler, pleomorfik çekirdekler ve artan sayıda çok çekirdekli dev hücreleri ile daha anaplastik olma eğilimi gösterir. Histolojik ve sitolojik preparatlarda görülen 20'den fazla çekirdeğe sahip dev hücreleri, bazı tümörlerde oldukça belirgindir. Ağırlıklı olarak lenfositler ve makrofajlardan oluşan periferik inflamasyon oldukça sık görülür (Hendrick 2017).

Enjeksiyon yeri ile bağlantılı olmayan veya "klasik" yumuşak doku sarkomlarının mikroskopik muayenesinde kullanılan histopatolojik derecelendirme sistemi, kedilerde enjeksiyon yeri sarkomlarının değerlendirilmesi için uygun görülmemektedir (Kliczkowska ve ark. 2015). Bu nedenle, yüksek sayıda FISS olgularının incelenmesi temelinde, enjeksiyon bölgelerinde gelişen tümörler için tipik olan 10 histopatolojik özellik belirlenmiştir. Bu özellikler arasında örneğin: lenfosit agregatları, infiltratif tümör kenarları, intralezyonel nekroz, perilezyonel skar / enflamasyon, makrofajlarda adjuvan benzeri materyal, orta-yüksek mitotik oran, neoplastik dev hücreleri ve neoplastik hücreler arasında farklı tip hücrelerin bulunması sayılabilir. Bu 10 özellikten 7'sinin varlığı sarkomayı FISS olarak sınıflandırmaya yeterli olarak varsayılmaktadır (Dean ve ark. 2013, Kliczkowska ve ark. 2015).

Globüler gri/kahverengi intrasitoplazmik materyal (yaygın bir aşı adjuvanı olan alüminyum olduğu gösterilmiştir) içeren makrofajların periferik kümelenmeleri, aşı ile ilişkili sarkomun teşhisini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu madde çok az vakada bulunabilmektedir. Aşı ile ilişkili fibrosarkom ve postvaksinal inflamasyon arasındaki sitolojik ayırım son derece zordur, çünkü granülasyon dokusunda ortaya çıkan fibroblastlar çoğunlukla pleomorfik ve anaplastik olup, neoplastik hücreleri taklit eder. Kesin bir tanı için en iyi yöntem eksizyonel biyopsi ve histopatolojik inceleme yapılmasıdır (Hendrick 2017).

5. Prognoz ve tedavi

Kedilerin enjeksiyon yeri sarkomları, sıklıkla nükseden lokal invaziv tümörler olarak kabul edilmektedir. Bir araştırmada (Saba 2017) FISS'li kedilerde en yaygın ölüm nedeni olarak insancıl ötanaziye yol açan yerel tedavi başarısızlığı gerekçe gösterilmiştir. Primer tümör büyüdükçe üstündeki deriyi germeye başlar ve altta yatan dokuları da istila eder, ayrıca deride gelişen ülser, ağrı, kalıcı kanama, enfeksiyon ve nekroz, kedinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bu tümörler oldukça tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve 1 veya 2 yıllık periyotta bir, iki veya üç kez cerrahi eksizyon gerektirir. Kedilerin büyük çoğunluğu, adjuvan tedavisi olsun veya olmasın, tekrarlanan ameliyatlardan sonra ötenazi ile sonuçlanmaktadır. Bu neoplazmların metastatik potansiyeli başlangıçta düşüktür, ancak sağkalım süresi uzadıkça metastaz riski artmaktadır. Metastazın bölgesel lenf düğümlerinde, mediastinumda ve akciğerlerde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Hendrick 2017).

Yapılan çalışmalarda tümörün histolojik tipi ve özelliklerinin genel sağkalım ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Fibrosarkomlu veya sinir kılıfı tümörü olan kedilerin, malign fibröz histiyositomlu kedilere kıyasla, yaşam süreleri önemli ölçüde uzun bulunmuştur. Rapor edilen medyan sağkalım süreleri bu tümör tiplerinde sırasıyla 640 gün, 645 gün ve 290 gündür (Saba 2017). Mitotik indeks, nekroz yüzdesi ve pleomorfizm derecesi ile belirlenen histolojik dereceler, yumuşak doku sarkomlu köpeklerde uzak metastaz olasılığı ile ilişkilidir ve kedilerde de benzer bir eğilim kaydedilmiştir. Daha yüksek dereceli FISS'li kedilerin metastaz oluşturma olasılığı daha yüksektir ve bu konudaki bir çalışma metastazlı kedilerin genel sağkalım sürelerinin daha kısa olduğunu göstermiştir (Romanelli ve ark 2008).



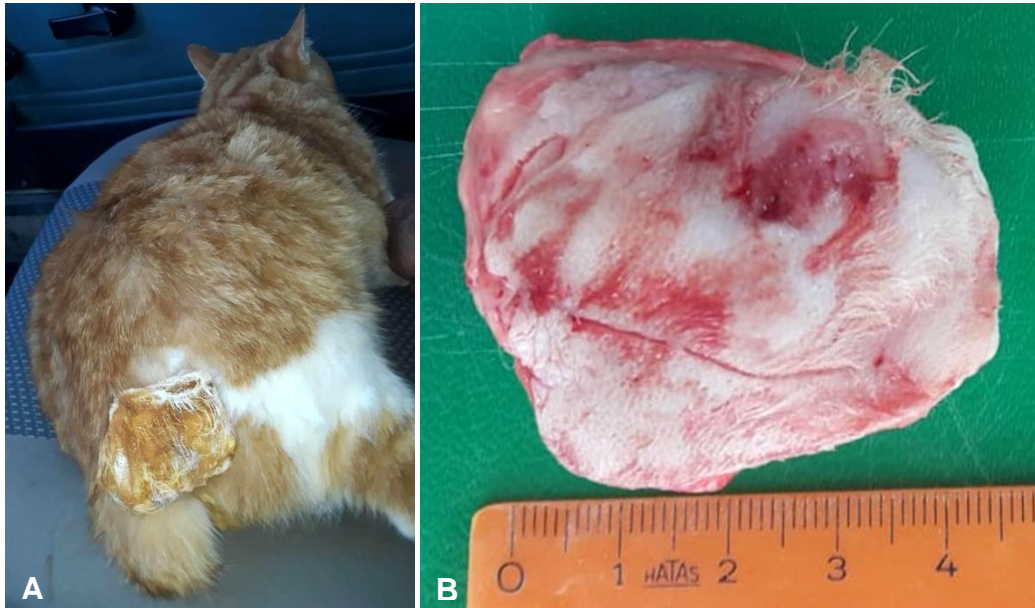
FISS tedavisinde en temel yol agresif cerrahi yani tümörün çevreden geniş bir sınır ile total çıkarılmasıdır. Tümör tanınır tanınmaz, tam olarak alınmasını ve parça kalmamasını sağlamak için çok geniş kenar boşlukları ile çıkarılmalıdır. Tedavi ayrıca kemoterapi veya radyasyon tedavisini de içerebilir. En önemli prognostik faktör ilk cerrahi işlemdir. Çünkü sonraki cerrahi girişimlerde tümör çevresinde yeterli doku olmadığı için geniş sınırlarla alınması mümkün olmamakta ve nüks oranı ve hızı artmaktadır (Saba 2017). Bazı durumlarda kısmi skapulektomi veya epaksiyel kasların (vertebraların transversal uzantılarının üzerindeki kaslar) eksizyonu, bazen etkilenen bir bacağın tam amputasyonu da gerekebilir. İmmünostimülator ajanlar ve radyoterapi kombinasyonları da, kedilerde aşı ile ilişkili sarkomları tedavi etmek veya nüksü önlemek için kullanılabilir (Hendrick 2017).

6. Olgunun Tanımı

Bu raporda 11 yaşlı erkek bir tekir kedinin kuyruğunun dip tarafında, sağ femur başı hizasında deri altı yerleşimli ve kas dokusuna doğru uzanan, enjeksiyon yeri sarkomu niteliğindeki fibrokondrosarkom olgusu makroskopik ve histopatolojik olarak tanımlanmıştır.

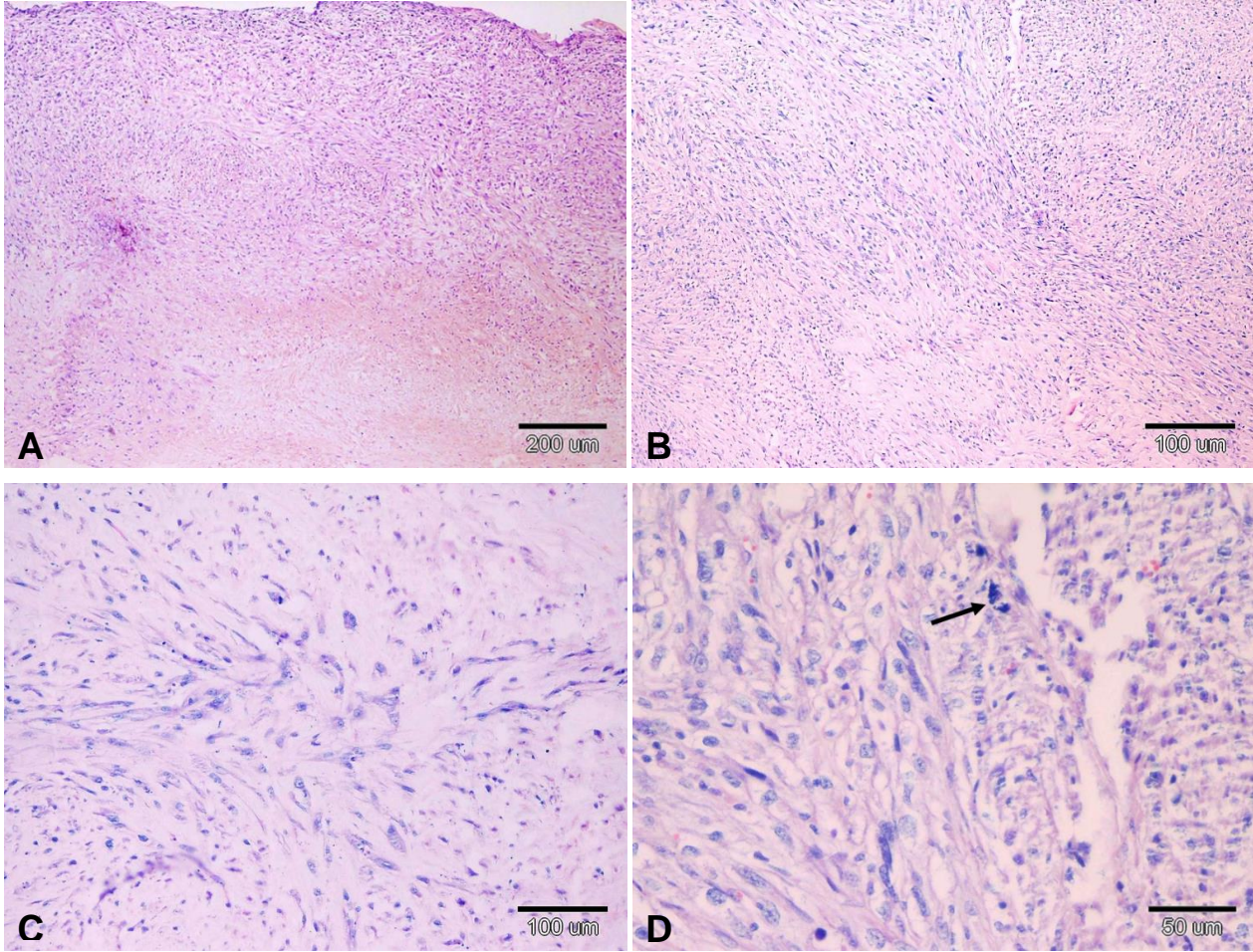
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan hastanesinde cerrahi operasyonla total olarak alınan ve incelenmek üzere Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen kitlenin makroskopik muayenesinde, 5x6x7 cm boyutlarında olduğu, dış yüzeyinin solgun beyazımtırak renkte ve yer yer kırmızı alanlar içerdiği görüldü (Şekil 1A-B). Oldukça sert kıvamda olan kitlenin, kesit yüzünün ise yine solgun sarımtırak-beyaz renkte olduğu ve merkezinde erime/nekroz alanlarının bulunduğu dikkati çekti.

Kitleden alınan örneklerin rutin histopatolojik doku takip ve preparasyon işlemleri gerçekleştirilerek 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen&Eozin ile boyandı. Kesitlerin mikroskopik incelemesinde, tümörün çoğunlukla belirgin atipik özelliklere sahip oval - yuvarlak ve mekik şekilli düzensiz hücrelerden oluştuğu dikkati çekti (Şekil 2A-B). Tümoral alanlarda atipik mitozlar ve bazıları oldukça iri acayip şekilli (bizarre) çekirdeklere sahip tümoral hücrelere (pleomorfik) rastlandı (Şekil 2C-D). Ayrıca 5-25 arasında çekirdeğe sahip çok sayıda ve düzensiz şekilli dev hücreleri görüldü (Şekil 3A). Tümoral alanlarda fibrosit-fibroblast benzeri hücrelerle kollagen ipliklerden oluşan ve yer yer birbirleriyle kesişen veya anafor benzeri yapılar oluşturan fibröz bantlar gözlemlendi. Bu bölgelerdeki tümör hücreleri arasında yer yer hiyalinize alanlara ve ayrıca kitlenin merkezine yakın kısımlarda da geniş nekrozlara rastlandı (Şekil 2A). Bunların yanında bazı bölgelerde sınırlı, hiyalinize kondroid bir matris içerisnde atipik özellikler de gösteren kondroblastlar görüldü (Şekil 3B).

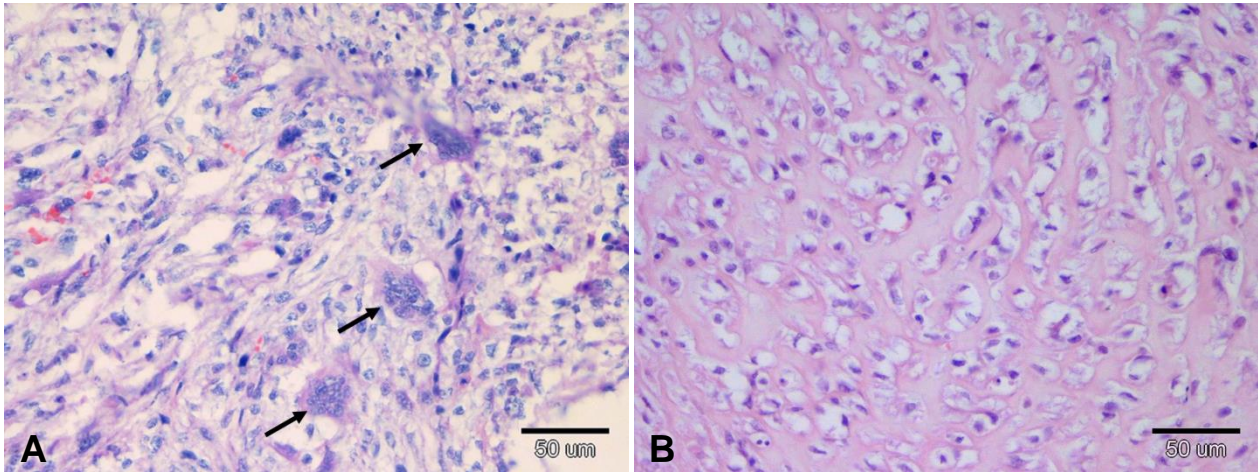


Şekil 1: A. Tümörün alındığı bölge ve kedinin operasyon sonrası görünümü. B. İyi sınırlı, beyaz-gri renkli, yer yer kırmızı renkli alanlar ve deri kalıntıları içeren kitlenin makroskopik görünümü.





Şekil 2: A. Tümörün genel mikroskopik görünümü, alt tarafta geniş nekroz alanı. B. Fibröz bantlardan oluşan anaforgirdap yapılarının genel görünümü. C. Keşişen fibröz bantlar, iri, oval-mekik şekilli pleomorfik fibroblastlar. D. Atipik-pleomorfik, fibroblastik tip tümör hücreleri ve atipik mitoz (ok).



Şekil 3: A. Atipik tümör hücreleri arasında çok çekirdekli dev hücreleri (oklar). B. Kondroid matriks içerisinde atipik kondroblastlar.

7. Sonuç

Hayvan sahibinden alınan anamnezde, kediye en son 5 yıl önce aşı yapıldığı, ancak 3-4 yıl kadar önce kedinin kazara tarım makinesiyle yaralandığı ve (şu an tümörün bulunduğu) sağ femoral bölgede femur boyunca uzanan parçalı, doku kayıplı, 8-10 cm uzunluğunda bir yara oluştuğu ve bunun Veteriner hekimce temizlendikten sonra dikilerek tedavi edildiği bilgisine ulaşıldı.



Tümörün bulunduğu bölge ülkemizde rutin aşı yeri olarak kullanılmamasına rağmen tümörün histopatolojik yapısı tipik kedi aşı yeri sarkomları ile uyumlu idi. Kedilerde aşı yeri sarkomlarının büyük çoğunluğu fibrosarkom niteliğinde olup bunu malign fibröz histiositom, osteosarkom, kondrosarkom ve rabdomyosarkom tipindeki diğer mezenşimal tümörler takip etmektedir. Sunulan olguda ise tümörün miks bir yapıda olduğu ve geniş fibrosarkom alanlarına ilaveten yer yer kondrosarkom niteliğinde bölgelerin de bulunduğu dikkati çekti. Bu yapısı ile söz konusu tümörün, incelenen literatürler doğrultusunda, enjeksiyon yeri sarkomu niteliğinde tanımlanan ilk miks yapılu olgu olabileceği değerlendirildi.

İlk yıllarda bu tümör aşı adjuvanı ile bağlantılı ve bu maddeye karşı meydana gelen yangısal reaksiyon sonrasında geliştiği düşünüldüğü için aşı yeri sarkomu olarak isimlendirilmiştir. Ancak daha sonraları aşı ile ilgisi olmayan diğer enjeksiyonlar sonrasında da oluşabildiği fark edildiği için tümör, kedi enjeksiyon yeri sarkomu olarak anılmaya başlanmıştır. Sunulan olguda da daha önce bu bölgede geniş bir yara şekillendiği ve bunun tedavi edildiği bilgisi bulunduğundan, fibrokondrosarkom niteliğindeki bu tümörün kedilere özgü olduğu bilinen aşı yeri sarkomu veya yeni ifadesiyle enjeksiyon yeri sarkomu olduğu sonucuna varıldı ve Fakültemiz bünyesinde rastlanan ikinci olgu olarak sunulmasının uygun olacağı düşünüldü.

8. Kaynakça

- Atasever, A., Atalan, G., Yaman, D. & Kibar, M., (2015). Bir Kedide Omuz Bölgesindeki Osteosarkom Olgusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(1), 57-61.
- Carminato, A., Vascellari, M., Marchioro, W., Melchiotti, E. & Mutinelli, F., (2011) Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Dermatol* 22: 565-569.
- Dean, R.S., Pfeiffer, D.U. & Adams, V.J., (2013) The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. *BMC Vet Res* 9: 17.
- Esplin, D.G., Bigelow, M., McGill, L.D. & Wilson, S.R., (1999). Fibrosarcoma at the site of lufenuron injection in a cat. *Vet Canc Soc Newslet* 23: 8-9.
- Hendrick, M.J., (2017). *Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues*, [in:] Meuten D. J. (ed.): *Tumors in domestic animals*. 5th ed., John Wiley & Sons, Inc. Iowa State Press, Ames, IO, pp. 145-147.
- Hendrick, M. & Goldschmidt, M., (1991). "Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats?". *J Am Vet Med Assoc*. 199 (8): 968.
- Kass, P.H., Spangler, W.L., Hendrick, M.J., McGill, L.D., Esplin, D.G., Lester, S., Slater, M., Meyer, E.K., Boucher, F., Peters, E.M., Gobar, G.G., Htoo, T. & Decile, K., (2003) Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 223: 1283-1292.
- Kliczkowska, K., Jankowska, U., Jagielski, D., Czopowicz, M. & Sapiernyński, R. (2015). Epidemiological and morphological analysis of feline injection site sarcomas. *Polish journal of veterinary sciences*, 18(2), 313-322.
- Kirpensteijn, J., (2006) Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? *Vet Microbiol* 117: 59-65.
- Kutsal, O., Atalay, S.V., Alçıgır, M.E., Yumuşak, N. & Coşkan, A.S., (2012). Kedilerin aşı ilişkili yumuşak doku sarkomlarında patomorfolojik bulguların değerlendirilmesi. 10A338004 No'lu proje kesin raporu, Ankara: Ankara Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, 2012.
- Martano, M., Morello, E., Iussich, S. & Buracco, P., (2012). A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *J Feline Med Surg* 14: 751-754.
- Munday, J.S., Banyay, K., Aberdein, D. & French, A.F., (2011). Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J Feline Med Surg* 13: 988-991.
- Romanelli, G., Marconato, L., Olivero, D., Massari, F. & Zini, E., (2008). Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001–2007). *J Am Vet Med Assoc.*;232(8):1193–1199.
- Saba, C. F. (2017). Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 8, 13-20.
- Shaw, S.C., Kent, M.S., Gordon, I.K., Collins, C.J., Greasby, T.A., Beckett, L.A., Hammond, G.M. & Skorupski, K.A., (2009). Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc* 234: 376-380.
- Vascellari, M., Melchiotti, E., Bozza, M. & Mutinelli, F., (2003). Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *J Vet Med a Physiol Pathol Clin Med*. 50 (6): 286–91.
- Wilcock, B., Wilcock, A. & Bottoms, K., (2012). Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J* 53: 430-434.



A CASE OF CUTANEOUS PLASMACYTOMA WITH FOCAL AMYLOID DEPOSITION IN A MALTESE POODLE BREED DOG

Mehmet Burak Ates*, Mustafa Ortatatli, Ertan Oruc, Fatih Hatipoglu

Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Konya, Turkey

mehmetburakates@selcuk.edu.tr, morta@selcuk.edu.tr, ertanoruc@selcuk.edu.tr, fhatip@selcuk.edu.tr

*Corresponding author

Abstract

In this case, cutaneous plasmacytoma with focal amyloid deposition in an 8-year-old Maltese Poodle male dog was pathologically described. Recurrence was observed at the site of 5 cm diameter mass, which was extirpated lateral to the right cubiti joint approximately 3 months ago. This recurrent mass, which started from the distal part of the humerus to the proximal part of the tibia, was removed by surgical operation and sent to the Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology. The mass was 5x4x2.5 cm in size, solid-hard consistency and cut-sectional face in rose-pink color. Histopathologic examination revealed oval or round shaped hyperchromatic tumoral cells in the dermis with an abundant and pale cytoplasm, rarely located, oval-rounded nuclei. Tumoral cells were generally similar to normal plasmocytes in a sample structure and there were numerous vessel formation and amyloid deposits between them. Also, in the cytoplasm of tumor cells, it was determined that there were many cytoplasmic immunoglobulin packages which are characteristic of Mott cells. It was observed that tumor cells were negative in Dominici staining to differentiate from mast cell tumor and positive in Methyl Green Pyronin staining which is used to determine the concentration of RNA in plasmacytomas. Brick red colored amyloid deposits were determined by using Congo Red staining. As a result of potassium permanganate-Congo red staining, these deposits were determined as primary amyloidosis (amyloid light chain).

Keywords: *Plasmacytoma, Amyloid, Cutaneous, Maltase Poodle, Mott cell.*

1. Introduction

Cutaneous plasmacytoma is seen mostly in middle-aged and older dogs, but no gender predisposition has been reported. In the risk group, terrier breeds (Yorkshire, Airedale, Scottish terrier), cockerel pups and German shepherd dogs stand out. Although cutaneous interaction has been observed in some cases of multiple myeloma, most cutaneous plasma cell tumors have been reported to be independent of primary bone marrow neoplasms. The incidence of cutaneous plasmacytoma in cats is very low. Mostly of plasmacytoma are single, small, and slightly elevated dermal nodules from ulcerated and alopecic skin. It can sometimes be seen in multiple plasma cell tumors. It is mostly seen in the auricle and fingers, and less frequently in the oral cavity and rectum. The cut-sectional face of the tumor varies from white to pink red. Although macroscopic appearance of plasmacytomas resembles histiocytoma, histological differences are evident at low magnification. Tumor cells with pleomorphic nuclei are seen in indistinct cords and nests. These cells may be mononuclear, multicellular, dual-core or multi-core. Despite this nuclear pleomorphism, cells generally have little or moderate eosinophilic to amphiphilic cytoplasm. Most neoplastic plasma cells do not have the typical plasma cell nuclear chromatin pattern; however, towards the periphery of the tumor, the cells are more like normal plasma cells, some cells may have perinuclear clear areas (Golgi) or circular cytoplasmic immunoglobulin packages. Mitotic activity is generally low. Amyloid deposition can be found to a lesser extent in cutaneous or oral plasma cell tumors. Accumulated is amyloid immunoglobulin-mediated (primary) amyloid and is found in small accumulations distributed between cells, in vessel walls or around the tumor. Although it is present in approximately 10% of cases in dogs, it has been reported to be a useful diagnostic feature. Metastasis to distant tissues in this tumor has been rarely reported (Baer, Patnaik, Gilbertson, & Hurvitz, 1989; Erer & Kiran, 2005; Hendrick, 2017; Rakich, Latimer, Weiss, & Steffens, 1989).

Cutaneous plasmacytoma in dogs are usually benign. Most cases are treated with complete excision and rarely relapse. In one study, tumors with amyloid had a higher recurrence rate (Rowland, Valentine, Stebbins, & Smith, 1991), but in a more recent retrospective study, the presence of amyloid had no prognostic significance (Cangul, Wijnen, Van Garderen, & van den Ingh, 2002). It was aimed to contribute to the field of veterinary oncology by defining histopathological plasmacytoma with amyloid accumulation which recurred after total extirpated.

2. Case History

In this case, cutaneous plasmacytoma with focal amyloid deposition in an 8-year-old Maltese Poodle male dog was pathologically described. Recurrence was observed at the site of 5 cm diameter mass, which was extirpated lateral to the right cubiti joint approximately 3 months ago. This recurrent mass, which started from the distal part of the humerus to the proximal part of the tibia, was removed by surgical operation and sent to the Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology.

3. Material and Methods

For histopathological examination, tissue samples taken from the tumour mass were fixed in 10 % formaldehyde solution one day and routine tissue processing procedures were performed. Then the tissue sections embedded in paraffin blocks were cut on 5 micrometer thick and stained with hematoxylin-eosin (H&E), methyl green pyronin (MGP), mast cell stain (Dominici). In addition,



these sections were treated with potassium permanganate and then stained with congo red and examined under a light microscope (Olympus BX51, Tokyo, Japan).

4. Results and Discussion

The mass was 5x4x2.5 cm in size, solid-hard consistency, and cut-sectional face in rose-pink color. Histopathologic examination revealed oval or round shaped tumor cells in the dermis with an abundant and pale cytoplasm, oval-rounded mono, bi, or multi nuclei (Figure 1A-C). Moderate mitotic activity was determined. Tumoral cells were generally similar to normal plasmacytes in a sample structure and there were numerous vessel formation and amyloid deposits between them (Figure 1D). Perinuclear clear-white areas which were thought to be Golgi were seen in some of the tumor cells (Figure 1E). In addition, some tumor cells had intracytoplasmic inclusions consisting of immunoglobulin packs in the form of translucent vacuoles (Mott cells) (Figure 1F). It was observed that tumor cells were negative in Dominici staining to differentiate from mast cell tumor. However, tumor cells were found to be positive in Methyl Green Pyronin staining used to determine the RNA concentration in Plasmacytomas (Figure 2A). Brick red amyloid deposits between tumor cells and vessel wall were determined using Congo Red staining (Figure 2B-D). Sections were treated with potassium permanganate prior to Congo red staining. Subsequent investigations revealed that amyloid did not lose its affinity for Congo red and stained red. As a result of potassium permanganate-Congo red staining, these deposits were determined as primary amyloidosis (amyloid light chain). In a study of six elderly dogs (mean age 10.7 years) with cutaneous plasmacytoma associated with local amyloid deposition, it was reported that amyloid deposition was found between neoplastic plasma cell groups and that amyloid deposited after treatment with potassium permanganate and stained with Congo red was the primary amyloid (Rowland et al., 1991). Although amyloid deposition is present in only 10% of canine cases, it is considered an important adjunct diagnostic feature in plasmacytomas (Hendrick, 2017). Uniform round cells, moderate basophilic cytoplasm, perinuclear semi-clear region, mono- or binucleotic eccentric uniform nuclei and low mitotic counts reported as characteristic plasmacytoma histopathology are similar to the histopathological findings in our study (Ates, Ortatagli, Hatipoglu, & Ozdemir, 2019; Erer & Kiran, 2005; Hendrick, 2017). In a study of 49 specimens of 46 dogs with cutaneous plasmacytoma, it was reported that this tumor was most commonly found in middle-aged and old dogs (mean age, 9.7 years) in the finger, lip, and ear skin. It was seen that the graded histopathological findings coincided with the findings in this case. In addition, methyl green pyronin staining was negative in only 5 of these samples (Baer et al., 1989). From this perspective, it can be said that MGP staining in plasmacytomas is very important in diagnosis. In a study of 75 dogs diagnosed with mucocutaneous plasmacytoma, it was reported that there was no gender predisposition and that most of the dogs were adults (mean, 9.7 years) and did not recur after surgical excision (Rakich et al., 1989). Although the findings in this study were similar, they were differentiated by recurrence. In addition, cutaneous plasmacytoma treated by surgical excision in a 5-year-old neutered Bernese Mountain Dog has been reported to progress to a rapid and aggressive clinical course of plasma cell leukaemia (Rout et al., 2017). Therefore, recurrence or malignant form may be observed after surgical treatment in cutaneous plasmacytomas.



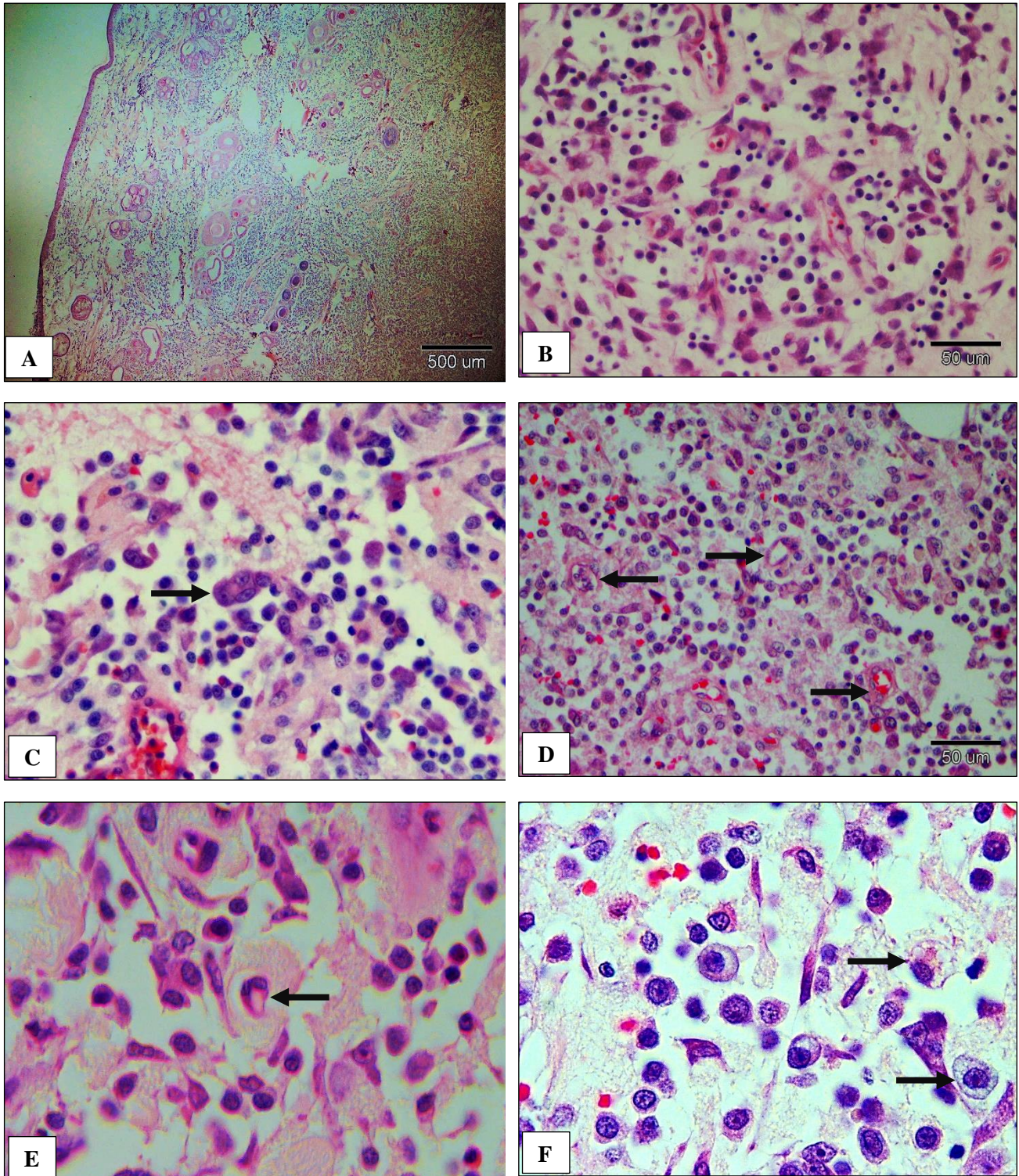


Figure 1. A: Oval or round shaped tumor cells in the dermis (H&E, 4x), B: Neoplastic plasma cells (H&E, 40x), C: Multinucleated tumor cell (arrow, H&E, 40x), D: Numerous vascular structures between tumor cells (arrows, H&E, 40x), E: Binucleated tumor cell with perinuclear clear-white areas (Golgi, arrow, H&E, 100x) F: Intracytoplasmic inclusions of immunoglobulin packages in the form of translucent vacuoles in tumor cells (Mott cells, arrows, H&E, 100x)

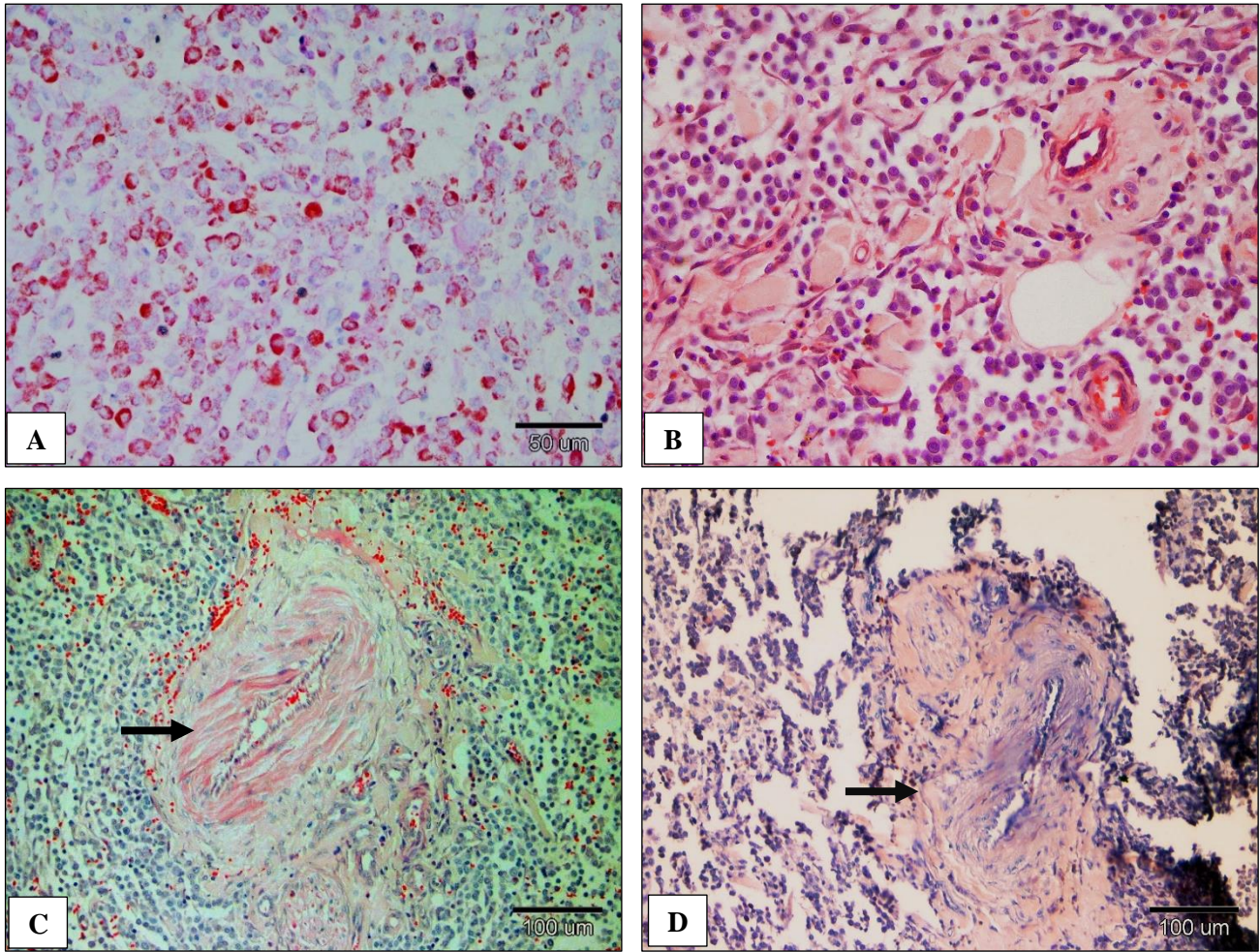


Figure 2. A: Positive plasma cells with methyl green pyronin stain (40x), B: Amyloid deposition between neoplastic plasma cells (H&E, 40x), C: Amyloid deposition in the vessel wall (arrow, H&E, 20x), D: Deposition of amyloid stained in brick red with Congo red after potassium permanganate in the vessel wall (arrow, 40x).

5. Conclusion

Cutaneous plasmacytomas observed in dogs are often considered benign tumors that are not associated with multiple myeloma. Although it is reported that recurrence does not occur when it is removed by surgical operation, recurrence can be seen in rare cases as in this case. Therefore, it is necessary to follow up the patient after surgical excision in terms of both recurrence and conversion to malignant form. In addition, besides the characteristic histopathological findings of cutaneous plasmacytoma, methyl green pyronin staining and amyloid deposits were also important in diagnosis.

6. References

- Ates, M. B., Ortatatli, M., Hatipoglu, F., & Ozdemir, O. (2019). *Concomitant Two Tumours in A German Shepherd Dog: Cutaneous Plasmacytoma and Basosquamous Carcinoma* Paper presented at the 2nd Erasmus International Academic Research Symposium Paris-France.
- Baer, K. E., Patnaik, A. K., Gilbertson, S. R., & Hurvitz, A. I. (1989). Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. *Vet Pathol*, 26(3), 216-221. doi:10.1177/030098588902600305
- Cangul, I. T., Wijnen, M., Van Garderen, E., & van den Ingh, T. S. (2002). Clinico-pathological aspects of canine cutaneous and mucocutaneous plasmacytomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 49(6), 307-312.
- Erer, H., & Kiran, M. (2005). *Veteriner Onkoloji*. Konya: Damla Ofset
- Hendrick, M. J. (2017). *Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues* (Vol. 5). Ames, Iowa: John Wiley & Sons.
- Rakich, P. M., Latimer, K. S., Weiss, R., & Steffens, W. L. (1989). Mucocutaneous plasmacytomas in dogs: 75 cases (1980-1987). *J Am Vet Med Assoc*, 194(6), 803-810.



- Rout, E. D., Shank, A. M. M., Waite, A. H. K., Siegel, A., Avery, A. C., & Avery, P. R. (2017). Progression of cutaneous plasmacytoma to plasma cell leukemia in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 46(1), 77-84. doi:10.1111/vcp.12463
- Rowland, P., Valentine, B., Stebbins, K., & Smith, C. (1991). Cutaneous plasmacytomas with amyloid in six dogs. *Veterinary pathology*, 28(2), 125-130.



A CASE OF CHRONIC ULCERATIVE GASTRITIS IN A TERRIER DOG

Faruk Akarlan*, Fatih Hatipoğlu, Mustafa Ortatatlı, Özgür Özdemir

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi / Patoloji AD., Konya, Türkiye

faruk.akarlan@selcuk.edu.tr, fhatip@selcuk.edu.tr, morta@selcuk.edu.tr, oozdemir@selcuk.edu.tr

* Corresponding Author

Abstract

In this presentation, a case of chronic ulcerative gastritis was histopathologically described in a 12-year-old terrier dog. The 3,5x1,5x1 cm sized biopsy specimen, which was firm consistency, was taken from the pyloric antrum of the dog by laparoscopic operation. The dog had complaints of vomiting, which did not respond to treatment and increased in time. The specimen was brought to the pathology department and routine tissue follow-up procedure was applied. In the histopathological examination, mucosal widespread bleeding, epithelial necrosis and a deep ulcer were detected. Additionally, extensive fibrosis and mononuclear cell infiltration was detected in all mucosa layers. In some areas of the gastric glands of lamina propria, intestinal gland-like glands formation with goblet cells, and dysplastic changes in some were noted. These findings suggest intestinal metaplasia in humans. Based on the histopathological findings, the case was diagnosed as chronic ulcerative gastritis.

As seen by microscopic examination, the metaplastic changes should be considered while diagnosing the case which shows chronic vomiting and do not respond to treatment, and biopsy and histopathological examination must be performed in such cases. In these examinations, it was decided that taking this situation into consideration and determining the treatment approach accordingly will have a positive effect on the prognosis of the disease.

Keywords: *Ulcer, Gastritis, Chronic, Metaplasia, Dog.*

1. Introduction

Gastritis is a term used in clinical terminology for vomiting, which is thought to result from irritation of the gastric mucosa rather than a disease (Maxie, 2015). Pathologically, it is the general name of the inflammatory reaction that develops following lesions involving the lamina propria in the gastric wall (Bakhrü, 1996).

There are several different types of lesions involving the case of gastritis such as; necrosis, erosion and ulceration of the gastric mucosa caused by mechanical, chemical or ischemic effects. Whether these are residual lesions of preformed inflammation is controversial also gastric mucosal atrophy, fibrosis and lymphofollicular hyperplasia are thought to be lesions of gastritis (Amorim et al., 2016).

The classification of gastritis varies according to how much the histological structure changes. Chronic gastritis is classified as mild, moderate or severe in cases of leading cellular infiltrations (eosinophilic, lymphoplasmacytic, granulomatous or lymphoid follicular) and structural abnormalities (atrophy, hypertrophy, fibrosis, edema, ulceration or metaplasia) (Jergens et al., 2014). In addition, can be subclassified according to different histological criteria. Chronic superficial gastritis (CSG) is the most common form of chronic gastritis. Flood mucosal thickening of the mucosa and submucosa can be defined by changes such as inflammatory cell infiltration (plasma cells, neutrophils, lymphocytes) and fibrosis (Washabau & Day, 2012).

Chronic atrophic gastritis (CAG), diffuse lesions in the gastric fundus and corpus, hypochlorhydria, aclorhydrin, as well as the increase in the number of mucus-producing cells in the glands and mucosal layer thickness, such as the findings are encountered (Washabau & Day, 2012). Decrease in the number of gastric glands due to atrophy of the gastric mucosa, glandular atrophy, mononuclear cell infiltration, loss of feed back mechanism and mucosal fibrosis, in addition to serum gastrin level increases. This process is the precursor of gastric ulcer (Amorim et al., 2016; Ditchfield & Phillipson, 1960; Rugge et al., 2002).

Foreign bodies take the first place in the etiology of gastritis in dogs (Sullivan & Yool, 1998). In addition, intense stress, excessive fat foods, NSAID drugs such as aspirin and ibuprofen (Godshalk, Roush, Fingland, Sikkema, & Vorhies, 1992; Lanza, Chan, & Quigley, 2009), the intake of various chemicals, lead and various exogenous toxins, Infectious agents such as *Helicobacter bizzozeroni*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter salomonis* (Anacleto et al., 2011; Happonen et al., 1996) and *Spirocerca lupi* (van der Merwe et al., 2008) can directly damage the gastric mucosal barrier (Sass, 1970). In addition, experimentally, phenol (Gieger, Correa, Taboada, Grooters, & Johnson, 2000) and lead-salt mixture (Hamir, Sullivan, & Handson, 1984) has been reported to cause gastric ulceration. The pathogenesis of peptic ulcer in both humans and animals can be explained by the failure to maintain the integrity of the mucosa after disruption of the balance between the necrotizing effects of gastric acid and pepsis with the protective mechanisms of the stomach. For example, an inflammatory process that develops due to insufficient mucosal protective mechanisms at the end of an increase in gastric acid and gastrin stimulation, increased histamine levels associated with mastocytosis or mastocytoma (Maxie, 2015). In addition, cases of gastric and duodenal ulcers in dogs and cats have been reported due to Zollinger - Ellison syndrome (pancreatic islet cell tumors or gastrinomas secreting gastrin) (Hayden & Henson, 1997).

The organism is involved in various mechanisms for the protection of mucosal integrity, removal of harmful substances and restoration of the gastric epithelial layer. Ulcers occur when the protective effect of the mechanisms cannot prevent the caustic effect



of acid and pepsin. While hyperacidity is the main cause in duodenal ulcers, loss or insufficiency of protective mechanisms is prominent in gastric ulcers. These protective mechanisms can be described as below: Pre-epithelial mechanisms include mucus and bicarbonate-rich aqueous barrier secreted by lumen gastric epithelial cells and Brunner glands (Allen & Garner, 1980; Flemstrom & Garner, 1982). In addition, fibrin and cell debris after ulcer development also act as protective layer (Allen & Garner, 1980; Wallace, Zawie, & Garvey, 1990). When the pre-epithelial barriers are overcome, the epithelial mechanisms are activated and hydrogen ions leaking into the cell are removed from the cell by ion pumps. Apical cell membranes and tight intercellular connections prevent the penetration of hydrogen ions into cells (Chen, Chang, Buhl, Tanner, & Soll, 1994). The most important component of the post-epithelial mechanisms is the mucosal blood flow, which carries the essential elements for the production of cellular energy and protective factors. Blood flow is also important in terms of removing acid that diffuses from the damaged mucosa and diffusing bicarbonate from the blood to the lumen (Gümürdülü & Taşdoğan, 2009).

If gastritis cannot be prevented, it becomes chronic and intestinal metaplasia (IM) develops following gastric atrophy. A series of changes that may cause neoplasia begin in the process (Hamilton & Aaltonen, 2000). In humans, gastric cancers are formed following a histopathological cascade known as the Correa pathway. These stages respectively; gastritis, gastric atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia continues to and result in cancer (Correa, 1992; Imai, Kubo, & Watanabe, 1971; Uemura et al., 2001; Watanabe, Naito, & Ito, 1984). Gastric cancers in humans are reported to occur following generally *Helicobacter pylori* infection in large studies (Uemura et al., 2001). Metaplasia as a general definition: It can be expressed as the transformation of a differentiated cell type into another mature cell type with the same origin but not normally found in that tissue. IM in the stomach is defined by the presence of gut-specific cells such as goblet cells and Paneth cells that are not found in the normal stomach (similar to intestinal glands) in addition to histological changes in the gland structure (Kinoshita, Hayakawa, & Koike, 2017).

The IM can be divided into two subgroups, complete and incomplete IM. Complete IM is similar to the small intestine with loss of gastric mucin as well as the presence of brush-edged cells, goblet cells, Paneth cells and eosinophilic enterocytes. In contrast, incomplete IM (also known as gastric or mixed type IM) resembles colonic glands with the absence of irregular intracytoplasmic mucin droplets and brush-edged cells and often expresses gastric and intestinal mucins simultaneously (Heilmann & Hopker, 1979).

In a study by Shiotani et al., Incomplete IM was found to be more proliferative than complete IM (Shiotani et al., 2005). Although researchers have previously suggested that gastric cancer originates from the intestinal metaplastic glands in the stomach, uncertainty continues as to whether IM is a direct precursor to gastric cancer or a marker only for cells at high cancer risk. Most of the complete IM metaplastic cells are differentiated from dysplasia and cancer. In fact, complete IM is only a weak risk factor for gastric cancer and is thought to suppress cancer development (Gonzalez et al., 2016; Pittayanon et al., 2017). In several publications on biopsy specimens from the human stomach, dysplasia and metaplasia in the stomach have been reported to originate from gastric stem cells, and this type of cancer has been reported as field cancer (Hayakawa, Sethi, Sepulveda, Bass, & Wang, 2016; Ochiai, Yamauchi, & Hirohashi, 1996). However, it is not clear whether the IM glands will directly convert into dysplastic glands. In any case, it is important to solve the molecular mechanisms of metaplasia development to develop effective approaches to cancer diagnosis and treatment (Kinoshita et al., 2017).

2. Case Description

In this case, a 12-year-old terrier dog was reported to have dehydrated and the animal lost weight in addition to vomiting, which had not responded to treatment for three months.

The dog underwent laparotomic operation in Selçuk University Veterinary Faculty Small Animal Hospital and biopsy sample was taken from pyloric antrum and sent to Pathology Laboratory for examination. In the macroscopic examination of the biopsy specimen, it was observed that it was (as 3.5x1.5x1 cm in size, had a firm consistency and was red in color, but occasionally contained pale whitish areas (Figure1A). Biopsy specimen taken from the stomach was first made firm in 10% formaldehyde solution in the Pathology Department Laboratory and then paraffin blocks were obtained by routine histopathological tissue follow-up procedures and 5 micron thick sections were taken in the microtome. Routinely sections stained with Hematoxylin-Eosin method were examined under light microscope. Histopathological examination revealed diffuse mucosal bleeding, necrosis of the epithelium and a deep ulcer area (Figure2A), mononuclear cell infiltrations in the lamina propria and hyalinizing diffuse fibrosis extending to submucosa. Bleeding spread to submucosa and muscularis layer and intestinal gland epithelium-like goblet cells formation in some areas of the gastric glands in the lamina propria were remarkable (Figure2C-D). In addition, dysplastic changes characterized by anisocytosis, anisonucleosis, polymorphism and hyperchromasia in the nuclei and papillary extensions developing into the lumen were observed in some glands (Figure2B). Since immunohistochemical staining kits were not available routinely in our department and could not be procured due to financial difficulties, alternative staining and differential diagnosis methods could not be applied to this case at this stage.





Figure 1: A. Biopsy specimen was 3.5x1.5x1 cm in size, had a firm consistency and was red in color, but occasionally contained pale whitish areas and biopsy specimen with rough edge.

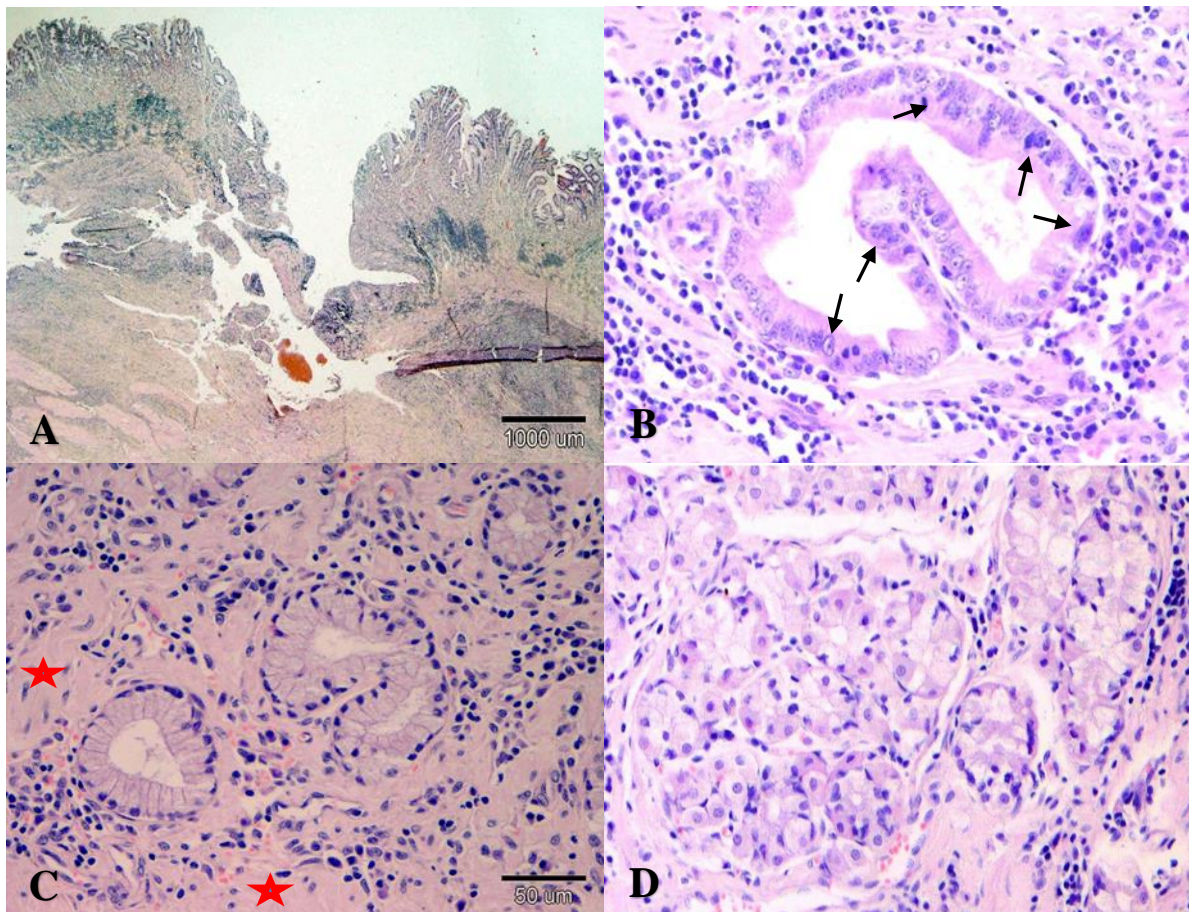


Figure 2: A. General view of the biopsy area. Ulcerative area of stomach mucosa. B. Papillary extension to the lumen of the gland in the stomach (hyperplasia) and dysplasia in the cells (arrows) C. Goblet cell-like appearance in the gastric glands (Intestinal Metaplasia?) and fibrosis (stars) D. Goblet cells formation in the stomach glands (intestinal metaplasia?)

3. Conclusion

Although the aforementioned findings in the ulcerative region and nearby glands suggested that atrophic gastritis and intestinal metaplasia observed in humans, the patient was diagnosed as chronic ulcerative gastritis based on the available histopathological findings because additional staining methods and differential diagnosis could not be made. These findings, which were determined in the ulcerative region and in the adjacent glands, call to mind atrophic gastritis and intestinal metaplasia in humans. However, as additional staining methods and differential diagnosis could not be made, the case was diagnosed as chronic ulcerative gastritis based on the histopathological findings. Endoscopic examination is routinely performed in all cases suspected of esophageal, gastric and duodenal diseases in human medicine. If necessary, biopsies are taken from these sites and histopathological analysis is performed. With this method, all pathological conditions from mild gastritis and *Helicobacter pylori* diagnosis to gastric and duodenal ulcers, intestinal metaplasia and gastric cancer cases can be identified more precisely and early and thus, accurate and radical treatment can be obtained.

Presented in this case, chronic ulcerative gastritis was detected in the gastric biopsy of the dog which could not be treated for 3 months. In addition, intestinal metaplasia-like lesions and dysplastic changes in the glands, which are considered to be an important precursor of gastric cancer in humans, have attracted attention. In case the financial situation improves, the diagnosis and type determination of possible intestinal metaplasia by making immunohistochemical staining on these tissues will be made in dogs for the first time in our country.

As seen in the microscopic examination of this case, it should be kept in mind that patients with chronic vomiting who do not respond to treatment and may have metaplastic changes together with chronic ulcerative gastritis, and histopathological examination should be performed. In the examinations, it was evaluated that taking this situation into consideration and determining the treatment approach accordingly will have a positive effect on the prognosis of the disease.

4. References

- Allen, A., & Garner, A. (1980). Mucus and Bicarbonate Secretion in the Stomach and Their Possible Role in Mucosal Protection. *Gut*, 21(3), 249-262. doi:DOI 10.1136/gut.21.3.249
- Amorim, I., Taulescu, M. A., Day, M. J., Catoi, C., Reis, C. A., Carneiro, F., & Gartner, F. (2016). Canine Gastric Pathology: A Review. *Journal of Comparative Pathology*, 154(1), 9-37. doi:10.1016/j.jcpa.2015.10.181
- Anacleto, T. P., Lopes, L. R., Andreollo, N. A., Bernis, W. O., Resck, M. C. C., & Macedo, A. (2011). Studies of distribution and recurrence of *Helicobacter* spp. gastric mucosa of dogs after triple therapy. *Acta Cirurgica Brasileira*, 26(2), 82-87. doi:Doi 10.1590/S0102-86502011000200002
- Bakhrü, H. (1996). *The Complete Handbook of Nature Cure*: Jaico publishing house.
- Chen, M. C., Chang, A., Buhl, T., Tanner, M., & Soll, A. H. (1994). Apical acidification induces paracellular injury in canine gastric mucosal monolayers. *Am J Physiol*, 267(6 Pt 1), G1012-1020. doi:10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1012
- Correa, P. (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 52(24), 6735-6740.
- Ditchfield, J., & Phillipson, M. H. (1960). Achlorhydria in Dogs, WITH Report of a Case Complicated by Avitaminosis C. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 1(9), 396-400.
- Flemstrom, G., & Garner, A. (1982). Gastroduodenal Hco₃- Transport - Characteristics and Proposed Role in Acidity Regulation and Mucosal Protection. *American Journal of Physiology*, 242(3), G183-G193.
- Gieger, T. L., Correa, S. S., Taboada, J., Grooters, A. M., & Johnson, A. J. (2000). Phenol poisoning in three dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(4), 317-321. doi:Doi 10.5326/15473317-36-4-317
- Godshalk, C. P., Roush, J. K., Fingland, R. B., Sikkema, D., & Vorhies, M. W. (1992). Gastric Perforation Associated with Administration of Ibuprofen in a Dog. *J Am Vet Med Assoc*, 201(11), 1734-1736.
- Gonzalez, C. A., Sanz-Anquela, J. M., Companioni, O., Bonet, C., Berdasco, M., Lopez, C., . . . Gisbert, J. P. (2016). Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(5), 953-958. doi:10.1111/jgh.13249
- Gümrüdülü, Y., & Taşdoğan, B. E. (2009). Peptik Duodenal ve Gastrik Ülserler Aynı mı Değil mi? *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics*, 2(3), 14-18.
- Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (2000). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system* (Vol. 48): IARC press Lyon:.
- Hamir, A. N., Sullivan, N. D., & Handson, P. D. (1984). Neuropathological lesions in experimental lead toxicosis of dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 94(2), 215-231. doi:10.1016/0021-9975(84)90042-2
- Happonen, I., Saari, S., Castren, L., Tyni, O., Hanninen, M. L., & Westermarck, E. (1996). Comparison of diagnostic methods for detecting gastric *Helicobacter*-like organisms in dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, 115(2), 117-127. doi:10.1016/s0021-9975(96)80034-x



- Hayakawa, Y., Sethi, N., Sepulveda, A. R., Bass, A. J., & Wang, T. C. (2016). Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap? *Nat Rev Cancer*, 16(5), 305-318. doi:10.1038/nrc.2016.24
- Hayden, D. W., & Henson, M. S. (1997). Gastrin-secreting pancreatic endocrine tumor in a dog (putative Zollinger-Ellison syndrome). *J Vet Diagn Invest*, 9(1), 100-103. doi:10.1177/104063879700900122
- Heilmann, K. L., & Hopker, W. W. (1979). Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs. A comparative morphologic study. *Pathol Res Pract*, 164(3), 249-258. doi:10.1016/s0344-0338(79)80047-3
- Imai, T., Kubo, T., & Watanabe, H. (1971). Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 47(1), 179-195.
- Jergens, A. E., Evans, R. B., Ackermann, M., Hostetter, J., Willard, M., Mansell, J., . . . Day, M. J. (2014). Design of a simplified histopathologic model for gastrointestinal inflammation in dogs. *Vet Pathol*, 51(5), 946-950. doi:10.1177/0300985813511123
- Kinoshita, H., Hayakawa, Y., & Koike, K. (2017). Metaplasia in the Stomach-Precursor of Gastric Cancer? *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2063. doi:10.3390/ijms18102063
- Lanza, F. L., Chan, F. K., & Quigley, E. M. (2009). Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*, 104(3), 728-738. doi:10.1038/ajg.2009.115
- Maxie, G. (2015). Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals-E-Book. In G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals* (Vol. 2): Elsevier Health Sciences.
- Ochiai, A., Yamauchi, Y., & Hirohashi, S. (1996). p53 mutations in the non-neoplastic mucosa of the human stomach showing intestinal metaplasia. *Int J Cancer*, 69(1), 28-33. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19960220)69:1<28::Aid-ijc6>3.0.Co;2-y
- Pittayanon, R., Rerknimitr, R., Klaikaw, N., Sanpavat, A., Chaithongrat, S., Mahachai, V., . . . Barkun, A. (2017). The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*, 46(1), 40-45. doi:10.1111/apt.14082
- Rugge, M., Correa, P., Dixon, M., Fiocca, R., Hattori, T., Lechago, J., . . . therapeutics. (2002). Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *16(7)*, 1249-1259.
- Sass, B. (1970). Perforating gastric ulcer associated with lead poisoning in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 157(1), 76-78.
- Shiotani, A., Iishi, H., Ishiguro, S., Tatsuta, M., Nakae, Y., & Merchant, J. L. (2005). Epithelial cell turnover in relation to ongoing damage of the gastric mucosa in patients with early gastric cancer: increase of cell proliferation in paramalignant lesions. *J Gastroenterol*, 40(4), 337-344. doi:10.1007/s00535-004-1549-9
- Sullivan, M., & Yool, D. J. T. v. j. (1998). Gastric disease in the dog and cat. *156(2)*, 91-106.
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., . . . Schlemper, R. J. (2001). Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345(11), 784-789. doi:10.1056/NEJMoa001999
- van der Merwe, L. L., Kirberger, R. M., Clift, S., Williams, M., Keller, N., & Naidoo, V. (2008). Spirocerca lupi infection in the dog: a review. *Vet J*, 176(3), 294-309. doi:10.1016/j.tvjl.2007.02.032
- Wallace, M., Zawie, D., & Garvey, M. (1990). Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26(5), 467-472.
- Washabau, R. J., & Day, M. J. (2012). *Canine and Feline Gastroenterology-E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Watanabe, H., Naito, M., & Ito, A. (1984). The effect of sex difference on induction of intestinal metaplasia in rats. *Acta Pathol Jpn*, 34(2), 305-312. doi:10.1111/j.1440-1827.1984.tb07558.x



A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF *CASSIDA PALAESTINA* REICHE, 1858(COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROM TURKEY

Neslihan Bal^{1*}, Hüseyin Özdikmen², Fatih Atas³

^{2,3}Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

ozdikmen@gazi.edu.tr, fatih.atas.0638@gmail.com

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

neslihansilkin@gmail.com

* Corresponding Author

Abstract

The paper presents morphological features of aedeagus and spermatheca of *Cassida palaestina* Reiche, 1858 that is an Sibero-European species (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Turkey for the first time. Male genitalia are not diagnostic, spermathecae are partly diagnostic within the genus *Cassida* Linnaeus, 1758. Accordingly, detailed investigations of aedeagus and spermatheca are very important to obtain new diagnostic characters in the genus *Cassida*. Photos in stereo microscope are also given in the text.

Keywords: *Cassida palaestina*, aedeagus, spermatheca, morphology, Turkey.

1. Introduction

The genus *Cassida* Linnaeus, 1758 includes a large number of species distributed whole world (Palearctic, Nearctic, Oriental, Afro-tropical, Madagascar and Australian Regions). The genus is divided into 15 subgenera for the species distributed in Palearctic and Oriental Regions (Borowiec, 2007; Özdikmen and Bal, 2019).

The Cassidinae fauna of Turkey includes 51 species of 6 genera. The genus *Cassida* numbers 41 species of 11 subgenera (Ekiz et al., 2013; Özdikmen et al., 2014; Özdikmen and Kaya, 2014). **However, a total of 5 species in 5 subgenera as *Cassida* (*Cassida*) *seladonia*** Gyllenhal, 1827, ***Cassida* (*Lordiconia*) *canaliculata*** Laicharting, 1781, ***Cassida* (*Mionycha*) *azurea*** Fabricius, 1801, ***Cassida* (*Mionychella*) *hemisphaerica*** Herbst, 1799 and ***Cassida* (*Tylocentra*) *persica*** Spaeth, 1926 were reported by Kısmalı&Sassi (1994), Warchalowski (2003, 2010) and Borowiec and Sekerka in Löbl & Smetana (2010) from Turkey without any exact locality, but only as Asian Turkey (Anatolia). With this reason, the occurrence in Turkey of these species needs confirmation. Consequently, so it can say that the fauna of Turkish *Cassida* includes 36 species (except for 5 problematic species) of 9 subgenera on the base of exact localities in Turkey.

The nominotypical subgenus *Cassida* (*Cassida*) Linnaeus, 1758 includes 46 species distributed whole World (45 Palearctic species including the type species *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 and one native species from North America). The nominotypical subgenus is represented by 21 species in Turkey. *Cassida palaestina* Reiche, 1858 is one of the species in the nominotypical subgenus.

According to Bordy and Doguet (1987), Borowiec and Świętojańska (2001) and Borowiec (2007), male genitalia are not diagnostic within the genus *Cassida* Linnaeus, 1758. Spermathecae are partly diagnostic.

Hitherto, we think that arrangement of the subgeneric classification in the genus *Cassida* on the base of aedeagal and especially spermathecal morphologies was overlooked due to this acceptance and approval. Whereas, we believe that ultrastructural and detailed investigations of aedeagi and spermathecae will be very important in the genus *Cassida* with regard to subgeneric classification especially. With this reason, detailed investigations of aedeagus and spermatheca of *Cassida palaestina* Reiche, 1858 from Turkey were studied with stereo microscope. Obtaining observations are presented below.

The aim of this work, detailed morphologies observed by stereo microscope of aedeagus and spermatheca of *Cassida palaestina* Reiche, 1858 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Turkey is to reveal.

2. Materials and Methods

The available specimens (a total of 4 specimens) for the present work were collected from Aksaray province in Turkey in 2001. The specimens are deposited at Gazi University (Turkey, Ankara).

The aedeagi and spermathecae were dissected from abdomen, remaining tissue were removed with fine tweezers. For microscopic examination after cleaning, the samples were placed 70% ethanol and examined with Olympus SZX7 stereomicroscope.



3. Results and Discussion

3.1. Species *Cassida palaestina* Reiche, 1858 (Fig. 1)

Cassida palaestina Reiche, 1858 is a Turanian-Centralasiatic species. Body length about 6,5 mm. It is distributed in Europe (Armenia and Georgia) and in Asia (Afghanistan, Iran, Iraq, Israel, Cyprus, Kyrgyzstan, Kazakhstan, Lebanon, Syria, Tajikistan, Turkey and Turkmenistan). (Warchalowski, 2010; Borowiec and Sekerka in Löbl & Smetana (2010)).

The species is rather widely distributed in Turkey. It has been recorded from 6 Turkish regions. It is reported from Adana, Bursa, Diyarbakır, Hatay, İzmir, Kilis and Mersin provinces in Asian Turkey (Ekiz et al., 2013; Özdikmen and Kaya, 2014).

3.2. Material examined: Turkey, Aksaray prov.:

5. km after crossing the Aksaray-Ulukişla junction, 29.V.2001, 1275 m, 4 specimens.

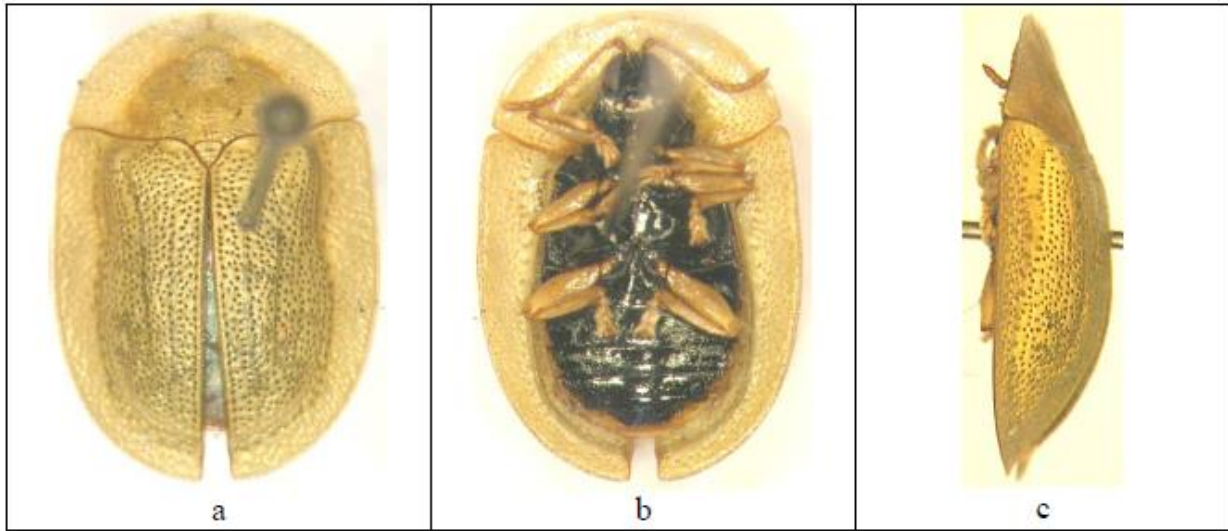


Figure 1. *Cassida palaestina* Reiche, 1858 species a) dorsal, b) ventral, c) lateral view.

Aedeagus and spermatheca of *Cassida palaestina* were studied with stereo microscope. Obtaining observations on detailed morphologies of them are presented as follows:

3.3. Aedeagus (Fig. 2)

The median lobe is dark brown in the basal 2/3, and light brown in the apical 1/3.

In lateral view, The median lobe is generally curved more or less regularly from the median foramen to the apex. The median lobe gradually narrows from the base to the apical portion. The apex of the median lobe is thinner in a long section and is flat and pointed.

In dorsal view, The median lobe is slightly enlarged only in the apical portion. The apex is more or less elongated and the trunk is (truncated). In this section, the apex is curved towards the dorsal, and thus the apex appears to be truncated. The ratio of the truncated portion of the apex to the width of the apical portion of the median lobe is about 30%, is less than about 1/3. The upper and lateral edges of the Orifiz are more or less rounded. The dorsal plate is prominent and occupies almost the basal half of the orifice. The median lobe is thickened on the lateral and anterior parts of the orifice. Thickening in the lateral part is thinner than the thickening in the front part. The median lobe joins more or less V behind the orifice.

In ventral view, the median lobe is slightly enlarged only in the apical portion. The apex is more or less elongated and the trunk is (truncated). The ventral surface of the median lobe is regularly cylindrical.



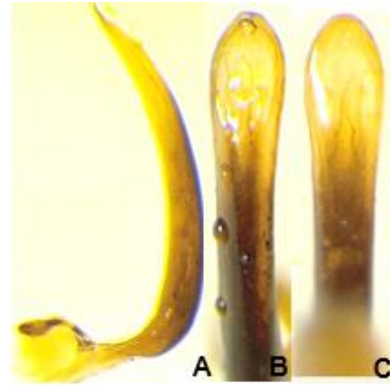


Figure 2. *Cassida palaestina* Reiche, 1858 species A. Lateral view, B. Dorsal view, C. Ventral view.

3.4. Spermatheca (Fig. 3):

Vasculum (general view of spermatheca) is in the form of a boomerang or payphone. It is distinctly curved, relatively wide-angle, asymmetrical C-shaped (the apical portion of cornu is elongated). It is generally light brown. In vasculum, cornu is much thicker than the nodulus, especially in the apical part. The apical portion of Cornu is clearly swollen. Cornu's apex is rounded. The nodulus is short, almost parallel, but not bloated. The Ampulla is very short and connected to the basal end of the nodulus flat (parallel) at the bottom. Collum has a short stalk shape. Collum is thinner than nodulus thickness. The ramus is swollen, protruding from the outside, with a short conical shape. Ramus is slightly thinner than the thickness of the nodulus in its widest part. The spermatheca gland is attached to the ramus on the outer surface near the basal part of the ramus. Ductus spermatheca binds straight to the ramus, but is broken in the examined sample. However, it appears from the ruptured fragments that it is probably quite thin and regularly curved spirally over its entire length. Ductus spermatheca is much thinner than the thickness of the ramus.



Figure 3. Spermatheca of *Cassida palaestina* Reiche, 1858 lateral view.

As known *Cassida palaestina* is in the nominotypical subgenus *Cassida* (*Cassida*). According to results of the present work, aedeagal and especially spermathecal morphologies of *Cassida palaestina* distinctly differ from *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 that is the type species of the genus and nominotypical subgenus.

3.5. Diagnostic external morphological characters of adults for *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina*:

-. Primary puncturation of elytra arranged in regular rows, without any punctures between rows 3 and 4. Pronotum on both sides laterally more or less rounded. On elytra with numerous small black spots. Underside completely black. Legs entirely yellow. Length 6.0-7.0 mm. An Asiatic-European species.....*Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758

-. Primary puncturation of elytra regular in the only 1 st row and irregular in the others. Pronotum on both sides laterally more or less narrowed. On elytra without numerous small black spots. Elytra is completely spotless. Underside mostly black, but borders of abdomen pale. Femora entirely yellow. Length about 6,5 mm. A Turanian-Centralasiatic species.....*Cassida palaestina* Reiche, 1858

At first view, aedeagal morphologies of *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina* are more or less similar in general. Even so, many characters in detail are different and diagnostic between *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina*. These diagnostic characters can see below.

3.6. Aedeagus of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 (Fig. 4):

Median lobe completely brown.



In lateral view, median lobe distinctly and regularly curved median foramen to apex in general. Median lobe gradually, but slightly narrowed from the base to the apex. The apex of median lobe almost abruptly sharpened and pointed.

In dorsal view, median lobe barely widened from the median part to the apex, and the apex more or less prolonged and clearly truncated. Upper and lateral margins of orifice more or less rounded. Dorsal plate distinct and almost covered basal half of orifice. Median lobe in lateral parts and fore part of orifice thickened. Thickening in lateral parts smaller than the fore part. Median lobe behind the orifice joined more or less V-shaped.

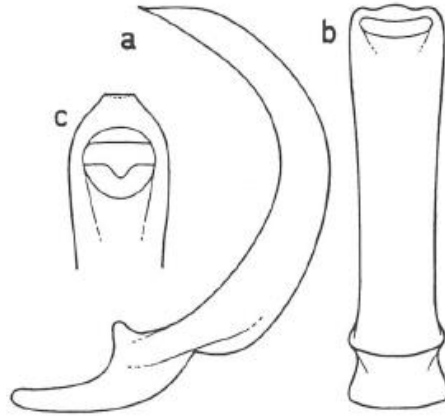


Figure 4.Aedeagus of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, a. lateral view, b. dorsal view, c. apex of median tube in dorsal view (from Bordy, 2009).

Diagnostic characters of aedeagus for *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina*

- Median lobe completely brown. In lateral view, median lobe distinctly and regularly curved median foramen to apex in general; the apex of median lobe almost abruptly sharpened and pointed; projection of apex short and right. In dorsal view, lateral thickenings in apical part of median lobe larger.....*Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758
- ..The median lobe is dark brown in the basal 2/3, and light brown in the apical 1/3.In lateral view, The median lobe is generally curved more or less regularly from the median foramen to the apex. The median lobe gradually narrows from the base to the apical portion. The apex of the median lobe is thinner in a long section and is flat and pointed.In dorsal view, lateral thickenings in apical part of median lobe narrower..... *Cassida palaestina* Reiche, 1858.

On the other hand, spermathecal morphologies of *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina* are clearly different. Many characters in detail are diagnostic. These diagnostic characters can see below.

3.7. Spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 (Fig. 5, 6):

General view of spermatheca in the form of opened hook or bird beak-shaped, distinctly curved. Nodus distinctly swollen and bulbous. Apical part of cornu clearly sharpened. Apex of cornu pointed. Cornu with an integument trace in front of the apex. Collum invisible, very reduced. Ramus visible, but small. Ramus joined to nodulus in latero median part of external surface basally. Ductus spermatheca very long, rather fine, regularly spiral almost along its length.



Figure 5.Spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, lateral view (from Bordy, 2009).

3.8. Diagnostic characters of spermatheca for *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina*:

- General view of spermatheca in the form of opened hook or bird beak-shaped, distinctly curved. Nodus distinctly swollen and bulbous. Apical part of cornu clearly sharpened. Apex of cornu pointed. Cornu with an integument trace in front of the apex. Collum invisible, very reduced. Ramus visible, but small. Ramus joined to nodulus in latero median part of external surface basally. Ductus spermatheca very long, rather fine, regularly spiral almost along its length..... *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758
- General view of spermatheca Vasculum (general view of spermatheca) is in the form of eggplants or boxing gloves, distinctly curved, relatively obtuse angled, dissymmetrical C-shaped (apical part of cornu prolonged). Nodus almost parallel, not swollen.



Apical part of cornu clearly swollen. Apex of cornu rounded. Cornu without an integument trace in front of the apex. Collum visible, like a short peduncle. Ramus not swollen and its joined to collum and hereby nodulus rightly.....*Cassida palaestina* Reiche, 1858

4. Conclusion

As mentioned above, 10 aedeagal characters for *Cassida nebulosa* that is the type species of the subgenus *Cassida* (*Cassida*), are determined. The type species is clearly distinguished from *Cassida palaestina* by 5 determined aedeagal characters.

However, 9 spermathecal characters for *Cassida nebulosa* are determined. The type species clearly differs from *Cassida palaestina* by all determined spermathecal characters.

Accordingly, it can say that the type species *Cassida nebulosa* and *Cassida palaestina* are probably not congeneric.

According to results of the present work, we believe that ultrastructural and detailed investigations of aedeagi and spermathecae will be very important in the genus *Cassida* with regard to subgeneric classification especially.



Figure 6. Complete spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, lateral view (from Bordy, 2009).

5. References

- Bordy B 2009. Coléoptères, Chrysomelidae: Hispinae et Cassidinae, Faune de France, volume 85, 260 pp.
- Bordy B, Doguet S 1987. Contribution à la connaissance des Cassidinae de France. Étude de leur spermathèque (Coleoptera, Chrysomelidae). Nouvelle Revue d'Entomologie(N.S.), 4: 161-176.
- Borowiec L 2007. Two new species of *Cassida* Linnaeus, 1758 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Madagascar and notes on subgenera of the genus *Cassida*. Zootaxa, 1586: 47-58.
- Borowiec L, Sekerka L 2010. Cassidinae. Pp. 368-390. In Löbl, I. & Smetana A. (eds.). Catalogue of Palaearctic Coleoptera, Vol. 6. Chrysomeloidea. Stenstrup: Apollo Books, 924 pp.



- Borowiec L, Świętojańska J 2001. Revision of *Cassida litigiosa* group from southern Africa (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae). *Annales Zoologici Warszawa*, 51: 153-184.
- Ekiz AN, Şen İ, Aslan EG, Gök A 2013. Checklist of leaf beetles (Coleoptera: Chrysomelidae) of Turkey, excluding Bruchinae. *Journal of Natural History*, 47(33-34): 2213-2287.
- Kısmalı S, Sassi D 1994. Preliminary list of Chrysomelidae with notes on distribution and importance of species in Turkey. II. Subfamily Cassidinae Spaeth. *TürkEntomol. Derg.*, 18(3): 141-156.
- Özdikmen H, Bal N 2019. On the subgenus *Alledoya* Hincks, 1950 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae). *Munis Entomology & Zoology*, 14(2): 350-357.
- Özdikmen H, Kaya G 2014. Chorotype identification for Turkish Chrysomeloidea (Coleoptera) Part I – Chrysomelidae: Hispinae and Cassidinae. *Munis Entomology & Zoology*, 9(1): 58-70.
- Özdikmen H, Mercan N, Cihan N, Kaya G, Topcu NN, Kavak M 2014. The importance of superfamily Chrysomeloidea for Turkish biodiversity (Coleoptera). *Munis Entomology & Zoology*, 9(1): 17-45.
- Warchałowski A 2003. Chrysomelidae: the leaf beetles of Europe and the mediterranean Area. Warszawa: Natura optima dux Foundation; 600 pp.
- Warchalowski A 2010. The Palaearctic Chrysomelidae. Identification keys. Vol. 1 & 2. Warszawa, 2010. 1212 pp.



A MORPHOLOGICAL STUDY ON AEDEAGUS AND SPERMATHECA OF *CASSIDA SANGUINOLENTA* MÜLLER, 1776 (COLEOPTERA: CHRYSOMELIDAE: CASSIDINAE) FROM TURKEY

Neslihan Bal^{1*}, Hüseyin Özdikmen², Fatih Atas³

^{2,3}Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

ozdikmen@gazi.edu.tr, fatih.atas.0638@gmail.com

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

neslihansilkin@gmail.com

* Corresponding Author

Abstract

The paper presents morphological features of aedeagus and spermatheca of *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 that is a Sibero-European species (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Turkey for the first time. Male genitalia are not diagnostic, spermathecae are partly diagnostic within the genus *Cassida* Linnaeus, 1758. Accordingly, detailed investigations of aedeagus and spermatheca are very important to obtain new diagnostic characters in the genus *Cassida*. Photos in stereo microscope are also given in the text.

Keywords: *Cassida sanguinolenta*, aedeagus, spermatheca, morphology, Turkey.

1. Introduction

The genus *Cassida* Linnaeus, 1758 includes a large number of species distributed whole world (Palearctic, Nearctic, Oriental, Afro-tropical, Madagascar and Australian Regions). The genus is divided into 15 subgenera for the species distributed in Palearctic and Oriental Regions (Borowiec, 2007; Özdikmen and Bal, 2019).

The Cassidinae fauna of Turkey includes 51 species of 6 genera. The genus *Cassida* numbers 41 species of 11 subgenera (Ekiz et al., 2013; Özdikmen et al., 2014; Özdikmen and Kaya, 2014). **However, a total of 5 species in 5 subgenera as *Cassida* (*Cassida*) *seladonia*** Gyllenhal, 1827, ***Cassida* (*Lordiconia*) *canaliculata*** Laicharting, 1781, ***Cassida* (*Mionycha*) *azurea*** Fabricius, 1801, ***Cassida* (*Mionychella*) *hemisphaerica*** Herbst, 1799 and ***Cassida* (*Tylocentra*) *persica*** Spaeth, 1926 were reported by Kışmalı&Sassi (1994), Warchalowski (2003, 2010) and Borowiec and Sekerka in Löbl& Smetana (2010) from Turkey without any exact locality, but only as Asian Turkey (Anatolia). With this reason, the occurrence in Turkey of these species needs confirmation. Consequently, so it can say that the fauna of Turkish *Cassida* includes 36 species (except for 5 problematic species) of 9 subgenera on the base of exact localities in Turkey.

The nominotypical subgenus *Cassida* (*Cassida*) Linnaeus, 1758 includes 46 species distributed whole World (45 Palearctic species including the type species *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 and one native species from North America). The nominotypical subgenus is represented by 21 species in Turkey. *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 is one of the species in the nominotypical subgenus.

According to Bordy and Doguet (1987), Borowiec and Świętojańska (2001) and Borowiec (2007), male genitalia are not diagnostic within the genus *Cassida* Linnaeus, 1758. Spermathecae are partly diagnostic.

Hitherto, we think that arrangement of the subgeneric classification in the genus *Cassida* on the base of aedeagal and especially spermathecal morphologies was overlooked due to this acceptance and approval. Whereas, we believe that ultrastructural and detailed investigations of aedeagi and spermathecae will be very important in the genus *Cassida* with regard to subgeneric classification especially. With this reason, detailed investigations of aedeagus and spermatheca of *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 from Turkey were studied with stereo microscope. Obtaining observations are presented below.

The aim of this work, detailed morphologies observed by stereo microscope of aedeagus and spermatheca of *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Turkey is to reveal.

2. Materials and Methods

The available specimens (a total of 2 specimens) for the present work were collected from Çankırı and Mersin provinces in Turkey in 2001 and 2015. The specimens are deposited at Gazi University (Turkey, Ankara).

The aedeagi and spermathecae were dissected from abdomen, remaining tissue were removed with fine tweezers. For microscopic examination after cleaning, the samples were placed 70% ethanol and examined with Olympus SZX7 stereomicroscope.



3. Results and Discussion

3.1. Species:

Cassida sanguinolenta Müller, 1776 (Fig. 1)

Cassida sanguinolenta Müller, 1776 is a Sibero-European species. Body length is 5,0-5,9 mm. It is distributed in Europe (Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Latvia, Lithuania, Macedonia, Norway, Poland, Russia, Romania, Serbia-Montenegro, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and Ukraine); in North Africa (Algeria) and in Asia (Eastern Siberia, Kazakhstan, and Turkey). (Warchalowski, 2010; Borowiec and Sekerka in Löbl & Smetana (2010)).

The species is rather widely distributed in Turkey. It has been recorded from 6 Turkish regions. It is reported from Bilecik, İzmir, Kahramanmaraş, Kütahya, Muş and Sinop provinces in Asian Turkey (Ekiz et al., 2013; Özdikmen and Kaya, 2014).

3.2. Material examined: Turkey, Çankırı prov.:

Yapraklı, Kirliakça village, 40°37' K 33°54'D, 26.V.2015, 1 specimen; **Mersin prov.:** Entry of Fındıklı, Municipal board, 31.V.2001, 1 specimen.

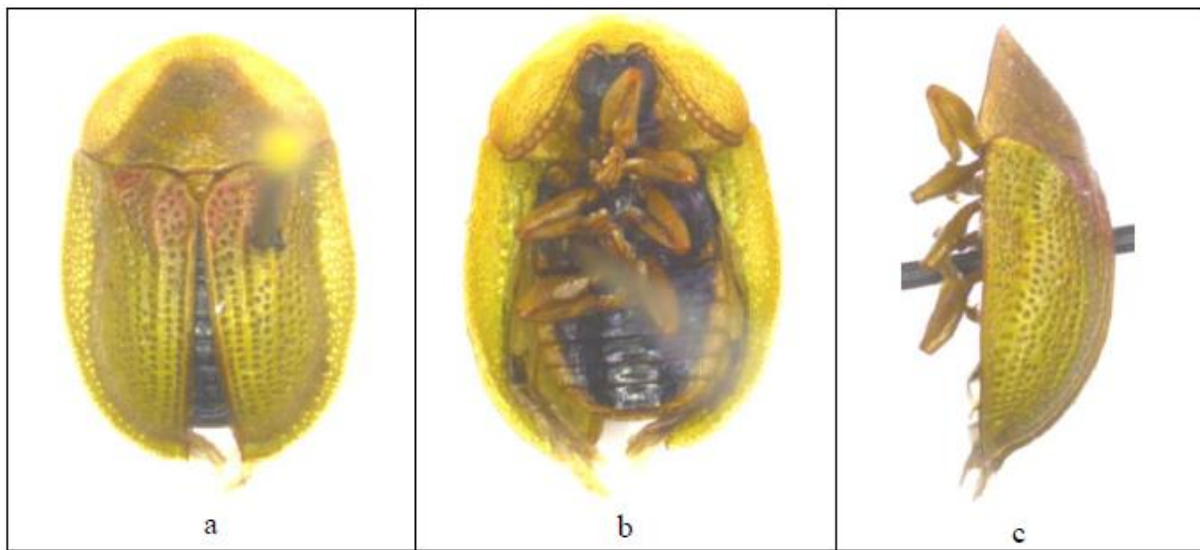


Figure 1. *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 species a) dorsal, b) ventral, c) lateral view.

Aedeagus and spermatheca of *Cassida sanguinolenta* were studied with stereo microscope. Obtaining observations on detailed morphologies of them are presented as follows:

3.3. Aedeagus (Fig. 2)

The median lobe is completely light brown.

In lateral view, the median lobe is generally elliptical or semicircular, from the median foramen to the apex, clearly and more or less regularly curved towards the ventral. The median lobe gradually narrows slightly from the base to the apical portion. The apex of the median lobe is thinner in a short section and is flat and pointed.

In Dorsal view, the median lobe is almost parallel-edged. The apex is more or less elongated and the trunk is (truncated). In this section, the apex is curved towards the dorsal, and thus the apex appears to be truncated. The ratio of the truncated portion of the apex to the width of the apical portion of the median lobe is 24%, approximately 1/4. The upper and lateral edges of the Orifiz are almost round. The dorsal plate is prominent and occupies almost the basal half of the orifice. The median lobe is thickened on the lateral and anterior parts of the orifice. Thickening in the lateral part is thinner than the thickening in the front part. The median lobe joins more or less V behind the orifice.

In ventral view, the median lobe is almost parallel-edged. The apex is more or less elongated and the trunk is (truncated). There is a wide and flat area in the apical part of the ventral surface of the median lobe.



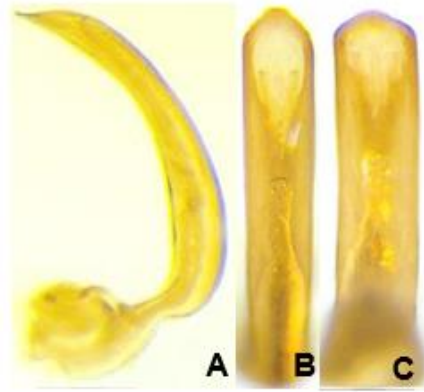


Figure 2. *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 species A. Lateral view, B. Dorsal view, C. Ventral view.

3.4. Spermateka (Fig. 3):

Vasculum (general appearance of spermatheca) is in the form of eggplants or boxing gloves. It is distinctly curved, relatively wide-angle, asymmetrical C-shaped (the apical portion of cornu is elongated). It is generally light brown. In vasculum, cornu is much thicker than the nodulus, especially in the apical part. The apical portion of Cornu is markedly swollen. Cornu's apex is probably rounded. The nodulus is short, almost parallel, but not swollen. Ampulla is very short and is connected straight (parallel) to the basal end of the nodulus. The ramus of the ampulla is indented on the outer surface where it is attached to the collum and it has a short comma-like wavy shape. Collum has a short, pronounced, broad stem. The width of the collum is almost as thin as or slightly less than the width of the nodulus. Ramus is short and fat. However, ramus is slightly thinner than the width of the collum. The spermateka gland is attached to the ramus on the outer surface near the middle of the ramus. Ductus spermateka is attached to the ramus flat on the inner surface. Ductus spermateka is broken. However, it is understood from the remaining fragments that it is probably quite thin and regularly curved spirally over its entire length. Ductus spermateka is much thinner than the thickness of the ramus.



Figure 3. Spermatheca of *Cassida sanguinolenta* Müller, 1776 lateral view.

As known *Cassida sanguinolenta* is in the nominotypical subgenus *Cassida* (*Cassida*). According to results of the present work, aedeagal and especially spermathecal morphologies of *Cassida sanguinolenta* distinctly differ from *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758 that is the type species of the genus and nominotypical subgenus.

3.5. Diagnostic external morphological characters of adults for *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta*:

- Primary puncturation of elytra arranged in regular rows, without any punctures between rows 3 and 4. Pronotum on both sides laterally more or less rounded. On elytra with numerous small black spots. Underside completely black. Legs entirely yellow. Length 6.0-7.0 mm. An Asiatic-European species.....*Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758
- Elytra not regularly seriate-punctate in 3-4, the others punctures are almost regularly. Pronotum on both sides laterally more or less narrowed. On elytra without numerous small black spots. Elytra with a dark dot behind the scutellum and a few darkened spots on both sides of scutellum. Underside mostly black, but borders of abdomen pale. Femora entirely yellow. Length 5.0-5.9 mm. A Sibero-European species.....*Cassida sanguinolenta* Müller, 1776

At first view, aedeagal morphologies of *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta* are more or less similar in general. Even so, many characters in detail are different and diagnostic between *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta*. These diagnostic characters can see below.



3.6. Aedeagus of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758(Fig. 4):

Median lobe completely brown.

In lateral view, median lobe distinctly and regularly curved median foramen to apex in general. Median lobe gradually, but slightly narrowed from the base to the apex. The apex of median lobe almost abruptly sharpened and pointed.

In dorsal view, median lobe barely widened from the median part to the apex, and the apex more or less prolonged and clearly truncated. Upper and lateral margins of orifice more or less rounded. Dorsal plate distinct and almost covered basal half of orifice. Median lobe in lateral parts and fore part of orifice thickened. Thickening in lateral parts smaller than the fore part. Median lobe behind the orifice joined more or less V-shaped.

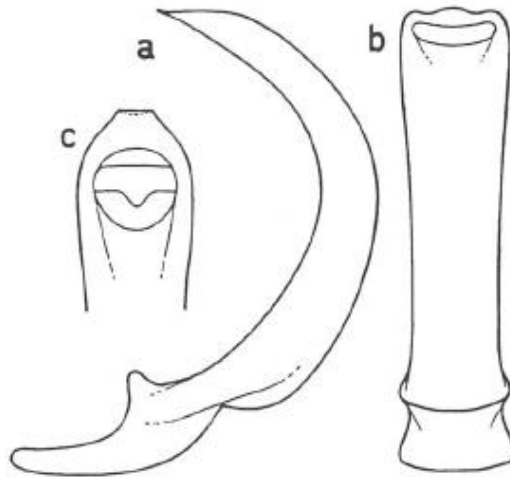


Figure 4. Aedeagus of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, a. lateral view, b. dorsal view, c. apex of median tube in dorsal view (from Bordy, 2009).

3.7. Diagnostic characters of aedeagus for *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta*:

- Median lobe completely brown. In lateral view, median lobe distinctly and regularly curved median foramen to apex in general; the apex of median lobe almost abruptly sharpened and pointed; projection of apex short and right. In dorsal view, lateral thickenings in apical part of median lobe larger.....*Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758

- The median lobe is completely light brown. In lateral view, the median lobe is generally elliptical or semicircular, from the median foramen to the apex, clearly and more or less regularly curved towards the ventral; The apex of the median lobe is thinner in a short section and is flat and pointed. projection of apex short and right. In dorsal view, lateral thickenings in apical part of median lobe narrower.....*Cassida sanguinolenta* Müller, 1776.

On the other hand, spermathecal morphologies of *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta* are clearly different. Many characters in detail are diagnostic. These diagnostic characters can see below.

3.8. Spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758(Fig. 5, 6):

General view of spermatheca in the form of opened hook or bird beak-shaped, distinctly curved. Nodus distinctly swollen and bulbous. Apical part of cornu clearly sharpened. Apex of cornu pointed. Cornu with an integument trace in front of the apex. Collum invisible, very reduced. Ramus visible but small. Ramus joined to nodulus in latero median part of external surface basally. Ductus spermatheca very long, rather fine, regularly spiral almost along its length.



Figure 5. Spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, lateral view (from Bordy, 2009).



3.9. Diagnostic characters of spermatheca for *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta*:

-General view of spermatheca in the form of openedhook or bird beak-shaped, distinctly curved. Nodus distinctly swollen and bulbous. Apical part of cornu clearly sharpened. Apex of cornu pointed. Cornu with an integument trace in front of the apex. Collum invisible, very reduced. Ramus visible, but small. Ramus joined to nodulus in latero median part of external surface basally. Ductus spermatheca very long, rather fine, regularly spiral almost along its length.....*Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758

- General view of spermatheca eggplant or boxing gloves shaped, distinctly curved, relatively obtuse angled, dissymmetrical C-shaped (apical part of cornu prolonged). Nodus almost parallel, not swollen. Apical part of cornu clearly swollen. Apex of cornu rounded. Cornu without an integument trace in front of the apex. Collum visible, like a short peduncle. Ramus not swollen and its joined to collum and hereby nodulus rightly. Ductus spermatheca is broken. However, it is understood from the remaining fragments that it is probably quite thin and regularly curved spirally over its entire length.....*Cassida sanguinolenta* Müller, 1776

4. Conclusion

As mentioned above, 10 aedeagal characters for *Cassida nebulosa* that is the type species of the subgenus *Cassida* (*Cassida*), are determined. The type species is clearly distinguished from *Cassida sanguinolenta* by 4 determined aedeagal characters.

However, 9 spermathecal characters for *Cassida nebulosa* are determined. The type species clearly differs from *Cassida sanguinolenta* by all determined spermathecal characters.

Accordingly, it can say that the type species *Cassida nebulosa* and *Cassida sanguinolenta* are probably not congeneric.

According to results of the present work, we believe that ultrastructural and detailed investigations of aedeagi and spermathecae will be very important in the genus *Cassida* with regard to subgeneric classification especially.



Figure 6. Complete spermatheca of *Cassida nebulosa* Linnaeus, 1758, lateral view (from Bordy, 2009).

5. References

- Bordy B 2009. Coléoptères, Chrysomelidae: Hispinae et Cassidinae, Faune de France, volume 85, 260 pp.
- Bordy B, Doguet S 1987. Contribution à la connaissance des Cassidinae de France. Étude de leur spermatheque (Coleoptera, Chrysomelidae). Nouvelle Revue d'Entomologie (N.S.), 4: 161-176.
- Borowiec L 2007. Two new species of *Cassida* Linnaeus, 1758 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae) from Madagascar and notes on subgenera of the genus *Cassida*. Zootaxa, 1586: 47-58.
- Borowiec L, Sekerka L. 2010. Cassidinae. Pp. 368-390. In Löbl, I. & Smetana A. (eds.). Catalogue of Palearctic Coleoptera, Vol. 6. Chrysomeloidea. Stenstrup: Apollo Books, 924 pp.
- Borowiec L, Świętojańska J 2001. Revision of *Cassida litigiosa* group from southern Africa (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae). Annales Zoologici Warszawa, 51: 153-184.



- Ekiz AN, Şen İ, Aslan EG, Gök A2013. Checklist of leaf beetles (Coleoptera: Chrysomelidae) of Turkey, excluding Bruchinae. *Journal of Natural History*, 47(33-34): 2213-2287.
- Kısmalı S, Sassi D 1994. Preliminary list of Chrysomelidae with notes on distribution and importance of species in Turkey. II. Subfamily Cassidinae Spaeth. *Türk Entomol. Derg.*, 18(3): 141-156.
- Özdikmen H, Bal N 2019. On the subgenus *Alledoya* Hincks, 1950 (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae). *Munis Entomology & Zoology*, 14(2): 350-357.
- Özdikmen H, Kaya G 2014. Chorotype identification for Turkish Chrysomeloidea (Coleoptera) Part I – Chrysomelidae: Hispinae and Cassidinae. *Munis Entomology & Zoology*, 9(1): 58-70.
- Özdikmen H, Mercan N, Cihan N, Kaya G, Topcu N N, Kavak M 2014. The importance of superfamily Chrysomeloidea for Turkish biodiversity (Coleoptera). *Munis Entomology & Zoology*, 9(1): 17-45.
- Warchalowski A 2003. Chrysomelidae: the leaf beetles of Europe and the mediterranean Area. Warszawa: Natura optimadux Foundation; 600 pp.
- Warchalowski A 2010. The Palaearctic Chrysomelidae. Identification keys. Vol. 1 & 2. Warszawa, 2010. 1212 pp.



2,2'-(PIPERAZİN-1,4-DİİL)BİS(N'-(Z)-2,4-DİHİDROKSİBENZİLİDEN)ASETOHİDRAZİT) BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ, YAPISININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Neslihan Özbek¹, Ayla Balaban Gündüzalp²

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD 40001, Kırşehir

nozбек@ahievran.edu.tr

²Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 06500, Ankara

balaban@gazi.edu.tr

*Sorumlu Yazar

Özet

Bu çalışmada, 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit'in 2,4-dihidroksibenzaldehit ile tepkimesi sonucu 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(N'-(Z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazit bileşiği sentezlenmiş ve yapısı element analizi, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiğin, Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711) bakterilere karşı aktivitesi disk difüzyon ve mikro dilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Piperazin, Disk difüzyon, MİK

1. Giriş

Hidrazid-hidrazon türevleri, tıpta ve organik kimyada yaygın olarak kullanılan gruplardan biridir. Çünkü hem -NH₂ grubundan dolayı başka bileşiklerin sentezlenebilir, hem de antibakteriyel [1], antifungal [2], anti kanser [3], anti-inflamatuvar [4], anti-tüberküloz [5] gibi çok farklı özelliklere sahiptirler.

Bu çalışmada, piperazin ve hidrazid grubu içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için öncelikle 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dietilester bileşiği, ikinci aşamada ester grubu yerine hidrazid grubu takılarak 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit bileşiği sentezlenmiştir [6-7]. Üçüncü aşamada 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit'in 2,4-dihidroksibenzaldehit ile tepkimesi sonucu 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(N'-(Z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazit bileşiği sentezlenmiş ve yapısı element analizi, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktivitesi üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711) bakteriyeye karşı disk difüzyon ve mikro dilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlar sırasıyla; hidrazin monohidrat, piperazin, kloretilasetat, potasyum karbonat, dimetilsülfoksit, metanol ve tetrahidrofurandır. Ayrıca antibakteriyel aktivite çalışmasında Nutrient broth besiyeri ve Müller-Hinton agar besiyeri kullanılmıştır. Antibakteriyel çalışmada kullanılan bakteriler Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

2.2. Fiziksel Ölçümler

Element analiz sonuçları, Leco CHNS-932 cihazı ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarından alınmıştır. FT-IR spektrumları, Gazi Üniversitesi Kimya bölümünde Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. LC-MS spektrumları ise Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile alınmıştır. Ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak amacıyla yüksek saflıktaki azot gazı kullanılmıştır. Kullanılan elektrotların yüzeylerini temizlemek amacıyla elektrot temizleme kitinden (BAS MF-2060) yararlanılmıştır.

2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Kullanılan bakteriler, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Gram pozitif bakteriler; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 ve Gram negatif bakteriler; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029'tür. Bunların inokülumları burgulu kapaklı tüplerde, Nutrient broth besiyeri çözeltisi kullanılarak hazırlanmış ve bulanıklıkları 0,5 McFarland standartına ayarlanmıştır. %10'luk DMSO da çözünen bileşiğin üzerine saf su ilave edilerek 3,0 mg/mL stok çözeltileri hazırlanmış ve 0,45 µm fitlerden geçirilerek sterilize edilmiştir.



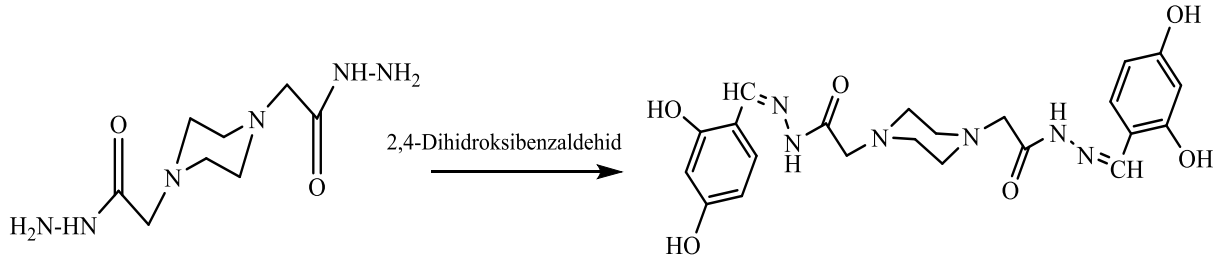
Mikro Dilüsyon Testi: Bakteri izolatına karşı bir bileşiğin in vitro aktivitesinin derişim olarak belirlendiği bir testtir. Bu çalışmada ise bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılmış ve her bir kuyuya 100µL konulmuştur. İlk kuyuya 3,0 mg/mL’lik stok çözeltisinden 100µL bileşik eklenmiş ve diğer kuyulara yarı yarıya seyreltme yöntemi ile sekiz derişim hazırlanmıştır. Her bir kuyunun üzerine 5 µL bakteri süspansiyonu ilave edilmiş ve 37°C de 24 saat bekletilmiştir. Kuyulardaki üreme gözle değerlendirilmiş ve üremenin olmadığı son derişim MİK değeri olarak kabul edilmiştir [8-9].

Disk Difüzyon Testi: 1966’da Bauer tarafından tanımlanmış in vitro duyarlılık testidir. Bu çalışmada, petri kabına 100 µL bakteri süspansiyonu yayılmıştır. Her bir petri kabına 6 mm çapındaki GF/C kağıtları yerleştirilmiş, 35 µL bileşik her bir diske emdirilmiş ve 24 saat sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür. Deneyler üç kez tekrar edilmiş ve ortalamaları alınmıştır [6,10]. DMSO çözeltisi emdirilmiş disk negatif kontrol olarak ve Standart Ampisilin (210 µg/disk) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. % inhibisyon değeri için standart Ampisilin disk inhibisyon çapı referans olarak alınmıştır.

2.4. 2,2’-(Piperazin-1,4-diil)bis(n’-((z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazit)’in Sentezi

20 mL etanol/su (3:1) çözeltisinde 1,6 g (7.0 mmol) 1,4-piperazindiasetikasit-1,4-dihidrazit ısıtılarak çözülmüştür. Çözelti karıştırken üzerine 30 mL etanol de çözülmüş 2.0 g 2,4-dihidroksibenzaldehit (14.5 mmol) çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve sıcaklığın 50°C de kalması sağlanmıştır. Bir gün sonra çöken beyaz renkli katı ürün süzölmüş ve dimetilformamid/su (3/1) ile yeniden kristallendirilmiştir.

20 mL etanol/su (3:1) çözeltisinde 1,8 g (7.8 mmol) 1,4-piperazindiasetikasit, 1,4-dihidrazit ısıtılarak çözülmüştür. Çözelti karıştırken üzerine 30 mL etanolde çözülmüş 2.4 g 2,4-dihidroksibenzaldehid (15.7 mmol) çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve sıcaklığın 50 °C de kalması sağlanmıştır. Bir gün sonra beyaz katı renkli ürün çökmüştür. Oluşan ürün süzölmüş ve dimetilformamid/su (3/1) ile yeniden kristallendirilmiştir.



Verim %80, e.n.: 222-224 °C. Element analizi: C₂₂H₂₆N₆O₆ (470.89 g/mol) (hesaplanan%) C, 56.16; H, 5.57; N, 17.86; O, 20.40. (bulunan %) C, 55.82; H, 5.24; N, 17.03; O, 21.91. IR(KBr) cm⁻¹: 3183 cm⁻¹ (NH), 2907 cm⁻¹ (CH)_{aliph.}, 1282 cm⁻¹ (CN), 1670 cm⁻¹ (C=O).

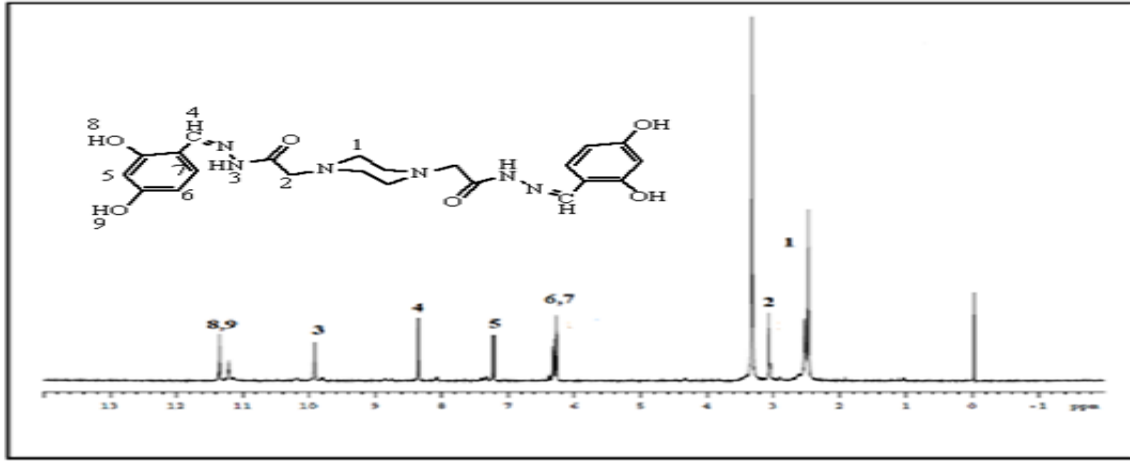
3. Bulgular

3.1. Bileşiğin Yapısının Aydınlatılması

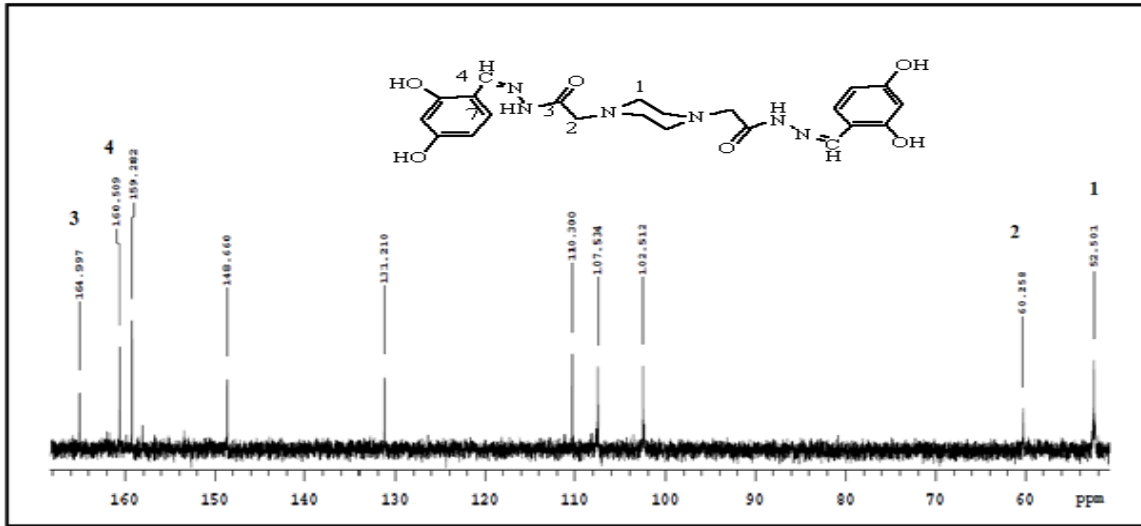
2,2’-(Piperazin-1,4-diil)bis(n’-((z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazid)’in DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 1’de, ¹³C-NMR spektrumu Şekil 2’de ve bileşiğin LC-MS spektrumu Şekil 3’de verilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda 2,48 ppm’deki tekli pik CH₂-N, 3,05 ppm’deki tekli pik CH₂-C, 9,92 ppm’deki tekli pik NH ve 11,37-11,35 ppm’deki pikler ise fenil halkasına bağlı OH gruplarına aittir. ¹³C-NMR spektrumunda 52,5 ppm’deki pik CH₂-N, 60,26 ppm’deki pik CH₂-C, 164,99 ppm’deki pik ise C=O’ya aittir.



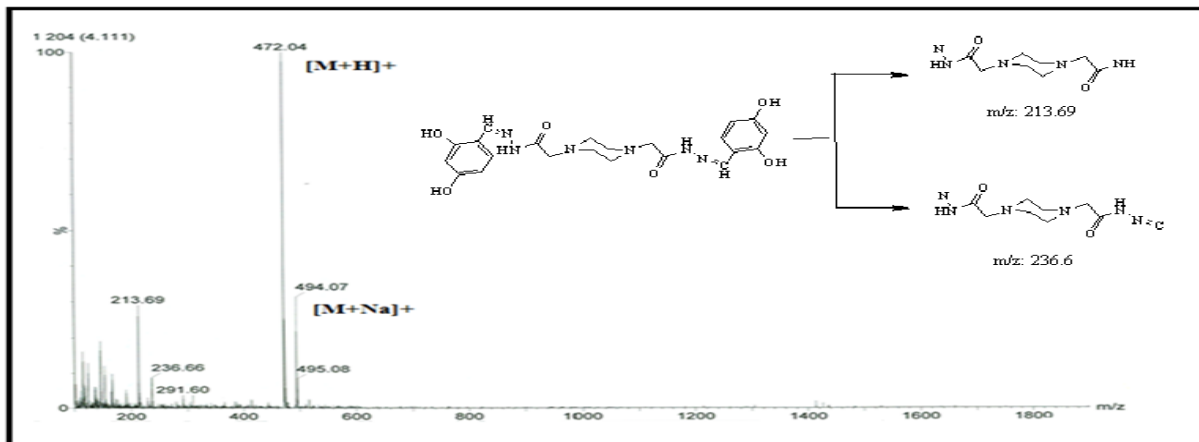


Şekil 1. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 2. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

Bileşiğin (MA:470,89 g.mol⁻¹) kütle spektrumunda 472,04 m/z değerinde gözlenen temel pik aynı zamanda moleküler iyon piki [M+1]⁺ dir. (Şekil 3)



Şekil 3. Bileşiğin LC-MS spektrumu



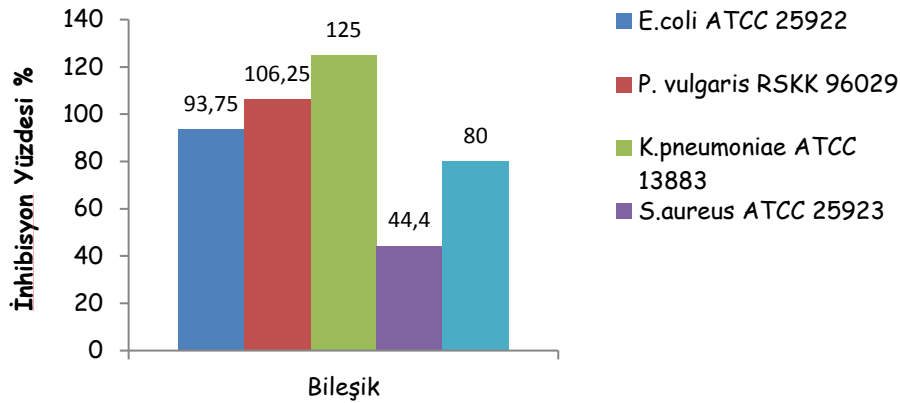
3.2. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktiviteleri iki Gram pozitif (*Bacillus cereus* NRRL-B-3711, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) ve üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) bakterilere karşı disk difüzyon ve mikro dilüsyon teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları Tablo 1’te, bileşiklerin referans ilaca karşı % antibakteriyel aktivite değerleri Şekil 4’de, bileşiklerin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$) ise Tablo 2’te ve MİK değerleri (mM) Tablo 3’te verilmektedir.

Tablo 1. Bileşiğin ve Ampisilin’in disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (mm)

	Gram negatif			Gram pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K.pneumoniae ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	15	17	15	8	12
Ampisilin	16	16	12	18	15

Disk difüzyon sonuçlarına göre sentezlenen bileşiğin bakterilere karşı 8-17 mm zon çapı ile antibakteriyel etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bileşik en yüksek aktiviteyi Gram negatif bakterilerden *E. coli*’ye karşı göstermiştir. Standart ilaç olarak kullanılan Ampisilin, *P. vulgaris* (%106.25) ve *K.pneumoniae* (%125) bakterilerine karşı daha yüksek aktivite göstermektedir.



Şekil 4. Bileşiğin referans ilaca karşı etki yüzdeleri

Literatür verilerine göre [11-12] % aktivite değerleri şöyle değerlendirilir: mükemmel (120–200%), iyi (90–100%), orta (75–85%), kayda değer (50–60%), ihmal edilebilir (20–30%).

Tablo 2. Bileşiğin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

	MİK ($\mu\text{g/mL}$)				
	Gram negatif			Gram pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K.pneumoniae ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	187.5	93.75	187.5	750	375
Ampisilin	93.75	93.75	187.5	46.87	93.75



Tablo 3. Bileşiğin MİK değerleri (mM)

	MİK (mM)				
	Gram negatif			Gram pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K.pneumoniae ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	0.398	0.199	0.398	1.594	0.797
Ampisilin	0.268	0.268	0.537	0.134	0.268

MİK sonuçlarına göre, bileşik 93.75-750 µg/mL (0.199-1.594 mM) derişim aralığında antibakteriyel aktivite göstermiştir. Molarite değerlerine göre de bileşik, P. vulgaris ve K.pneumoniae bakterilerine karşı referans ilaçtan daha iyi etki göstermektedir.

4. Sonuçlar

1,4-piperazindiasetikasit'e 1,4-dihidrazit'e 2,4-dihidroksibenzaldehit katılarak 2,2'-(Piperazin-1,4-diil)bis(n'-(z)-2,4-dihidroksibenziliden)asetohidrazit) bileşiği ilk defa sentezlenmiş ve yapısı spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Bileşik, Gram negatif ve Gram pozitif patojenlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. En yüksek aktiviteyi Gram negatif bakterilerden P. vulgaris ve K.pneumoniae' ya karşı göstermiştir.

5. Kaynaklar

- [1] Ward, C. E.; Berthold, R. V.; Koerwer, J. F.; Tomlin, J. B.; Manning, D. T. J. "Synthesis and herbicidal activity of 1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5-triazino[1,2-a]benzimidazoles" Agric. Food Chem. 34 1005-1010, 1986.
- [2] Desoky, A., Mohamad, M., Abualreish, M.J.A., Abu-Dief, A. M., "Antimicrobial and anticancer activities of cobalt (III)-hydrazone complexes: Solubilities and chemical potentials of transfer in different organic co-solvent-water mixtures", Journal of Molecular Liquids,290, 111162, 2019.
- [3] Tsafack, A., Loyevsky, M., Ponka, P. and Ioav Cabantchik, Z., "Mode of action of iron (111) chelators as antimalarials IV, Potentiation of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives", Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 127, 574-582, 1996.
- [4] Debnath, U., Mukherjee, S., Joardar, N., Sinha Babu, S. P., Jana, K., Kumar Misra, A., "Aryl guinolinyl hydrazone derivatives as anti-inflammatory agents that inhibit TLR4 activation in the macrophages", European Journal of Pharmaceutical Sciences 134, 102–115, 2019.
- [5] Li, L., Li, Z., Wang, K., Liu, Y., Li, Y., Wang, Q., "Synthesis and antiviral, insecticidal, and fungicidal activities of gossypol derivatives containing alkylimine, oxime or hydrazine moiety", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 24, 474–483, 2016.
- [6] Özbek, N., Alyar, S., Mamaş, S., E., Şahin, Karacan, N., "Synthesis, crystal structure, antibacterial activities, and electrochemical studies of new N,N0-polymethylene bis-sulfonamides", Journal of Molecular Structure ,1010,1–7, 2012.
- [7] Gökçe, M., Utku, S., Küpeli, E., "Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)- pyridazinone-2-acetyl-2-(p- substituted/nonsubstituted benzal) hydrazone derivatives" European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 3760– 3764, 2009.
- [8] Alyar, S., Alyar, H., Ozdemir, U. O., Sahin, O., Kaya, K., Ozbek, N., Gunduzalp, A.B., "[Synthesis, characterization, antibacterial activity and quantum chemical studies of N'-Acetyl propane sulfonic acid hydrazide](#)", Journal of Molecular Structure,1094, 237-245, 2015.
- [9] Ozbek, N., Alyar, S., Alyar, H., Sahin, E., Karacan, N., "Synthesis, characterization and anti-microbial evaluation of Cu(II),Ni(II), Pt(II) and Pd(II) sulfonylhydrazone complexes; 2D-QSAR analysis of Ni(II) complexes of sulfonylhydrazone derivatives", Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy,108, 123–132, 2013.
- [10] Gündüzalp, A.B., Ozbek, N., Karacan, N., "Synthesis, characterization, and antibacterial activity of the ligands including thiophene/furan ring systems and their Cu(II), Zn(II) complexes", Med. Chem. Res. 21, 3435-3444, 2012.
- [11] Malık, S., Ghosh, S., Mitu, L., "Complexes of some 3d-metals with a Schiff base derived from 5-acetamido-1,3,4-thiadiazole-2-sulphonamide and their biological activity", J. Serb. Chem. Soc., 76, 1387–1394, 2011.
- [12] Sultana, N., Naz, A., Arayne, M. S., Mesaik, M. A., "Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal and immunomodulating activities of gatifloxacin–metal complexes", Journal of Molecular Structure, 969, 17–24, 2010.



YENİ AROMATİK PİPERAZİN BİLEŞİĞİ: SENTEZİ, FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ, HESAPLAMA ÇALIŞMALARI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

Neslihan Özbek¹, Ayla Balaban Gündüzalp²

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD 40001, Kırşehir

nozбек@ahievran.edu.tr

²Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 06500, Ankara

balaban@gazi.edu.tr

*Sorumlu Yazar

Özet

Piperazin, medikal kimyada çok kullanılan bir gruptur. Piperazin türevleri günümüzde antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik, diüretik, antitümör vs. ilaçları olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda sentezlenmekte ve biyolojik aktiflikleri incelenmektedir. Bu çalışmada; 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit'in 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ile tepkimesiyle 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-(Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit sentezlenmiş ve yapısı element analizi, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS metotları ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiğin, üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711.) bakterilere karşı aktivitesi disk difüzyon ve mikro dilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir. Moleküler yapı optimizasyonu ve HOMO-LUMO sınır orbital enerji hesaplamaları için Gaussian 03W paket programında DFT/B3LY/6-31G (d) temel seti kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piperazin, HOMO-LUMO enerjileri, Antimikrobiyal aktivite

1. Giriş

Piperazin grubu; çeşitli doğal ürünlerin ve sentezlenen moleküllerin yapısında bulunur [1-3]. Piperazin türevleri antitümör [4], antidepresan [6], antibakteriyel [7] ve antifungal [8] gibi pek çok biyolojik özellikler gösterirler.

Bu çalışmada piperazin ve hidrazid grubu içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit'in 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ile tepkimesi sonucu 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-(Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit bileşiği sentezlenmiş ve yapısı element analizi, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve LC-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiğin üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711.) bakteriye karşı antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon ve mikro dilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir. Bileşiğin aktivitesi ile bazı kuantum kimyasal parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bunun için bileşiğin en düşük enerjili konformasyonu DFT/B3LYP/6-31 G(d) yöntemi ile optimize edilmiş ve kuantum kimyasal parametreleri hesaplanmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlar sırasıyla; hidrazin monohidrat, piperazin, kloretilasetat, 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit, potasyum karbonat dimetilsülfoksit, metanol ve tetrahidrofurandır. Ayrıca, antibakteriyel aktivite çalışmasında da Nutrient broth besiyeri ve Müller-Hinton agar besiyeri kullanılmıştır. Aktivite çalışmalarında kullanılan bakteriler Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

2.2. Fiziksel Ölçümler

Element analiz sonuçları, Leco CHNS-932 cihazı ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarından alınmıştır. FT-IR spektrumları, Gazi Üniversitesi Kimya bölümünde Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. LC-MS spektrumları ise Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile alınmıştır. Ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak amacıyla yüksek saflıktaki azot gazı kullanılmıştır. Kullanılan elektrotların yüzeylerini temizlemek amacıyla elektrot temizleme kitinden (BAS MF-2060) yararlanılmıştır.

2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Kullanılan bakteriler, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Gram pozitif bakteriler; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 ve Gram negatif bakteriler; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029'tür. Bunların Nutrient broth besiyeri ile çözeltileri



hazırlanmış ve bulanıklıkları 0,5 McFarland standartına ayarlanmıştır. %10'luk DMSO da çözünen bileşiğin üzerine saf su ilave edilerek 3,0 mg/mL stok çözeltileri hazırlanmış ve 0,45 µm fitlerden geçirilerek sterilize edilmiştir.

Mikro Dilüsyon Testi: Bakteri izolatına karşı bir bileşiğin in vitro aktivitesinin derişim olarak belirlendiği bir testtir. Bu çalışmada ise bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılmış ve her bir kuyuya 100µL konulmuştur. İlk kuyuya 3,0 mg/mL'lik stok çözeltilisinden 100µL bileşik eklenmiş ve diğer kuyulara yarı yarıya seyreltme yöntemi ile sekiz derişim hazırlanmıştır. Her bir kuyunun üzerine 5 µL bakteri süspansiyonu ilave edilmiş ve 37°C de 24 saat bekletilmiştir. Kuyulardaki üreme gözle değerlendirilmiş ve üremenin olmadığı son derişim MİK değeri olarak kabul edilmiştir [9].

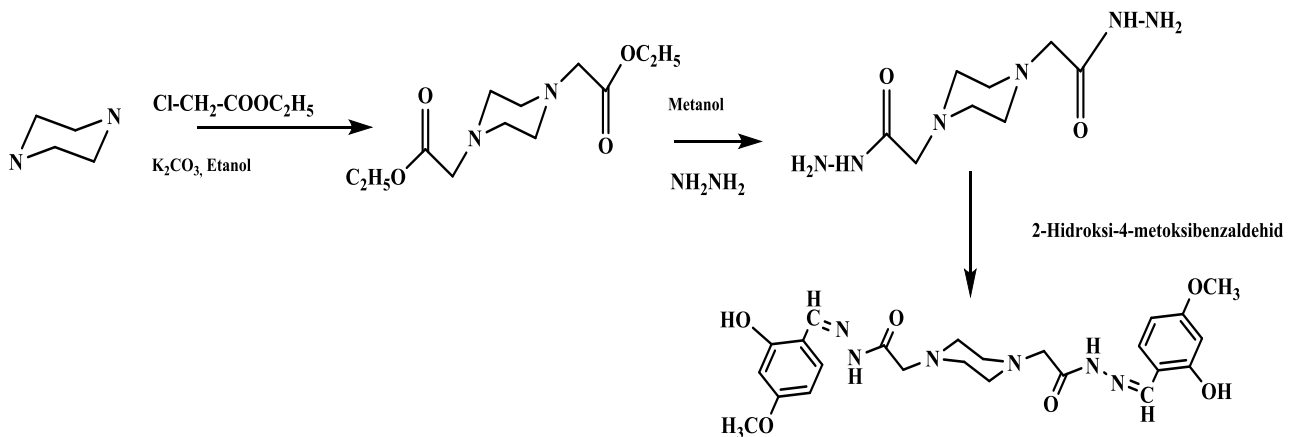
Disk Difüzyon Testi: 1966'da Bauer tarafından tanımlanmış in vitro duyarlılık testidir. Bu çalışmada, petri kabına 100 µL bakteri süspansiyonu yayılmıştır. Her bir petri kabına 6 mm çapındaki GF/C kağıtları yerleştirilmiş, 35 µL bileşik her bir diske emdirilmiş ve 24 saat sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür. Deneyler üç kez tekrar edilmiş ve ortalamaları alınmıştır [10]. DMSO çözeltilisi emdirilmiş disk negatif kontrol olarak ve Standart Ampisilin (210 µg/disk) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. % inhibisyon değeri için standart Ampisilin disk inhibisyon çapı referans olarak alınmıştır.

2.4. Hesaplama Yöntemleri

Hesaplamalarda Gaussian 03W programı ve Gauss View 3.0 grafik ara yüzü kullanılmıştır. Bileşiğin en kararlı yapısının belirlenmesi için gaz fazında iki farklı torsiyon açısında DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi kullanılarak tek boyutlu potansiyel enerji taraması yapılmıştır. Molekül orbital enerji hesaplamalarında; B3LYP/6-31 G(d) temel seti kullanılmıştır.

2.5. 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-((Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit'in Sentezi

20 mL etanol/su (3:1) çözeltilisinde 1,8 g (7.8 mmol) 1,4-piperazindiasetik asit, 1,4-dihidrazit ısıtılarak çözülmüştür. Çözelti karışırken üzerine 30 mL etanolde çözülmüş 2.4 g 2,4-dihidroksibenzaldehit (15.7 mmol) çözeltilisi damla damla ilave edilmiş ve sıcaklığın 50 °C de kalması sağlanmıştır. Bir gün sonra çöken beyaz renkli katı ürün süzölmüş ve dimetilformamid/su (3/1) ile yeniden kristallendirilmiştir.



Verim %80, e.n.: 213-215 °C. Element analizi: C₂₄H₃₀N₆O₆ (498.54 g/mol) (hesaplanan%) C, 57.82; H,6.07; N, 16.86; O, 19.26. (bulunan %) C, 57.42; H, 6.22; N, 15.88; O, 20.48. IR (KBr) cm⁻¹: 3196 cm⁻¹ (NH), 2812 cm⁻¹ (CH)_{aliph}, 1279 cm⁻¹ (CN), 1673 cm⁻¹ (C=O).

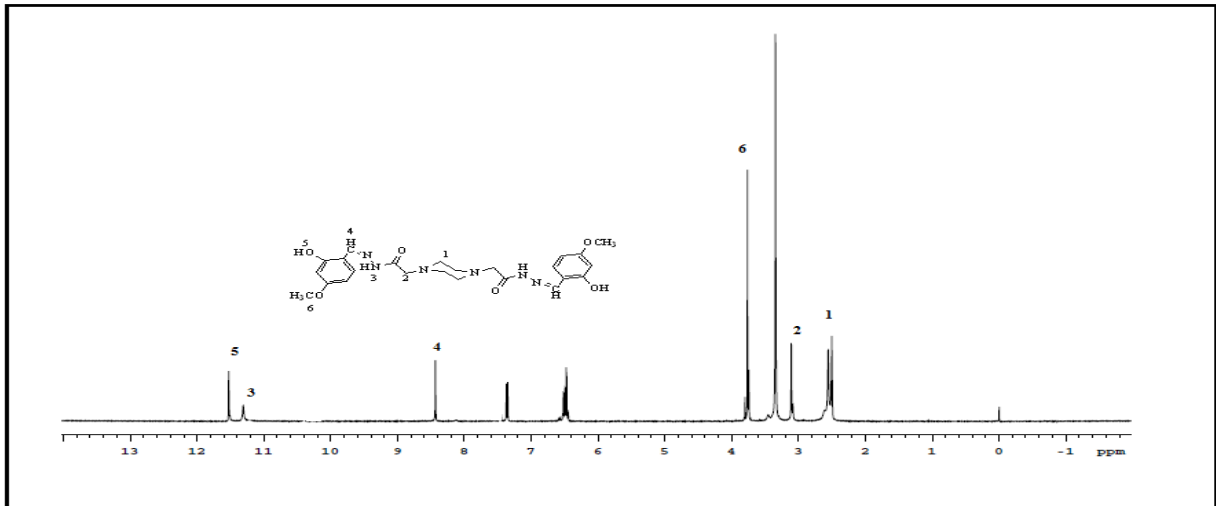
3. Bulgular

3.1. Bileşiğin Yapısının Aydınlatılması

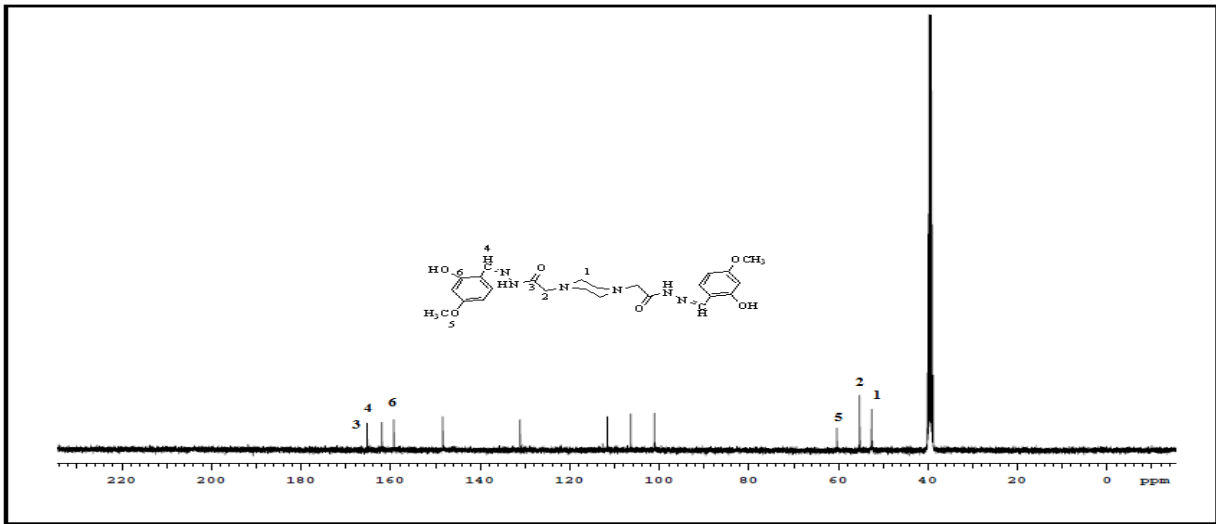
2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-((Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit'in DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 1'de, ¹³C-NMR spektrumu Şekil 2'de ve bileşiğin LC-MS spektrumu Şekil 3'de verilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda 2,58 ppm'deki integral değeri iki protona karşılık gelen tekli pik CH₂-N, 3,10 ppm'deki tekli pik CH₂-C, 7.36-6.52 ppm deki pikler aromatik halkaya, 11.31 ppm'deki pik NH ve 11.52 ppm'deki pikler ise fenil halkasına bağlı OH gruplarına aittir. ¹³C-NMR spektrumunda 52,6 ppm'deki pik CH₂-N, 55.28 ppm'deki pik CH₂-C, 161.96 ppm'deki pik CH=N ve 164,99 ppm'deki pik ise C=O grubuna aittir. ¹³C-NMR spektrumunda 102.51-159.28 ppm aralığında aromatik halkaya ait karbon pikleri gözlenmiştir.





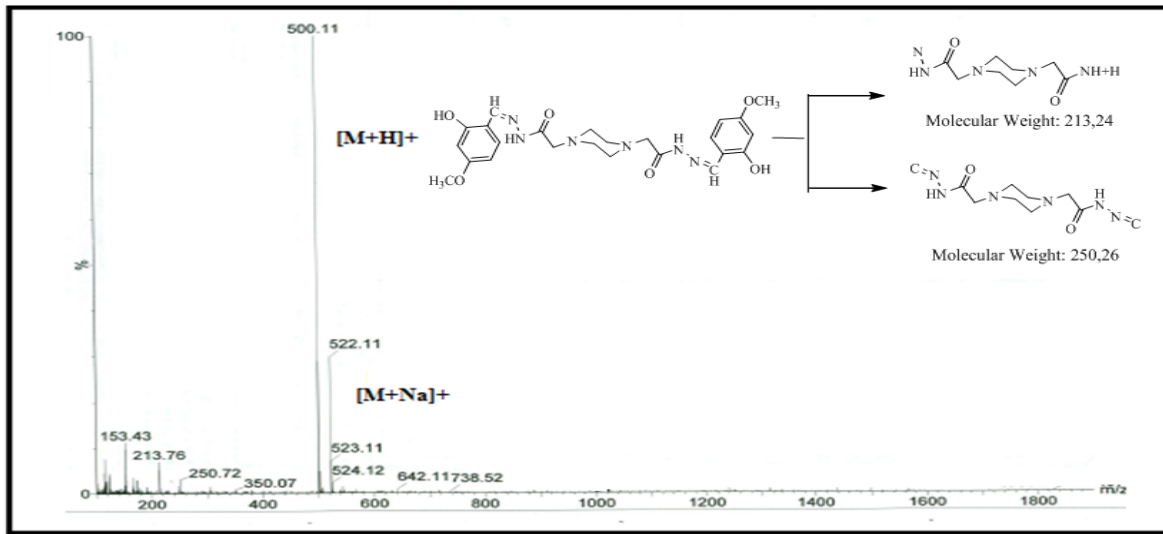
Şekil 1. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 2. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

Bileşiğin (MA:498.54 g.mol⁻¹) kütle spektrumunda 500.11 m/z değerinde gözlenen temel pik aynı zamanda moleküler iyon piki [M+1]⁺ dir. (Şekil 3)





Şekil 3. Bileşiğin LC-MS spektrumu

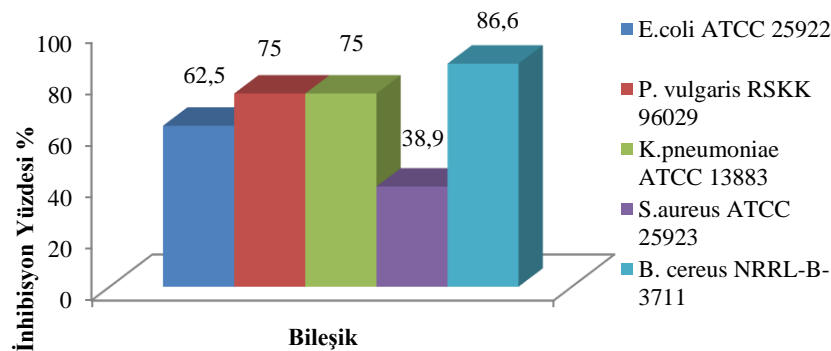
3.2. Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktivitesi, üç Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Proteus vulgaris* RSKK 96029) ve iki Gram pozitif (*Bacillus cereus* NRRL-B-3711, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) bakteriye karşı disk difüzyon ve mikro dilüsyon teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları Tablo 1’de, bileşiklerin referans ilaca karşı % antibakteriyel aktivite değerleri Şekil 4’de, bileşiklerin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$) Tablo 2’de ve MİK değerleri (mM) Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 1. Bileşiğin ve Ampisilin’in disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (mm)

	Gram- negatif			Gram-pozitif	
	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>B. cereus</i> NRRL-B-3711
Bileşik	10	12	9	7	13
Ampisilin	16	16	12	18	15

Disk difüzyon sonuçlarına göre sentezlenen bileşiklerin hepsi bütün bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahiptir (9-18 mm). Bileşik en yüksek aktiviteyi Gram pozitif bakterilerden *B. cereus*’a karşı göstermiştir. Literatür verilerine göre [11-12] % aktivite değerleri şöyle değerlendirilir: mükemmel (120–200%), iyi (90–100%), orta (75–85%), kayda değer (50–60%), ihmal edilebilir (20–30%). Şekil 4’de standart ilaç Ampisilin ile karşılaştırıldığında bileşik *B. cereus* (%86,6)’a karşı iyi düzeyde etki göstermiştir.



Şekil 4. Bileşiğin referans ilaca karşı etki yüzdeleri



Tablo 2. Bileşiğin MİK değerleri (µg/mL)

	MİK (µg/mL)				
	Gram negatif			Gram pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K.pneumoniae ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	375	187.5	375	750	187.5
Ampisilin	93.75	93.75	187.5	46.87	93.75

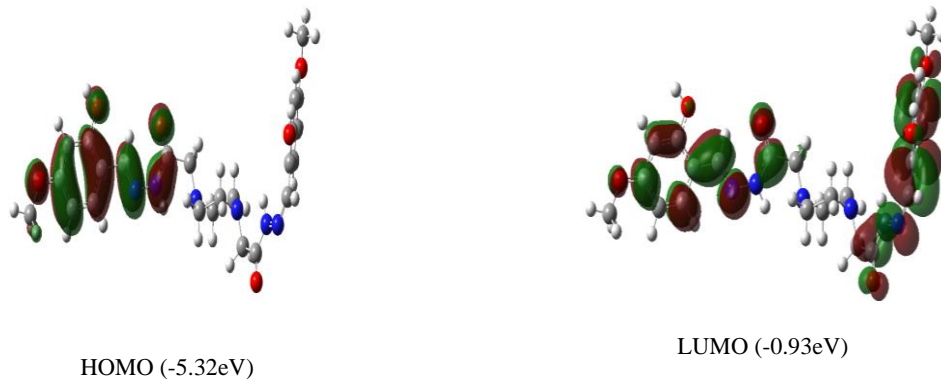
Tablo 3. Bileşiğin MİK değerleri (mM)

Bileşikler	MİK (mM)				
	Gram negatif			Gram pozitif	
	E.coli ATCC 25922	P. vulgaris RSKK 96029	K. pneumonia ATCC 13883	S.aureus ATCC 25923	B. cereus NRRL-B-3711
Bileşik	0.752	0.376	0.752	1.504	0.376
Ampisilin	0.268	0.268	0.537	0.134	0.268

Tablo 2-3 'deki MİK sonuçlarına göre bileşikler 93.75-750 µg/mL (0.376-1.504 mM) derişim aralığında antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bileşiğin P. vulgaris ve B. cereus'a karşı aktivite değeri daha yüksektir.

3.3. Yapı-Aktivite İlişkisi Analizi

Bileşiklerin aktiviteleri ile bazı kuantum kimyasal parametreleri arasındaki ilişki DFT/B3LYP/6-31 G(d) yöntemi ile incelenmiştir. Bileşiklerin en düşük enerjili konformasyonları için kuantum kimyasal parametreleri hesaplanmıştır.



Şekil 5. Bileşiğinin HOMO-LUMO şekilleri

Tablo 4. Hesaplanan kuantum kimyasal parametreler

E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	I.P (eV)	E.A (eV)	χ (eV)	η (eV)	S (eV) ⁻¹	ω (eV)
-5.45	-1.06	4,39	5.45	1.06	3.26	1.1	0.46	4.85



4. Sonuçlar

1,4-piperazindiasetikasit, 1,4-dihidrazit'in 2-hidroksi-4- metoksibenzaldehit ile tepkimesiyle 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bisN'-(Z)-2-hidroksi-4-metoksibenziliden)asetohidrazit bileşiği ilk defa sentezlenmiş ve yapısı spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Bileşik, Gram negatif ve Gram pozitif patojenlere karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. En yüksek etkiyi Gram pozitif bakterilerden *B. cereus*'a ve Gram negatif bakterilerden *P. vulgaris*'e karşı göstermiştir.

5. Kaynaklar

- [1] Sharma, A., Piplani, P., "Design and synthesis of some acridine-piperazine hybrids for the improvement of cognitive dysfunction", *Chemical Biology & Drug Design*, 90, 926-935, 2017.
- [2] Anga, M. B. M. Y., Jib., Y.-L., Huang, a, S.-H., Leea, K.-R., Lai, J.-Y.," A facile and versatile strategy for fabricating thin-film nanocomposite membranes with polydopamine-piperazine nanoparticles generated in situ" *Journal of Membrane Science*, 579, 79–89 , 2019.
- [3] Lazar, C., Kluczyk, A., Kiyota, T., Konishi, Y.," Drug evolution concept in drugDesign: 1. Hybridization method", *J. Med. Chem.* 47, 6973-6982, 2004.
- [4] Zhang, Y., Yang, C-R., Tang, X. , Cao, S.-L., Ren, T.-T., Gao, M., Liao, J., Xu, X."Synthesis and antitumor activity evaluation of quinazoline derivatives bearing piperazine-1-carbodithioate moiety at C4-position" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 , 4666–4670, 2016.
- [5] Gua, Z.-S., Wang, W.-T., Qiana, H., Zhou, A.-N. Sun, H.-B., Zhanga, Q-W., Li, J.-Q.," Synthesis and antidepressant effect of novel aralkyl piperazine and piperidine derivatives targeting SSRI/5-HT1A/5-HT7" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29, 126703, 2019.
- [6] Jalageri1, M. D., Puttaiahgowda, Y. M., Hariprasad, ," Design and antimicrobial activity of piperazine polymer nanocomposite" *Materials Today: Proceedings*, 15, 262–267, 2019.
- [7] Patil, M., Poyil, A. N., Joshi, S. D., Patil, S. A., Patil, S. A., Bugarin, A.,"Design, synthesis, and molecular docking study of new piperazine derivative as potential antimicrobial agents", *Bioorganic Chemistry*, 92, 103217, 2019.
- [8] Zhang, Y., Zhan, Y.-Z., Ma, Y., Hua, X.-W., Wei, W., Zhang, X., Song, H.-B., Li, Z.-M., Wang, B.-L., "Synthesis, crystal structure and 3D-QSAR studies of antifungal (bis-) 1,2,4-triazole Mannich bases containing furyl and substituted piperazine moieties", *Chinese Chemical Letters*, 29, 441–446, 2018.
- [9] Özbek, N., Mamaş, S., Erdoğan, T., Alyar, S., Kaya, K., Karacan, N., "Synthesis, characterization, DFT studies of piperazine derivatives and its Ni(II), Cu(II) complexes as antimicrobial agents and glutathionereductase inhibitors" *Journal of Molecular Structure*, 1171, 834-842, 2018.
- [10] Ozbek, N., Alyar, S., Alyar, H., Sahin, E., Karacan, N., "Synthesis, characterization and anti-microbial evaluation of Cu(II),Ni(II), Pt(II) and Pd(II) sulfonylhydrazone complexes; 2D-QSAR analysis of Ni(II) complexes of sulfonylhydrazone derivatives", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 108, 123–132, 2013.
- [11] Ozbek, N., Ozdemir, Ü. O., Altun, A. F., Şahin, E.," Sulfonylhydrazone derived hydrazone compounds and their Pd (II) complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure determination, in vitro antibacterial activity and computational studies", *Journal of Molecular Structure*, 1196, 707-719, 2019.
- [12] Ozdemir, U.O., Akkaya, N., Ozbek, N.,"New Ni(II), Pd(II), Pt(II) complexes with aromatic methanesulfonylhydrazone based ligands. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antibacterial evaluation", *Inorg. Chim. Acta* ,400, 13-19, 2013.



AN APPROXIMATE METHOD OF OBTAINING PROBABILITY DENSITY FUNCTION OF SOLUTION OF STOCHASTIC DIFFERENTIAL EQUATION

Nihal İnce ¹, Aladdin Shamilov ^{2*}

^{1,2} *Eskisehir Technical University, Faculty of Science, Department of Statistics*

nihalyilmaz@eskisehir.edu.tr , asamilov@eskisehir.edu.tr

Abstract

In this study a reasonable stochastic differential equation (SDE) based on the given statistical data is obtained. In addition, the appropriate probability density function (pdf) of solution mentioned SDE at fixed time is found by using Generalized Entropy Optimization Distributions (GEOD). The reason of using GEOD is fact that these distributions are more flexible than other distributions. It should be noted that by starting given statistical data using Euler-Maruyama (EM) method it is possible to construct several trajectories of SDE. At fixed time, mentioned trajectories allow to attain approximate random variable of solution of SDE. Pdf of mentioned random variable is an approximate of planned density function. The above-mentioned process can be formulated as new approximate method of obtaining pdf of solution of SDE at fixed time. Finally, application of mentioned method is realized on Sony Corporation (SNEJF) stock data.

Keywords: *Stochastic Differential Equation, Generalized Entropy Optimization Distributions, Probability Density Function*

1. Introduction

A stochastic differential equation (SDE) is a differential equation in which one or more of the terms is a stochastic process, thus resulting in a solution which is itself a stochastic process. During the past few decades, because of wide range applications of stochastic differential equations (SDEs) have become quite popular models in a variety of areas such as biology, chemistry, epidemiology, mechanics, microelectronics, economics, and finance. In the literature, there are many interesting applications and models of stochastic differential equations in [1-11].

A typical one-dimensional stochastic differential equation (SDE) has the form

$$X(t, \omega) = X(0, \omega) + \int_0^t f(s, X(s, \omega)) ds + \int_0^t g(s, X(s, \omega)) dW(s) \quad (1)$$

and differential form

$$dX(t) = f(t, X)dt + g(t, X)dW(t) \quad (2)$$

for $0 \leq t \leq T$ where $X(0, \cdot) \in H_{RV}$, $X(t, \omega)$ is a stochastic process not a deterministic function. $W(t, \omega) = W(t)$ is the Wiener process or the Brownian motion. $W(t), t \geq 0$ is a continuous stochastic process with stationary independent increments such that $W(0) = 0, \int_c^d dW(s) = W(d) - W(c) \sim N(0, d - c)$ for all $0 \leq c \leq d$. The function f is often called the drift coefficient of the stochastic differential equation while g is referred to as the diffusion coefficient.

2. Material and Methods

2.1. Euler-Maruyama(EM) Method

One of the most important simulation based methods is Euler-Maruyama (EM) method which can be used to obtain numerical approximations which converge strongly to a solution. Therefore, in this study EM method is used for solving SDE. When applied to (1), EM method has the form,

$$X_{i+1}(\omega) = X_i(\omega) + f(t_i, X_i(\omega))\Delta t + g(t_i, X_i(\omega))\Delta W_i(\omega), \quad X_0(\omega) = X(0, \omega) \quad (3)$$

for $i = 0, 1, 2, \dots, N - 1$ where $X_i(\omega) \approx X(t_i, \omega), t_i = i\Delta t, \Delta t = \frac{T}{N}, \Delta W_i(\omega) = (W(t_i + 1, \omega) - W(t_i, \omega)) \sim N(0, \Delta t)$, and where ω indicates a sample path [12].

2.2. Generalized Entropy Optimization Methods

Generalized Entropy Optimization Methods modelling the statistical data in the form of Generalized Entropy Optimization Distributions can be successfully applied in many scientific fields [13-16]. These distributions indicated as $(\text{MinMaxEnt})_m$ is closest to a given statistical data and distribution indicated as $(\text{MaxMaxEnt})_m$ is furthest from a given statistical data in the sense of Shannon measure H . Mentioned distributions is given in detail [16].



2.3. Application of Developed Method on Stock Price

A stock-price model can be developed using by SDE. It is interesting to apply this procedure to the dynamics of stock prices to see, for example, if a standard stock-price model is obtained [12].

By starting given stock data using Euler-Maruyama’s method are constructed several trajectories of SDEs. The constructed trajectories allow to obtain random variable according to fixed time. Probability density function of mentioned random variable is obtained by GEOM.

In this section, we illustrated the use of the developed method on monthly closing prices of Sony Corporation (SNEJF) stock, which is traded in New York Stock Exchange (NYSE), between the dates of 28.11.2018-04.11.2019 [17] in Table 1. The fundamental practical steps to obtain SDE model fitting on SNEJF stock data are as follows.

1. It is obtained parameters values for the SDE model (2) according to SNEJF stock data in Table 1.
2. Euler-Maruyama (EM) trajectories are constructed via estimating parameters values for this stock data and plotted.
3. SNEJF stock data and its approximative EM values from model are calculated for N=50,100,150,200. According to mean square error values, it is chosen randomly approximative values of random variable.
4. Approximative probability density functions (pdfs) of mentioned random variable of solutions of SDE model are constructed via pdfs of mentioned random variable in tables and figures by using GEOM.

Table 1. Data set of weekly closing prices of Sony Corporation (SNEJF) stock between the dates of 28.11.2018-04.11.2019

	Price	Price	Price	Price	Price	Price	Price	Price	Price
1	17.60	11	22.78	21	40.72	31	47.16	41	40.98
2	16.92	12	30.84	22	39.07	32	51.32	42	50.40
3	16.38	13	29.11	23	36.33	33	53.71	43	47.20
4	14.67	14	27.44	24	42.30	34	54.11	44	51.74
5	17.71	15	29.81	25	46.98	35	60.45	45	56.99
6	16.61	16	30.42	26	45.05	36	52.80	46	55.51
7	19.30	17	33.32	27	47.19	37	51.72	47	59.31
8	20.13	18	33.76	28	49.61	38	48.05	48	60.85
9	22.07	19	36.13	29	47.81	39	49.81	49	61.54
10	22.21	20	37.79	30	45.85	40	46.64	50	61.54

It is known that in according areas the following SDE model is used:

$$dX(t) = \theta_1 X(t)dt + \theta_2 \sqrt{X(t)}dW(t). \quad X_0 = 17.60 \quad (4)$$

where $X(t)$ is stock price data size and $\theta = [\theta_1, \theta_2]^T$.

2.4. Estimation of model parameters

Estimation of the parameters of stochastic differential equation can be used the nonparametric estimation method described [10]. Accordingly,

$$\hat{\theta}_1 = \frac{1}{\Delta h} \frac{\sum_{i=0}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2}{\sum_{i=0}^{N-1} x_i}, \quad \hat{\theta}_2 = \frac{1}{\Delta h} \frac{\sum_{i=0}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2}{\sum_{i=0}^{N-1} x_i} \quad (5)$$

formulas are valid. Where, $x_i, i = 0, 1, \dots, N - 1$ are data values. Then, for this model parameters of $\hat{\theta}_1 = 0.024$ and $\hat{\theta}_2 = 0.303$ is estimated. If these estimated parameters are taken into account in SDE model (4), then

$$dX(t) = 0.024X(t)dt + \sqrt{0.303X(t)}dW(t). \quad X_0 = 17.60 \quad (6)$$

2.5. Numerical Solution

By starting determined SDE model and EM method, SNEJF stock data sample path and its EM trajectories are plotted using step size N=50 in Fig.1. In the following figure, different colors represents the different EM approximate trajectories for SNEJF stock data.



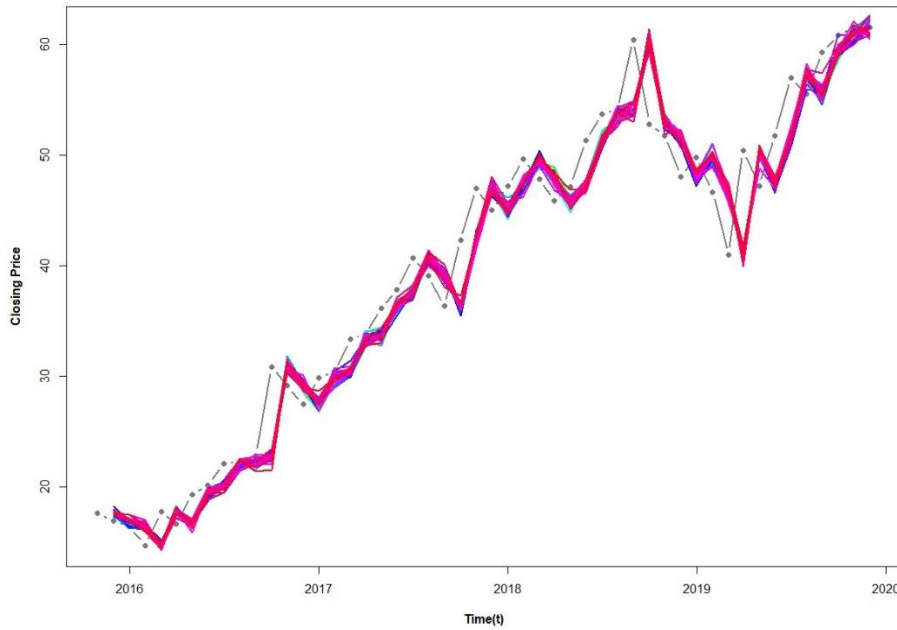


Figure 2: SNEJF stock path (black line) and approximate EM trajectories $\hat{X}(t_i), i = 1, \dots, 50$ of SDE (color lines)

After calculation of EM trajectories, it can be determined the best trajectory in the sense of the mean square error for chosen random variable $\hat{X}(t_{50})$. For each sample path of the mean square errors are calculated and given in Table 1.

Table 3. Values of mean square errors of EM trajectories

Value of N	MSE
50	12.0064
100	11.0302
150	11.6219
200	11.9923

In the following figure, different colors represents the different EM approximate trajectories (N=50,100,150,200) for SNEJF stock data.



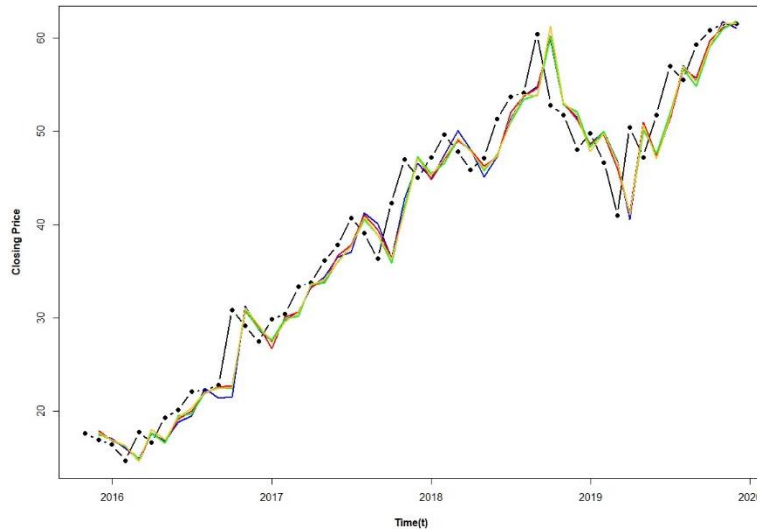


Figure 1. Stock data path (black line), sample path of N=50 (red line), sample path of N=100 (blue line), sample path of N=150 (green line) and sample path of N=200 (yellow line)

According to values of MSE in Table 3, sample path for N=100 is chosen. Then, approximate pdfs of random variables of mentioned path for $\hat{X}(t_{50})$ of solutions of SDE are constructed by GEOM.

In this study after obtained results, it is shown that $(\text{MinMaxEnt})_m$ and $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions obtained by Generalized Entropy Optimization Methods (GEOM) is suitable for given stock data in the following form.

- MaxEnt characterizing moments of given moment functions according to data is determined as $g_0(x) = 1, g_1(x) = x, g_2(x) = x^2, g_3(x) = \ln x, g_4(x) = \ln^2(x), g_5(x) = \ln(1 + x^2)$.
- MaxEnt distributions subject to each of MaxEnt characterizing moments is calculated. Hereafter, distributions generated by GEOM corresponding to selected MaxEnt characterizing moments are obtained.
- The performances of distributions generated by GEOM are evaluated by statistical criteria as Determination Coefficient (R^2), Root Mean Square Error (RMSE), Chi-Square (χ^2) and MaxEnt measure (H) in Tables 3,4. The best distribution function can be determined according to the lowest values RMSE, χ^2 , MaxEnt measure and the highest values of R^2 .

Table 4. Evaluation of performance of $(\text{MinMaxEnt})_m, m = 1, 2, 3, 4$ distributions for $\hat{X}(t_{50})$

$(\text{MinMaxEnt})_m$	H	R^2	RMSE	χ^2	Moment Functions
$(\text{MinMaxEnt})_1$	3.4455	0.0568	0.0471	0.3434	$1, \ln(x)$
$(\text{MinMaxEnt})_2$	3.4190	0.1736	0.0441	0.2213	$1, x, x^2$
$(\text{MinMaxEnt})_3$	3.4144	0.2256	0.0427	0.2354	$1, x, x^2, \ln^2(x)$
$(\text{MinMaxEnt})_4$	3.2863	0.8269	0.0202	0.0401	$1, x, x^2, \ln(x), \ln^2(x)$

Table 5. Evaluation of performance of $(\text{MaxMaxEnt})_m, m = 1, 2, 3, 4$ distributions for $\hat{X}(t_{50})$

$(\text{MaxMaxEnt})_m$	H	R^2	RMSE	χ^2	Moment Functions
$(\text{MaxMaxEnt})_1$	3.4520	0.0105	0.00483	0.4131	$1, x^2$
$(\text{MaxMaxEnt})_2$	3.4455	0.0607	0.0470	0.3388	$1, \ln x, \ln(1 + x^2)$
$(\text{MaxMaxEnt})_3$	3.4254	0.1386	0.0450	0.2323	$1, x, \ln x, \ln^2(x)$
$(\text{MaxMaxEnt})_4$	3.4538	0.4471	0.0436	0.3095	$1, x, \ln x, \ln^2(x), \ln(1 + x^2)$



It can be deduced from Tables 4,5 that $(\text{MinMaxEnt})_4(\text{MaxMax(F)Ent})_1$ distribution of $\hat{X}(t_{50})$ is more suitable for given estimation data in the sense of R^2 , RMSE, χ^2 criteria and H measure. Therefore, it can be explained that $(\text{MinMaxEnt})_m, m = 1,2,3,4$ distributions are regarded as the closest distributions and show better performance than $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions. These results are also supported by the illustrations in Figure 3 for each data.

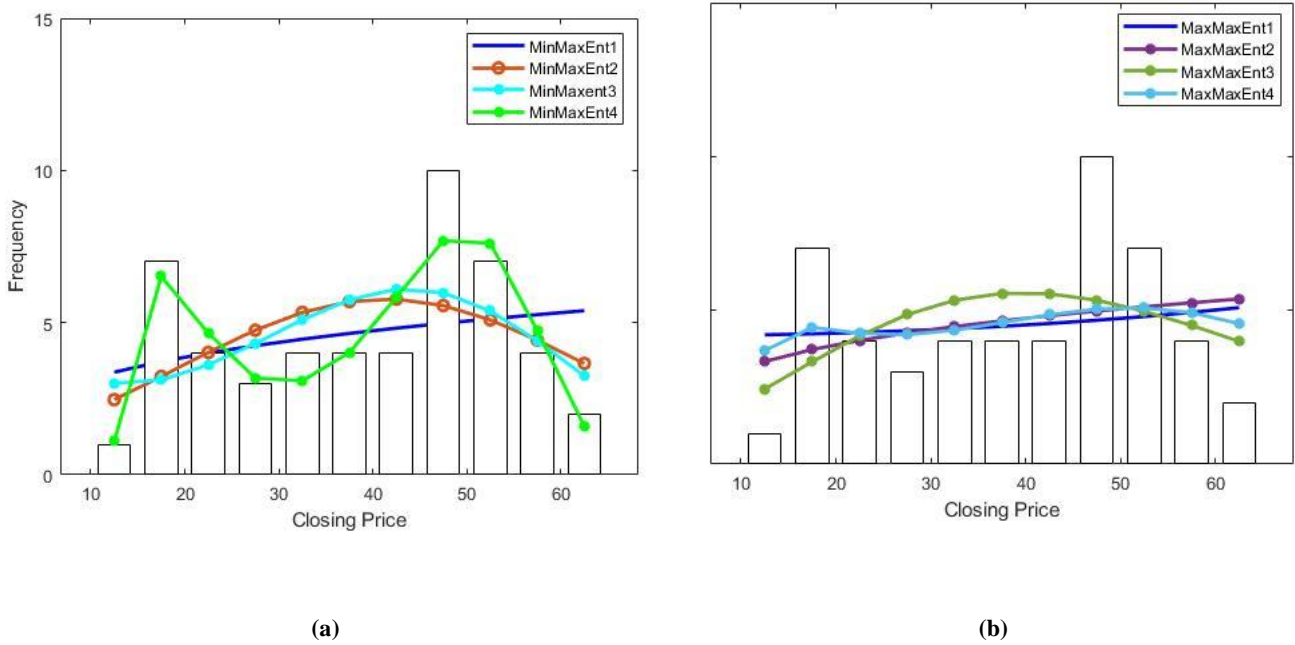


Figure 3. (a) The comparison of the $(\text{MinMaxEnt})_m$ distributions of $\hat{X}(t_{50})$ (b) The comparison of the $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions of $\hat{X}(t_{50})$

Finally, it is also demonstrated from the graphical analysis illustrated in Figure 4 that the $(\text{MinMaxEnt})_4$ distributions is more suitable than the all $(\text{MaxMaxEnt})_m$ and other $(\text{MinMaxEnt})_m, m = 1,2,3,4$ distributions in modeling SNEJF stock data.

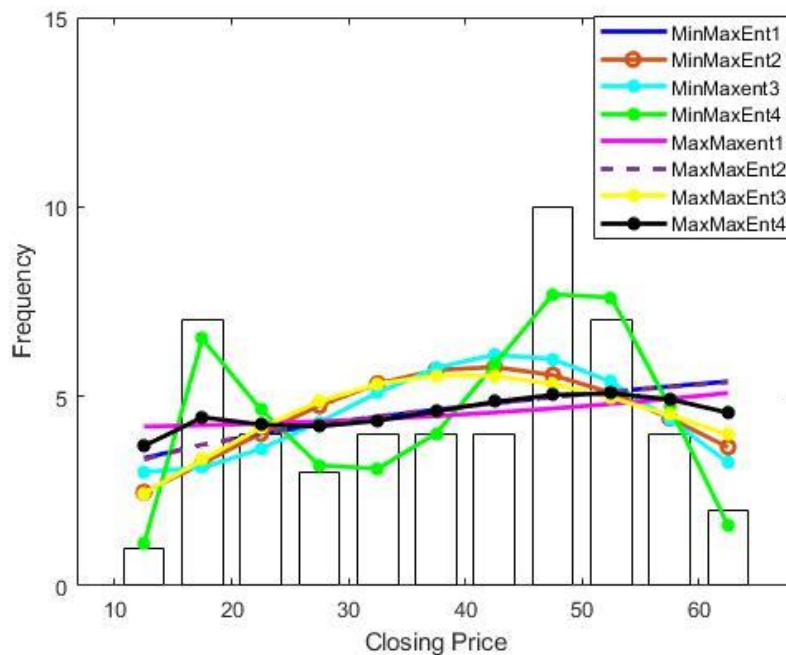


Figure 4. The comparison of the $(\text{MinMaxEnt})_m$ and the $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions of $\hat{X}(t_{50})$



3. Conclusion

In this study after obtained results, it is shown that $(\text{MinMaxEnt})_m$ and $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions obtained by Generalized Entropy Optimization Methods (GEOM) are suitable for the assessment SNEJF stock data. Approximative probability density functions of random variables of solutions of SDE model are constructed via pdfs of random variables in tables and figures by using GEOM. It is shown that SNEJF stock data and approximative EM values of $\hat{X}(t_{50})$ are fitted to selected SDE model. It should be noted that other values of $\hat{X}(t_i), i \neq 50$ can be chosen. In application, $(\text{MinMaxEnt})_m$ and $(\text{MaxMaxEnt})_m$ distributions are compared in terms of modeling SNEJF stock data. The results of the comparison indicate that the obtained $(\text{MinMaxEnt})_4$ distribution gives better result in the sense of all criteria than other $(\text{MinMaxEnt})_m$ and all $(\text{MinMaxEnt})_m, m = 1,2,3,4$ distributions. Finally, these distributions can be used for assessment of the stock potential and the performance of stock systems.

4. Kaynakça

- [1] Allen, E.J., “Stochastic Differential Equations and Persistence Time of Two Interacting Populations”, *Dynamics of Continuous, Discrete, and Impulsive Systems*, 5 271–281, 1999.
- [2] Allen, L.J.S., *An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology*, Pearson Education Inc., Upper Saddle River, New Jersey, 2003.
- [3] Allen, E. J., Khoujmane, A., Krifa, M. and Simsek, H., “A Stochastic Differential Equation Model for Cotton Fiber Breakage”, *Neurall, Parallel and Scientific Computations*, 15,181-192, 2007.
- [4] Capasso, V. and Bakstein, D., *An Introduction to Continuous-Time Stochastic Processes: Theory, Models, and Applications to Finance, Biology, and Medicine*, Springer, New York, 2005.
- [5] Chernov, M., Gallant, A. R., Ghysels, E. and Tauchen, G., “Alternative Models for Stock Price Dynamics”, *Journal of Econometrics*, 116, 225–257, 2003.
- [6] Hayes, J. G. and Allen, E. J., “Stochastic Point-Kinetics Equations in Nuclear Reactor Dynamics”, *Annals of Nuclear Energy*, 32, 572–587, 2005.
- [7] Korn, R. and Korn, E., *Option Pricing and Portfolio Optimization: Modern Methods in Financial Mathematics, Graduate Studies in Mathematics*, American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 2001.
- [8] Mikosch, T., *Elementary Stochastic Calculus, with Finance in View*, [Advanced Series on Statistical Science & Applied Probability: Volume 6](#), World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 1998.
- [9] Ross, S.M., *An Introduction to Mathematical Finance*, Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
- [10] Allen, E.J., *Modeling with Itô Stochastic Differential Equations*, Springer, USA, 2007.
- [11] Shamilov, A. and İnce N., “An Application of New Method to Obtain Probability Density Function of Solution of Stochastic Differential Equations”, *4th International Conference on Computational Mathematics and Engineering Sciences*, 74, 2019.
- [12] Shamilov, A. and İnce N., “An Application of Generalized Entropy Optimization Methods in the Theory of Stochastic Differential Equations”, *III. International Conference on Symmetries, Differential Equations and Applications (SDEA-III)*, 25, 2017.
- [13] Shamilov A., “A Development of Entropy Optimization Methods”, *Wseas Transactions on Mathematics*, 5(5), 568-57, 2006.
- [14] Shamilov, A., “Generalized Entropy Optimization Problems and the Existence of Their Solutions”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 382(2), 465-472, 2007.
- [15] Shamilov, A., *Entropy, Information and Entropy Optimization*, Nobel Press, Turkey, 2009.
- [16] Shamilov, A., “Generalized entropy optimization problems with finite moment function sets”, *Journal of Statistics and Management Systems*, 13(3), 595-603, 2010.
- [17] <https://finance.yahoo.com/quote/SNEJF/history?period1=1542183379&period2=1573719379&interval=1mo&filter=history&frequency=1mo>



A CASE OF EMBOLIC-PURULENT NEPHRITIS ASSOCIATED WITH COLISEPTICEMIA ACCOMPANYING CRYPTOSPORIDIOSIS IN A NEONATAL CALF

Ertan Oruc, Fatih Hatipoglu, Mustafa Ortatatli, Ozgur Ozdemir*

Selçuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Konya, Türkiye

ertanoruc@selcuk.edu.tr, fhatip@selcuk.edu.tr, morta@selcuk.edu.tr, oozdemir@selcuk.edu.tr

* Corresponding Author

Abstract

This study was conducted to take attention to neonatal calf diseases by describing a series of tissue damage and embolic-purulent nephritis due to Colisepticemia accompanying Cryptosporidiosis in a 15-days-old calf. The calf, treated for Cryptosporidiosis but died due to ongoing diarrhea, was submitted to Selçuk University Faculty of Veterinary, Pathology Department for necropsy. There were petechial hemorrhages on the epicardial surface of the heart and serous atrophy of the epicardial fatty tissue, hyperemia in the intestinal mucosa, yellow-greenish content in the lumen, irregular yellowish-white areas and necrosis of different sizes on cortex and medulla and the cross-sectional face of the kidney. *E. coli* was reported in bacteriological culture. Histopathologic examination revealed inflammation and thickening of the epicardium of the heart, interstitial pneumonia in the lung, purulent meningitis in the meninges, necrosis and amyloid deposition in the spleen, catarrhal gastroenteritis and hemorrhage in the abomasum and intestines, and *Cryptosporidium* spp. on the epithelial surface of the intestine. Numerous unencapsulated foci consisting of neutrophil leukocytes, some of them were necrotic, calcification and amyloid deposits in interstitial area and glomerulus, also bacteria clumps were detected in the cortex and medulla of the kidney. In conclusion, this case, which was caused by cryptosporidiosis and colisepticemia and described its pathomorphological changes, was presented in order to take attention to neonatal mixed infections.

Keywords: Calf, Colisepticemia, Cryptosporidiosis, Pathology, Neonatal Calf

1. Introduction

Although there is variation in the use of the term “neonatal” it is generally describes morbidity or mortality between 0-14 day. Besides, some respiratoric or enteric diseases because of hypogammaglobulinemia affects calves for up to 4 weeks (Radostits et al, 2006). Losses due to newborn and neonatal mortality has economic importance in livestock production. Calf mortality of 20% can reduce net profit to 38%. Neonatal calf mortality varies from 8.7 to 64% throughout World (Khan and Khan, 1991). Gram negative bacteria have been reported the predominant cause of neonates infection in large animals, and *E.coli* has been commonly isolated (Smith, 2014). Together or separately, several enteropathogens effect neonates. The most common are *E. coli*, rotavirus, coronavirus, and *Cryptosporidium parvum* (Gruenberg, 2016). Similarly, rotavirus, coronavirus, *E. coli*, *Enterococcus* and *Cryptosporidium parvum* were determined in neonatal calves in Turkey (Ok et al, 2009; Icen et al, 2013). *E.coli*, *Salmonella* and other gram negative bacteria are mostly responsible for septicemia (Buergelt et al, 2018).

This study was conducted to take attention to neonatal calf diseases by describing a series of tissue damage and embolic-purulent nephritis due to colisepticemia accompanying cryptosporidiosis and associated in a 15 days old calf.

2. Material and method

2.1. Case story

The animal was Simmental breed, 15 days old and female calf in a livestock farm in Konya. According to the anamnesis the animal treated with cryptosporidiosis when it was a week old. The calf was submitted to the our laboratory (Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology) after the death with ongoing diarrhea symptoms at 15th day.

2.2. Histopathology process

For histopathology, tissue samples from heart, lung, liver, abomasum, intestine, kidney and brain were obtained and fixed by 10% buffered formalin solution. After the alcohol-xylol routine histopathology process, tissue samples were embedded in paraffin. Microtome sections of 4-5 microns were taken and stained with hematoxylin-eosine (HE). All sections were examined under the light microscopy (Olympus BX51 with DP12 camera attachment, Japan).

3. Results

3.1. Gross findings

In systemic necropsy, there were petechial hemorrhages on the epicardial surface of the heart an serous atrophy of the epicardial fatty tissue. Intestinal mucosa was hyperemic and there was greenish to yellow content in the lumen. Severe gross changes were observed on kidney tissue. Irregular yellowish-white areas and necrosis of different sizes on cortex were seen. Similar lesions were detected both cortex and medulla on the cross-sectional face of the kidney. *E. coli* was reported in bacteriological culture.



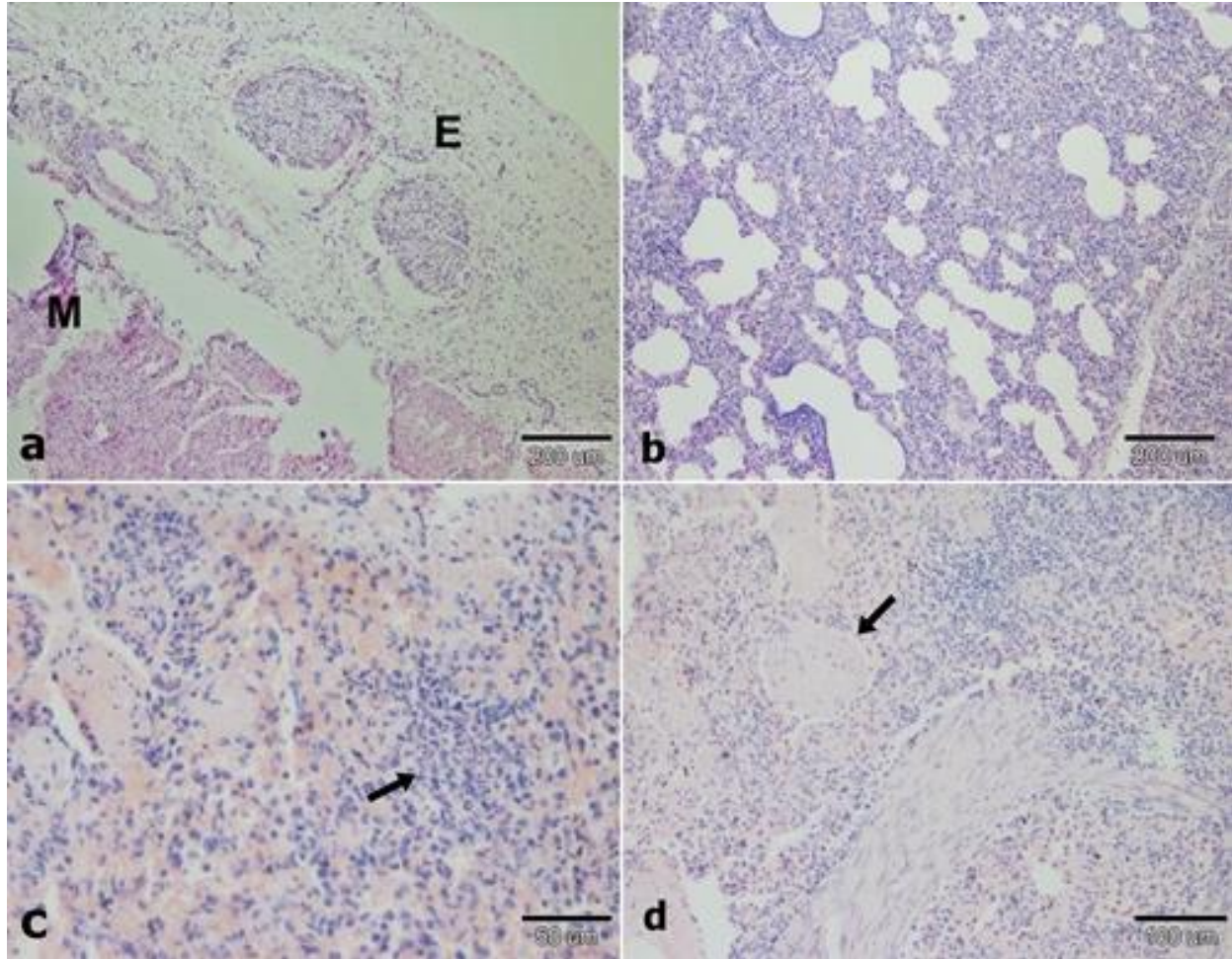


Figure 1. a) thickening of epicardium (E) due to inflammation an miyocardium (M); b) interstitial pneumonia in the lung; c) necrotic areas (arrow) and d) amyloid deposits in the spleen (arrow). HE.

3.2. Histopathological findings

In microscopic examination of the tissue samples, there were inflammation and thickening of the epicardium of the heart (Fig 1a) and interstitial pneumonia in the lung (Fig 1b). Necrosis (Fig 1c) and amyloid deposition (Fig 1b) in the spleen and purulent meningitis (Fig 2a) with bacteria clumps (Fig 2b) and [neuronophagia](#) (Fig 2c) in the brain sections were seen. Catarrhal gastroenteritis and hemorrhage in the abomasum and small intestinal tissue, also, *Cryptosporidium spp.* on epithelial surface of the small intestine were detected (Fig 3d). Severe histopathological changes were observed in kidney tissue. Numerous unencapsulated foci consisting of neutrophil leukocytes, some of them were necrotic (Fig 3a-c), also bacteria clumps were detected in the cortex and medulla of the kidney (Fig 3d). In addition to these findings calcification and amyloid deposits in interstitial area and glomerulus were observed in kidney tissue (Fig 4a and b)



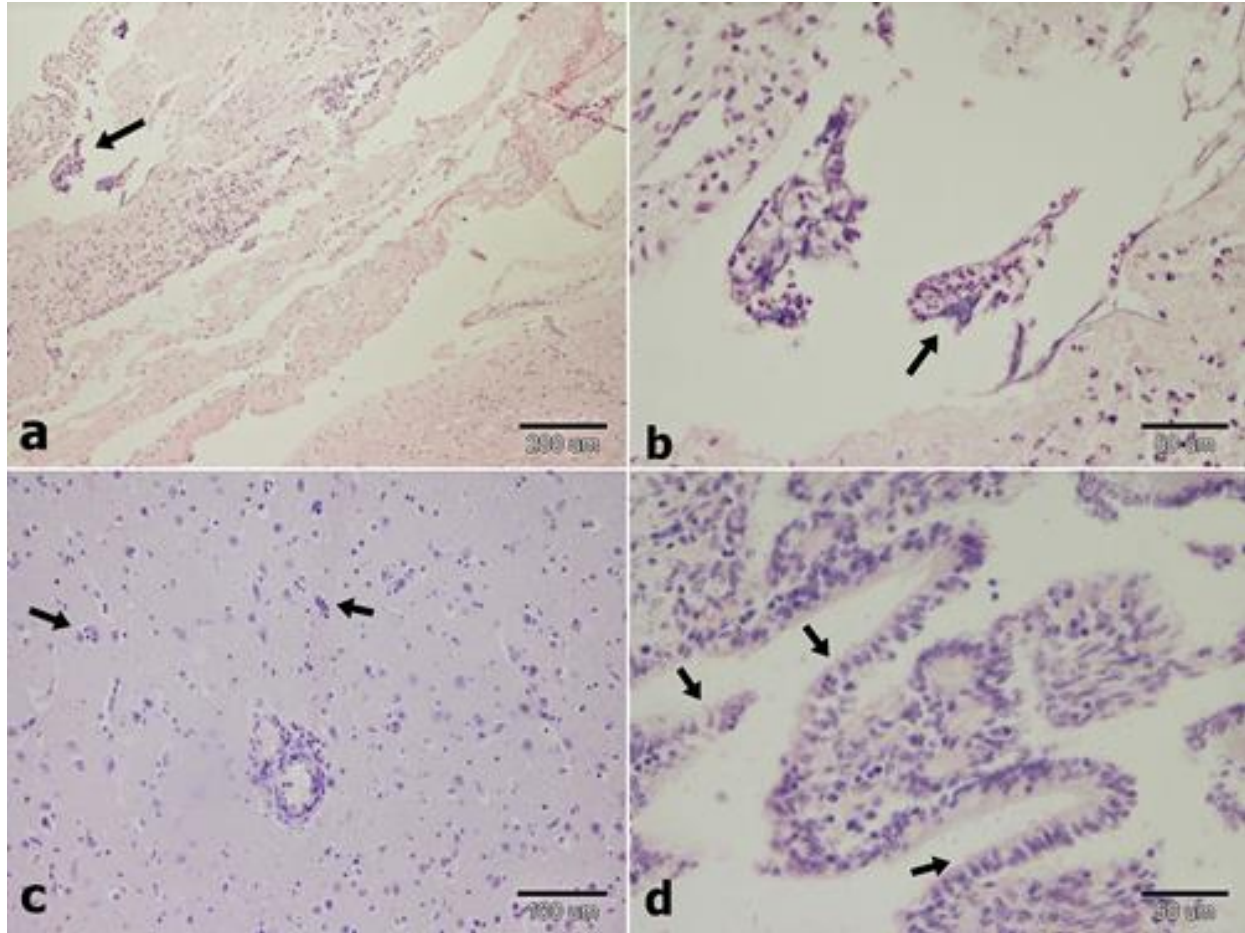


Figure 2. a) Purulent meningitis and bacteria colonies (arrow); b) higher magnification of a. bacteria clumps (arrow); c) neuronophagia in the brain sections (arrows); d) *Cryptosporidium spp.* on epithelial surface of the small intestine (arrow). HE.

4. Discussion

Septicemia due to *E. coli* is a common disease of neonatal calves and it can cause mortality. The disease has multiple etiological agent and complex pathology (Cho and Yoon, 2014). Neonatal calves are most susceptible to ETEC (enterotoxigenic *E. Coli*) infection during first 4 days after birth. ETEC infects the intestinal epithelium and multiplies in enterocytes. Due to the low pH, distal portion of the small intestine is suitable for the colonization of ETEC. During the infection villous atrophy is commonly seen. (Foster and Smith, 2009; Tedla ve Degefa 2017; Buerget et al, 2018). *Cryptosporidium parvum*, a protozoan parasite, infect neonatal calves and other species. The disease is generally asymptomatic or sometimes cause severe diarrhea (Fayer, 2010).



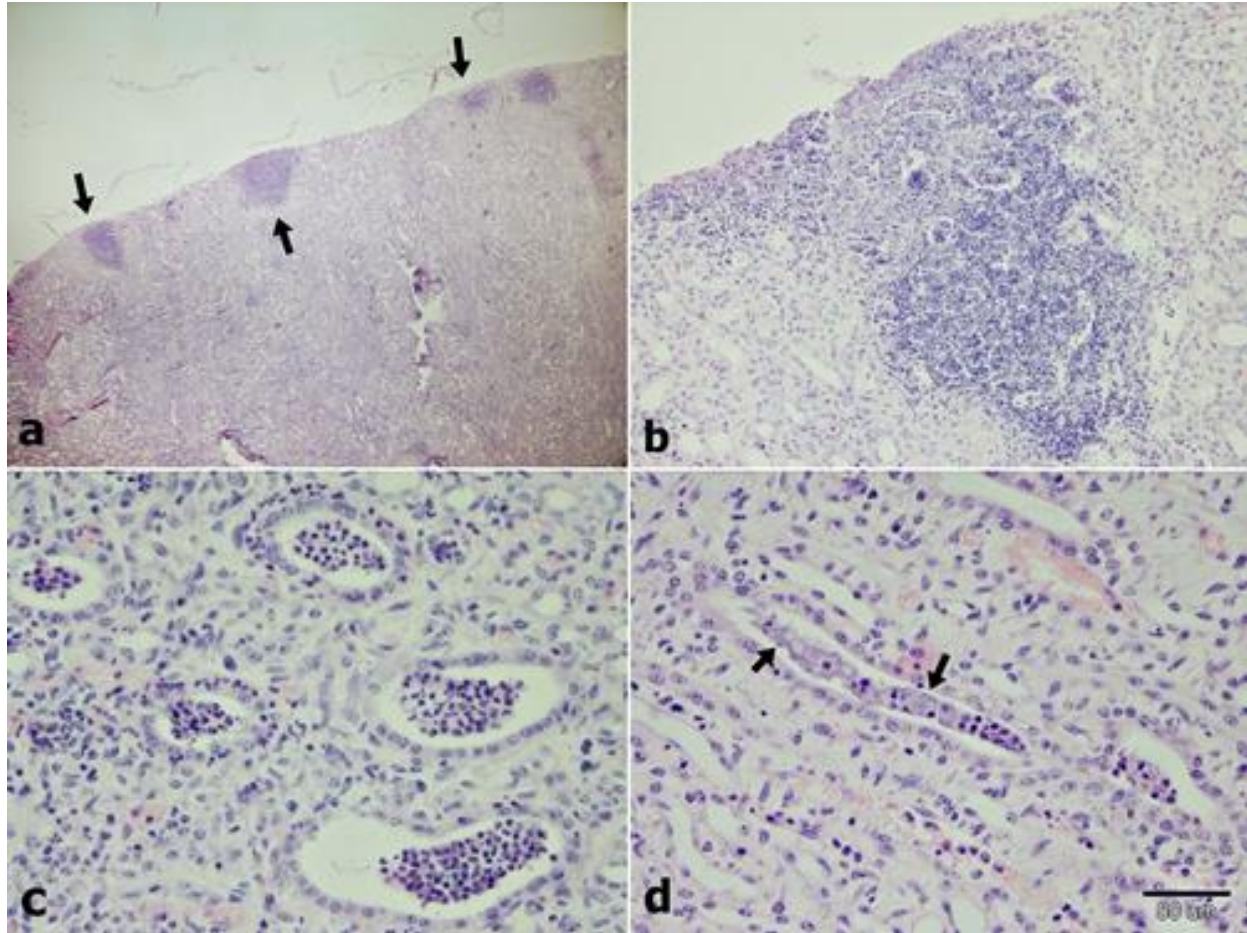


Figure 3. a) Numerous unencapsulated foci consisting of neutrophil leukocytes (arrows); b) higher magnification of a. c) neutrophil leukocytes within the tubular lumens; d) bacteria clumps within the tubular lumens (arrows). HE.

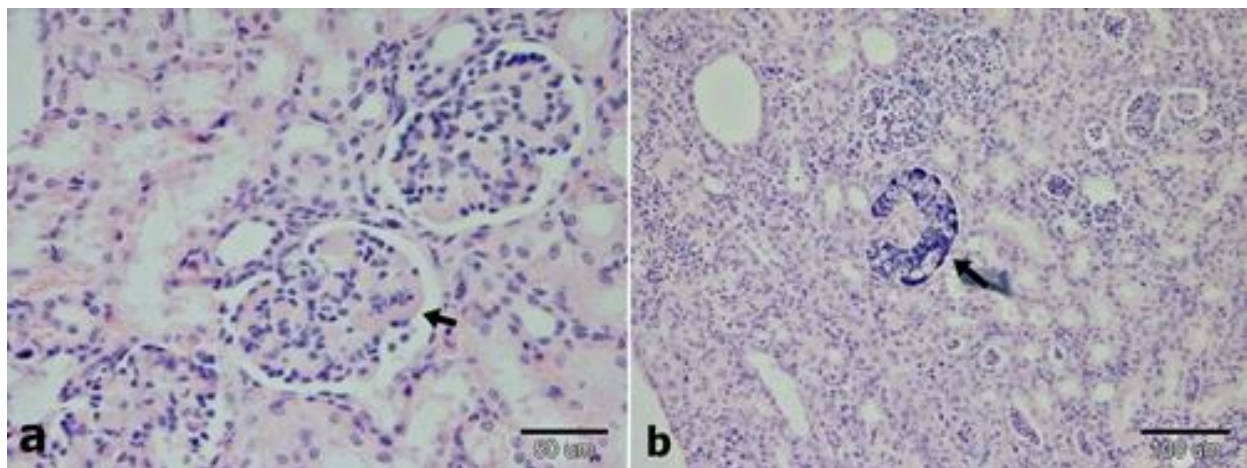


Figure 4. a) amyloid deposits within the glomerulus (arrow) and b) calcification (arrow), HE.

According to the anamnesis the calf was examined for diarrhea within the first week after birth and Cryptosporidiosis treatment was administered in the present case. However, it is reported that diarrhea continued and the calf was dead. Macroscopic and histopathological examination revealed septicemia and bacterial colony was detected in some affected tissue. To confirm this, *E.coli* has been reported in bacteriological culture of internal organs. In addition to bacteriologic agent, parasitic forms of *Cryptosporidium* were seen on the epithelial surface of the small intestine. The prevalence of calf diarrhea and rate of mortality in neonatal calves is reported 15–20% and 1.5 to 8%, respectively (Lorino et al. 2005). This is an important rate for livestock economy. The possibility of mixed infections should not be ignored in neonatal period. We detected a mixed infection and related histopathological findings in



this case. Due to septicemia gross and histopathological changes compatible with previous reports (Khan and Khan, 1991; Radostits et al, 2006; Jesse et al, 2016) were observed in different tissues.

In this presentation, we also wanted to take care of severe embolic-purulent nephritis. Embolic nephritis occurs in the kidneys during bacteremia or septic thromboembolism and it is analogous to abscess formation. Embolic abscess in kidney are generally localised in cortex rather than medulla. However, microscopic suppurative foci in the medulla are more common in gram negative enterobacteria infection (Cianciao ve Mohr, 2015). Microscopic abscess were observed both cortex and medulla in our case. In addition to these findings, amyloid deposition was noted in some tissues such as kidney and spleen. The most common type of amyloid in domestic animals is systemic due to chronic antigenic stimulation (Zachary and McGavin, 2016). A detailed investigation is needed to explain such amyloid deposition in a 15-day-old calf.

In conclusion, pathomorphological changes of this case caused by colisepticemia accompanying Cryptosporidiosis was presented in order to take attention to neonatal mixed infections.

5. References

- Buergelt, C. D., Clark, E. G., & Del Piero, F. (2018). *Bovine Pathology: A Text and Color Atlas*. CABI.
- Cho, Y. I., & Yoon, K. J. (2014). An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of veterinary science*, 15(1), 1-17.
- Cianciao, R.E. & Mohr, F.C., (2015). Urinary system. In. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals-E-Book* (Vol. 2). Ed. Maxie, G.. Elsevier Health Sciences. Pp. 432-433.
- Fayer, R., (2010) Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Exp Parasitol*, 124, 90-97.
- Foster, D. M. & Smith, G.W., (2009). Pathophysiology of diarrhea in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25, 13-36.
- Gruenberg, W.. (2016). Diarrhea in neonatal ruminants. *MSD Manual*. <https://www.msdtvetmanual.com/digestive-system/intestinal-diseases-in-ruminants/diarrhea-in-neonatal-ruminants>.
- İçen, H., Arserim, N. B., Işık, N., Özkan, C., & Kaya, A., (2013). Prevalence of Four Enteropathogens with Immunochromatographic Rapid Test in the Feces of Diarrheic Calves in East and Southeast of Turkey. *Pakistan Veterinary Journal*, 33(4).
- Jesse, F. F. A., Sadiq, M. A., Abba, Y., Chung, E. L. T., & Adamu, L., (2016). Clinico-Pathological Findings of Septicaemic Colibacillosis in a Calf. *J Dairy Vet Anim Res*, 4(3), 00124.
- Khan, A., & Khan, M. Z., (1991). Aetiopathology of neonatal calf mortality. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 4(2), 159-165.
- Lorino, T., Daudin, J. J., Robin, S., & Sanaa, M., (2005). Factors associated with time to neonatal diarrhoea in French beef calves. *Preventive veterinary medicine*, 68(2-4), 91-102.
- Ok, M., Güler, L., Turgut, K., Ok, Ü., Şen, I., Gündüz, I. K., ... & Güzelbekteş, H., (2009). The studies on the aetiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of *Escherichia coli* strains by multiplex PCR. *Zoonoses and public health*, 56(2), 94-101.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., & Constable, P. D. (Eds.). (2006). *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences. pp. 1830-1901.
- Smith, B. P. (2014). *Large animal internal medicine-E-Book*. Elsevier Health Sciences. Pp.286
- Tedla, M., & Degefa, K. (2017). Bacteriological study of calf colisepticemia in alage dairy farm, southern Ethiopia. *BMC research notes*, 10(1), 710.
- Zachary, J. F., & McGavin, M. D. (2016). *Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult-E-BOOK*. Elsevier Health Sciences.



SİMENTAL IRKI BİR İNEKTE AKANTOLİTİK VE AZ DİFERENSIYE OKÜLER YASSI HÜCRELİ KARSİNOM OLGUSU

Fatih Hatipoğlu*, Mustafa Ortatlı, Özgür Özdemir, M. Burak Ateş

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi / Patoloji AD, Konya, Türkiye

fhatip@selcuk.edu.tr*, morta@selcuk.edu.tr, oozdemir@selcuk.edu.tr, mehmetburakates@selcuk.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Bu sunumda, 4 yaşlı dişi bir Simental ineğin sağ göz kapağından alınan kitlede akantolitik formda ve az diferensiyeli oküler yassı hücreli karsinom tanımlanmıştır. Sağ göz kapağından operasyonla alınan kitle Patoloji Laboratuvarına getirilmiştir. Makroskopik incelemede, 5x1,5x1 cm boyutlarındaki kitlenin lobcuklu bir yapıda, dış yüzeyinin sarımsı renkte pürüzlü görünümde olduğu ve yer yer üzerinde koyu kırmızı-siyah renkte kanama alanları dikkati çekti. Mikroskopik incelemelerde, epitel dokuyula bağlantılı ve belirgin atipik özelliklere sahip spinozum hücrelerinin dermise doğru proliferasyon gösterdikleri gözlemlendi. Bu tümör hücrelerinin bazılarında tek hücre keratinizasyonu ve çok sayıda mitotik aktivite dikkati çekti. Tümörü oluşturan spinozum hücrelerinin oldukça agresif karakterli ve diferensiyasyonun zayıf olduğu gözlenirken, interselüler köprüler belirgin yapıdaydı ve bazı alanlarda çok çekirdekli tümör tipi dev hücrelerine rastlandı. Bazı alanlarda tümör hücrelerinin oluşturduğu geniş tümör odakları ince fibröz stroma ile solid yapılar oluşturacak şekilde birbirinden ayrılmıştı. Bu odakların ortalarındaki tümör hücreleri birbirinden ayrılmıştı (dishezyon) ve yer yer erimeler (akantoliz) gözlemlendi. Tümörün yapılarının yüzeye yakın kısımlarında ülserlere ve bu alanlarda yoğun yangı hücrelerine rastlandı. İyi diferensiyeli tipte çok sayıda keratin incisi (glob come) görülürken, az diferensiyeli tipte tek hücrelerin keratinizasyonu ön plandadır ve glob korne daha az belirgindir. Sunulan olguda da tümör hücrelerindeki değişikliklerin yassı hücreli kanserin az diferensiyeli tipi ve akantolitik formu ile uyumlu olduğu görülmüş ve veteriner onkolojiye katkı sağlaması amacıyla sunulması uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yassı Hücreli Karsinom, Oküler, Akantolitik, Az Diferensiyeli, İnek.

1. Giriş

Birçok evcil hayvan türünde gözlenen nispeten yaygın, lokal olarak invaziv ve bazen de metastatik bir tümör olan yassı hücreli karsinom, genellikle lokal olarak yıkımlayıcı yayılma özelliği vardır. Metastatik potansiyeli düşüktür ve yerleşim yerine bağlı olarak farklı özellikleri vardır. Güneş ışığı nedeniyle oluşanlarda metastaz yavaştır, genellikle lokal lenf düğümlerine metastaz yapar. Buna karşın, köpeklerde parmaklardan köken alanlar ise metastazlara daha yatkın olabilir. Ancak, teşhis ne kadar gecikmiş olursa olsun vakaların hepsinde amputasyonla tedavi edilir. Bu tümörler için en önemli kanserojen uyarıcısı muhtemelen güneş ışığıdır. Bu nedenle yassı hücreli karsinom sığırların ve atların göz kapağı ve konjonktivasında, sığır ve koyunların kulak kepçesi, sığır ve keçilerin vulvası ile yakın zamanlarda kırılmış koyunlarda deride sıkça rastlanır. (Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016, Pugliese ve ark. 2014)

Köpeklerin nispeten tüysüz, az pigmentli abdominal bölge ile deriden buruna geçiş bölgesinde güneş ışığına kronik maruziyetin yassı hücreli karsinoma neden olduğu kanıtlanmıştır. Güneş ışığına ilaveten, tütün, kömür katranı ve kurum, arsenik ve smegma içerisindeki karsinojenlerin deneysel olarak veya epidemiyolojik sonuçlardan elde edilen bilgiler ile deri ve diğer dokuların yassı hücreli karsinomuna neden olduğu gösterilmiştir. Yassı hücreli karsinomlar genellikle sert, beyaz, zayıf sınırlanmış ülserli ve kırmızıya boyanmış dermal kitleler şeklindedir. Vücudun bazı yerlerinde (göz, penis) yüzeyleri ülserli papiller yapıda ve yüzeyden taşkın görünümündedir. Özellikle kulak kepçesi ve tırnak yatağındaki bu tümörlerin birçoğunda kronik yangı eşlik eder. Bu gibi durumlarda, yangısal lezyondaki kızarıklık, kabuklanma ve ülserasyon tümörü gizleyebilir. (Fornazari ve ark. 2017, Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016)

Oküler yassı hücreli karsinom (OSCC), gözdeki en yaygın ve önemli tümörlerden biridir. Sığırlarda ve atlarda sıklıkla görülür. Kalıtsal faktörler, çevresel faktörler (örneğin, enlem, irtifa, güneş ışığına maruz kalma), göz kapağı pigmentasyonu eksikliği, yaş ve diyet alışkanlıklarının, sığır oküler yassı hücreli karsinomun etiopatogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir (Dubielzig 2017, Gharagozlu ve ark. 2007, Pugliese ve ark. 2014, Wilcock ve Njaa 2016). Ek olarak, sığırlarda etiyoloji birçok viral etkene, özellikle de sığır papilloma virüsüne (BPV) ve sığır herpes virüsü tip 1 (BHV-1) ve 5'e (BHV-5) bağlanmıştır. Bununla birlikte, ultraviyole ışık, virüs ve göz çevresindeki apigmentasyon tümörün gelişimi için önemli epidemiyolojik risk faktörleridir (Pugliese ve ark. 2014). Güneş radyasyonu ve yüksek irtifaya maruz kaldığında, mukokutanöz pigmentasyon eksikliği olan sığırlarda (Hereford, Holştayn ve Simental) oküler yassı hücreli karsinoma sıklıkla karşılaşılmaya karşın diğer ırklarda ise nadiren görüldüğü belirtilmektedir (Dubielzig 2017, Taş ve ark. 2009, Wilcock ve Njaa 2016).

Palpebral deri, korneanın epitelyal yüzeyleri ve konjonktiva, üçüncü göz kapağı ve limbus dahil olmak üzere farklı oküler ve perioküler dokularda ortaya çıkabilen primer epitel kökenli bir tümördür (Dubielzig 2017, Fornazari ve ark. 2017, Pugliese ve ark. 2014, Wilcock ve Njaa 2016). Oküler tümörler nedeniyle hayvanlarda daha az otlama ve yem yemede güçlük oluşur. OSCC'nin sonuçları şunları içerir: vücut kondisyonunda düşüş; düşük buzağı doğum ağırlığı; buzağılarda düşük büyüme oranı; süt üretiminde azalma; boğalarda düşük fertilitate; ve daha sonra, hayvan refahı eksikliği (Pugliese ve ark. 2014).



Stratum spinosum hücrelerinin dermide doğru üremelerinden oluşur. Orijin hücreler keratinositlerdir ve bu nedenle tümörün genel özelliği keratin oluşumudur. Üretilen keratin miktarı, tümör hücrelerinin olgunluğu ile ilişkilidir. İyi diferensiyasyonla çok sayıda keratin incisi (*glob corne =kanser incisi*) görülür. Bunlar konantrik hücre üremeleri ve merkezde keratinizasyondan ibarettirler. Hücrelerde intersellüler köprüler belirgindir. Az diferensiyasyonla tek hücrelerin keratinizasyonu ön plandadır. Glob korne ve intersellüler köprüler daha az belirgindir (Erer ve Kıran 2019, Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016).

Yassı hücreli karsinomun bazı alt tipleri tanımlanmıştır. Spindle (mekik-iğ) hücreli yassı hücreli karsinomlar, İnce-uzun (mekik-iğ şeklinde) hücrelerin çoğalmasından oluşur, kıvrımlar veya demetler şeklinde dizilmişlerdir. Adenoskuamöz ve adenoid (akantolitik) yassı hücreli karsinom formunda ise tümör hücrelerin birbirinden ayrılması (dishezyon) ve erimeler (lizis) ile karakterizedir ve sonuçta psödoglandüler yapılar oluşur. Her iki alt tip, en iyi geleneksel SCC varyantları olarak kabul edilir ve ağırlıklı olarak anaplastik keratinize epitel hücrelerinin infiltratif trabeküllerinden oluşur. (Dubielzig 2017, Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Gu ve ark. 2012, Kiani ve ark. 2010, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016, Rinker ve ark. 2001).

Ülkemizde sığırlardaki oküler ve perioküler tümörleri üzerine yapılan bir çalışmada (Ceylan ve ark. 2012) incelenen 15 tümör kitle içerisinde en çok yassı hücreli karsinom (11 olgu, %73) teşhis edildiği bildirilmiş, uygulanan tedavilerin başarılı sonuçlar alındığı ve önceden belirtilen süt ve kilo kaybının da büyük oranda düzeldiği bildirilmiştir. Sığırlarda oküler yassı hücreli karsinom olguları ülkemizde bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiş (Ceylan ve ark. 2012, Taş 2009, Yakan ve ark. 2017) bu tümörle ilgili olarak; hayvanların yaşı, ırkı, bulunduğu ortamın ve uygulanacak tedavinin önemli olduğu ve erken teşhis ve uygun bir tedavi yöntemiyle başarı şansının daha yüksek olacağı ifade edilmiştir.

2. Olgunun Tanımı

Bu sunumda, 4 yaşlı dişi bir Simental ineğin sağ göz kapağından alınan kitlede akantolitik formda ve az diferensiyasyonla oküler yassı hücreli karsinom tanımlanmıştır. Operasyondan önce tekrarlayan dozlarla **Theranekron** uygulaması yapıldığı ve kitlede küçülme görüldüğü bildirilmiştir. Sağ göz kapağından operasyonla alınan kitle Patoloji Laboratuvarına getirilmiştir. Makroskopik incelemede, 5x1,5x1 cm boyutlarındaki kitlenin lobcuksu bir yapıda, dış yüzeyinin sarımsı renkte pürüzlü görünümde olduğu ve yer yer üzerinde koyu kırmızı-siyah renkte kanama alanları dikkati çekti (Şekil 1). Mikroskopik incelemelerde, epitel dokuyula bağlantılı ve belirgin atipik özelliklere sahip spinosum hücrelerinin dermide doğru proliferasyonla gözlendi (Şekil 2A,B). Tümör yapılarının yüzeye yakın kısımlarında ülserlere ve bu alanlarda yoğun yangı hücrelerine rastlandı (Şekil 2A). Bazı alanlarda tümör hücrelerin oluşturduğu geniş tümör odakları ince fibröz stroma ile solid yapılar oluşturacak şekilde birbirinden ayrılmıştı (Şekil 3C). Bazı alanlarda tümör odaklarının ortalarındaki tümör hücreleri birbirinden ayrılmıştı (dishezyon) ve yer yer erimeler (akantoliz) gözlendi (Şekil 2B,C), bazı tümör odaklarında geniş erime alanları dikkati çekti (Şekil 2D). Tümör hücrelerinin bazılarında tek hücre keratinizasyonu ve çok sayıda mitotik aktivite dikkati çekti (Şekil 3 A-C). Tümörü oluşturan spinosum hücrelerinin oldukça agresif karakterli ve diferensiyasyonun zayıf olduğu gözlenirken (Şekil 3 A-C), bazı adacıklarda intersellüler köprüler belirgin yapıdaydı (Şekil 3D) ve bazı alanlarda çok çekirdekli tümör tipi dev hücrelerine rastlandı.

3. Sonuç

Derinin her yerinde görülebilen yassı hücreli kanserler özellikle pigmentsiz bölgeleri tercih ederken sığır ve atlarda en fazla mukokutanöz birleşme yerlerinde gözlenmektedir (Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016). Oküler yassı hücreli karsinom (OSCC) sığırlarda gözün en sık görülen ve ekonomik açıdan önemli olan tümörüdür. (Dubielzig 2017, Wilcock ve Njaa 2016). Stratum spinosum hücrelerinin dermide doğru üremelerinden oluşan tümörün orijin hücreleri keratinositlerdir ve bu nedenle tümörde keratin oluşumu genel bir özelliktir. Üretilen keratin miktarı, tümör hücrelerinin olgunluğu ile ilişkilidir. İyi diferensiyasyonla çok sayıda keratin incisi (*glob corne=kanser incisi*) görülürken, az diferensiyasyonla tek hücrelerin keratinizasyonu ön plandadır ve glob korne daha az belirgindir (Erer ve Kıran, 2019). Sunulan olguda da tümör hücrelerindeki değişikliklerin yassı hücreli kanserin az diferensiyasyon tipi (Erer ve Kıran, 2019, Goldschmidt ve Goldschmidt 2017, Mauldin ve Peters-Kennedy 2016) ve akantolitik formu ile uyumlu olduğu (Gu ve ark. 2012, Kiani ve ark. 2010) görülmüş ve veteriner onkolojiye katkı sağlaması amacıyla sunulması uygun bulunmuştur.

4. Kaynakça

- Ceylan, C., Ozyıldız, Z., Yılmaz, R. & Biricik, H.S., (2012). Clinical and Histopathological Evaluation of Bovine Ocular and Periocular Neoplasms in 15 Cases in Sanliurfa Region. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 18 (3): 469-474.
- Dubielzig, R.R., (2017). Tumors of the Eye. In: *Tumors in Domestic Animals*, 5th Ed., Meuten, D.J. (Ed), p. 892-922., John Wiley & Sons, Iowa.
- Fornazari, G.A., Kravetz, J., Kiupel, M., Sledge, D., Filho, I.R.D.B. & Montiani-Ferreira, F., (2017). Ocular squamous cell carcinoma in Holstein cows from the South of Brazil, *Veterinary World*, 10(12): 1413-1420.
- Gharagozlu, M.J., Hekmati, P. & Ashrafihelan, J., (2007). A clinical and histopathological study of ocular neoplasms in dairy cattle. *Vet Arhiv*, 77, 409-426.
- Goldschmidt, M.H. & Goldschmidt, K.H., (2017). Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: *Tumors in Domestic Animals*, 5th Ed., Meuten, D.J. (Ed), p.88-141, John Wiley & Sons, Iowa.
- Gu, X., Jiang, R. & Fowler, M.R., (2012). Acantholytic squamous cell carcinoma in upper aerodigestive tract: Histopathology, immunohistochemical profile and epithelial mesenchymal transition phenotype change. *Head and Neck Pathol*, 6:438-444.



Kiani, K., Dezfoulian, O., Sookhthezari, A., Jahanzad, I. & Vaziri, S., (2010) . Acantholytic squamous cell carcinoma in a cow. *Comp Clin Pathol*, 19:397–400.

Mauldin, E.A. & Peters-Kennedy, J., (2016). Integumentary System, In : Jubb, Kennedy, and Palmer’s Pathology of Domestic Animals, 6th Ed., Ed by Maxie MG, Vol 1, Chapter 6, Elsevier, Saint Louis, p. 509-736.

Pugliese, M., Mazzullo, G., Niutta, P.P. & Passantino, A., (2014). Bovine ocular squamous cellular carcinoma: a report of cases from the Caltagirone area, Italy. *Vet Arhiv* 84, 449-457.

[Rinker, M.H.](#), [Fenske, N.A.](#), [Scaif, L.A.](#) & [Glass, L.F.](#), (2001). Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. [Cancer Control](#), 8(4): 354-63.

Taş, A., Karasu, A., Aslan, L., Atasoy, N. & İlhan, F., (2009). İki Sığırdada Oküler Yassı Hücreli Karsinom Olgusu. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20 (1) 69 – 71.

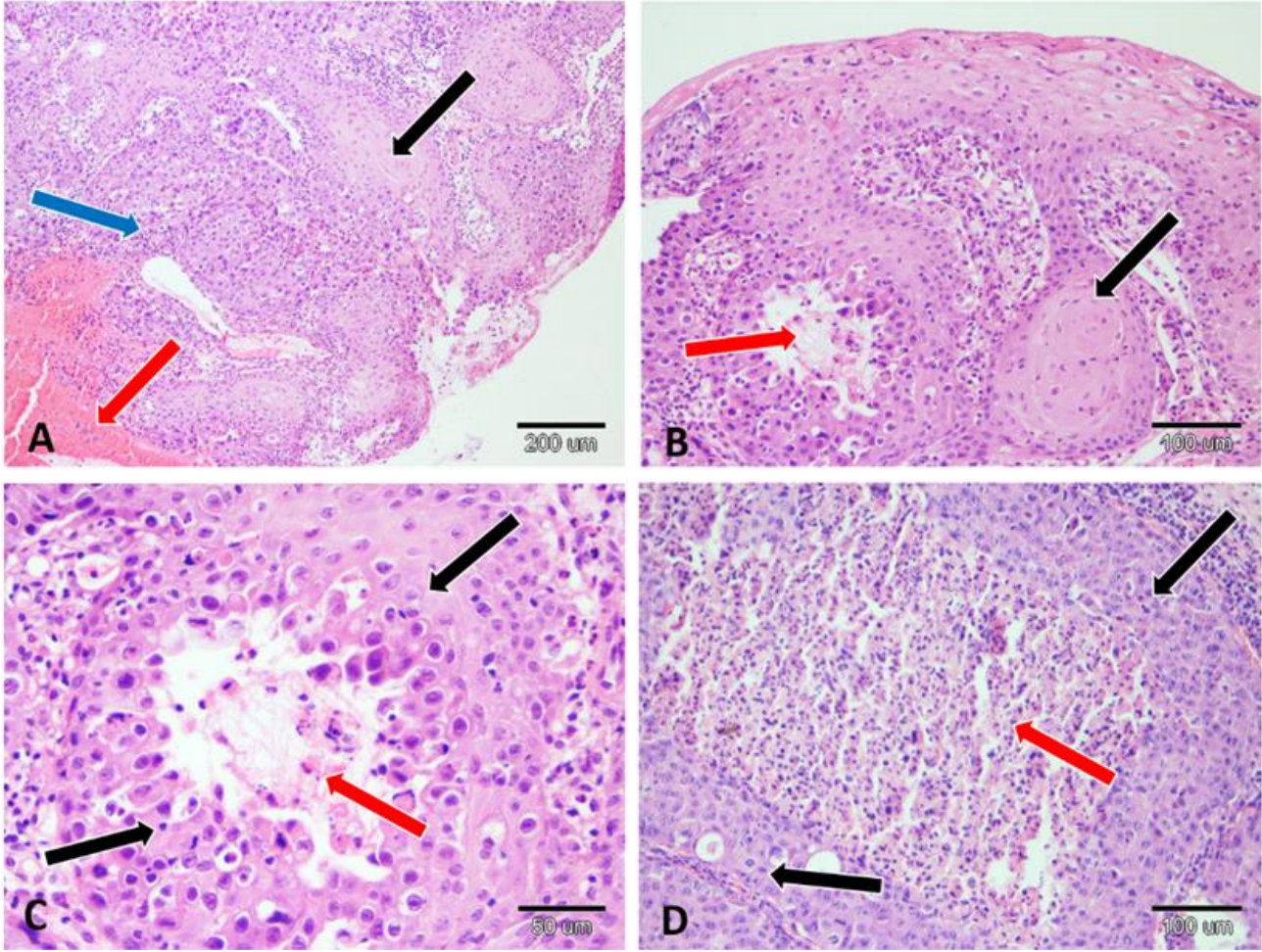
Wilcock, B.P. & Njaa, B.L., (2016). Special Senses. In: Jubb, Kennedy, and Palmer’s Pathology of Domestic Animals, 6th Ed., Ed by Maxie, MG, Vol 1, Chapter 5, Elsevier, Saint Louis, p. 408-508.

Yakan, S, Aksoy, Ö., Karaman, M., Kılıç, E. & Ermutlu, C.Ş. (2017). Ocular squamous cell carcinoma case in three cattle. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 6 (2): 180-185.

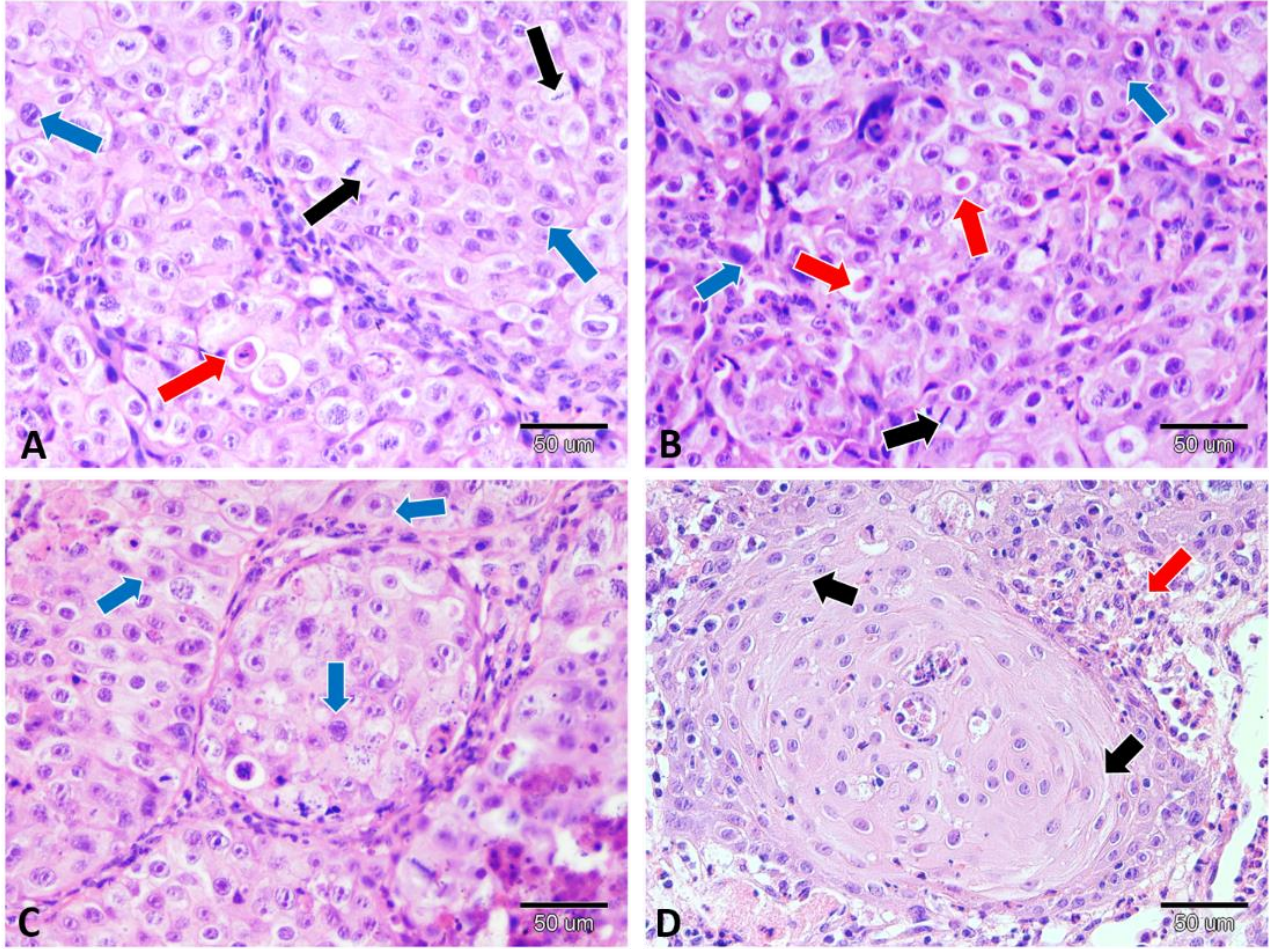


Şekil 2: Lobcuklu yapıda, dış yüzeyi sarımsı renkte pürüzlü görünümde ve yer yer üzerinde koyu kırmızı-siyah renkte kanama alanları bulunan tümöral kitle.





Şekil 2: A. Epitel dokuyla bağlantılı spinozum hücrelerinin dermise doğru proliferasyonları (siyah ok), yüzeye yakın kısımlarında ülserler ve kanamalar (kırmızı ok) ile yoğun yangı hücreleri (mavi ok), B. Spinozum hücrelerinin dermise doğru proliferasyonları (siyah ok), odakların ortalarındaki yer yer erimeler (akantoliz) (kırmızı ok), C. Tümör hücreleri (siyah oklar) ve erimeler (akantoliz) (kırmızı ok), D. Geniş erime alanları (kırmızı ok) çevresinde tümör hücreleri (siyah oklar), H&E.



Şekil 3: A. Az diferensiyasyonlu tümör hücrelerinde tek hücrelerin keratinizasyonu (kırmızı ok), mitotik figürler (siyah oklar) ve atipik hücre özellikleri (mavi oklar), B. Tümör alanında mitotik figürler (siyah ok), tek hücrelerin keratinizasyonu (kırmızı oklar), çekirdek ve sitoplazmalar arasında şekil ve büyüklük farkları (atipik hücre özellikleri) (mavi oklar), C. İnce bantlarla gruplar şeklinde birbirinden ayrılmış tümör hücreleri ve atipik özellikler (mavi oklar), D. Bazı tümör adacıklarında belirgin interselüler köprüler (siyah oklar) ve tümör adacıkları çevresinde yangı hücreleri (kırmızı ok), H&E.

CASE OF ANAPLASTIC CARCINOMA IN AN ANATOLIAN SHEPHERD DOG

Özgür Özdemir^{1*} M.Burak Ateş¹ Fatih Hatipoğlu¹ Mustafa Ortatılı¹

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

oozdemir@selcuk.edu.tr, mehmetburakates@selcuk.edu.tr,

fhatip@selcuk.edu.tr, morta @selcuk.edu.tr

* Corresponding Author

Abstract

In this report, we describe a case of anaplastic carcinoma, cellular origin could not be determined by light microscopy, on the face of a dog. In the anamnesis, a 3-year-old male Anatolian shepherd dog was reported to have a mass under the left ear, sometimes shrinking and sometimes growing in the face area at the level of the jaw joint. It was noted that the mass, which was removed by total extirpation, was related to the skin. Macroscopic examination of the mass revealed a 7x5x4 cm in size, solid hard consistency, reddish colored and haemorrhagic on the cut section. Microscopic examination revealed ulcers in the epidermis, and tumoral areas, solid or adjacent to the skin adnexal glands and progressed into deep dermis. Capsule formation was observed around the solid tumoral areas. In the tumoral areas, oval-round and spindle shaped cells were observed, some of which had a light colored abundant cytoplasm with vacuoles. Atypical features were evident in these cells and numerous mitoses were observed. There were also giant cells. It was noted that in the middle of some tumor masses, the cells separated by dishesion lysis to form a cribriform-like structure in small magnifications. It was noted that tumor cells started in epitheloid appearance and transformed into spindle cell form and showed palizad-like structure in these some areas. Haemorrhage was also observed in the tumor areas. The case was defined as anaplastic carcinoma because the general appearance of the tumor cells was not similar to any tissue and the indifferntiated appearance was evident, as well as the presence of epitheloid-like cells and the formation of cribriform like structures.

Keywords : *Anaplastic carcinoma, dog, pathology.*

1. Introduction

Anaplastic carcinomas have been reported in animals such as breast, lung, thyroid, endometrium. It is sometimes reported that salivary glands such as serumunous glands in the middle ear, and parotid glands may also originate (Ellis and Auclair, 2009; Goldschmidt and Shofer, 1998; London et al. 1996; Njaa 2017; van der Gaag, 1986).

Anaplastic carcinoma, also known as carcinomas of undetermined origin, is a malignant epithelial tumor that is histologically glandular and devoid of epidermoid differentiation and cannot be characterized as another type of salivary gland carcinoma. Sometimes ductal, epidermoid or neuroendocrine differentiation may have limited features. Tumor sizes are between 2 and 10 cm. The cut surface area of hard tumor masses is gray-white to yellow in color. In addition, there are necrosis and bleeding foci on the cut surface of the tumors. Tumors do not have keratinization, acinar, ductal or myoepithelial differentiation. Large, polygonal-shaped, amphophilic to eosinophilic tumor cells are in the form of solid masses surrounded by connective tissue, sometimes trabecular and separated from each other (dyshesion, dyscohesive). Some cells are spindle-shaped or vacuolar. Large vesicular nuclei often contain a large number of prominent nucleolus. The cells show a significant anaplastic change. Mitotic figures are often common. Rarely, osteoclast-like, multinucleated giant cells with bizarre-shaped, are encountered. They often invade vascular and neural tissues in adjacent tissues. Inflammatory infiltrations are common. Lymph node metastasis is seen in 80% of the cases (Ellis and Auclair, 2009).

Malignant epithelial neoplasms of the middle ear are squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma and undetermined origin carcinoma (anaplastic carcinoma). Anaplastic carcinomas are unclear whether they originate from serumunous gland or squamous cells in the external acoustic meatus and are classified as carcinomas of unknown origin. These tumors of unknown origin may originate from serumunous glands, serumunous ductal epithelium or sebaceous gland epithelium. An 8-year-old boxer breed has been reported in a dog and a 3-year-old Border colie breed has been reported in a dog. To determine the origin and cell type of the tumor, specific tumor markers must be demonstrated by the IHC method (Njaa 2017).

2. Case history

In the anamnesis, a 3-year-old male *Anatolian shepherd dog* was reported to have a mass under the left ear, sometimes large, sometimes shrinking in the face area at the level of the jaw joint. The mass was extirpated with the skin and was brought to the pathology laboratory.

Macroscopic examination of the mass revealed a 7x5x4 cm in size, solid hard consistency, reddish colored and haemorrhagic on the cut section. When the surface of the section was examined, it was found that the mass was related to the skin.

In microscopic examination, tumoral areas in the dermis, some of which were solid, some adjacent to the skin glands (Figures 3E-F) and progressing deeper into the dermis were seen (Figures 1A, 3A). Capsule formation was observed surround the solid tumoral areas (Figure 1B). Tumor cells were generally oval-round and spindle-shaped cells with vacuolated light color and abundant



cytoplasm (Figures 1C-D). Atypical features were evident in these cells and numerous mitoses were found (Figure 1E). There were also tumor-type giant cells (Figure 1F). In the middle of some tumoral masses, it was noted that the cells separated from each other, lysed and formed a cribriform in small magnifications. (Figures 2A-F). In some areas, it was noted that the tumor cells started in epitheloid appearance and turned into spindle cell form and showed a palisad-like structure in these areas (Figure 3B-D). Bleeding was also observed in the tumor areas.

3. Conclusion

The case was defined as anaplastic carcinoma because the general appearance of tumor cells was not similar to any tissue and indifferentiated appearance was evident, as well as the presence of epitheloid-like cells and the formation of cribriform structures in places. The fact that the tumor is located next to the skin adnexal glands and that tumor changes occur in these glands and that spindle-shaped cells resemble myoepithelial cells also suggests that it may have originated from the serumous glands.

4. References

- Ellis, G.L. & Auclair, P.L., (2009). Undifferentiated Carcinoma in Surgical Pathology of the Salivary Glands in: [Modern Surgical Pathology \(Second Edition\)](#), Edit by, Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Saunders publishing, Philadelphia pp:246
- Njaa B.L., (2017). Tumors of the Ear, in: Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition, Eds by Meuten DJ, John Wiley & Sons, Inc. Pp:923-942.
- Goldschmidt, M.H. & Shofer, F.S. (1998). Chapter 11: Ceruminous gland tumors. In *Skin Tumors of the Dog and Cat*. Butterworth Heinemann, Woburn, MA, pp. 96–102.
- London, C.A., Dubielzig, R.R., [Vail, D.M.](#), [Ogilvie, G.K.](#), [Hahn, K.A.](#), [Brewer, W.G.](#), [Hammer, A.S.](#), [O'Keefe, D.A.](#), [Chun, R.](#), [McEntee, M.C.](#), [McCaw, D.L.](#), [Fox, L.E.](#), [Norris, A.M.](#) & [Klausner, J.S.](#), (1996). Evaluation of dogs and cats with tumors of the ear canal: 145 cases (1978–1992). *J Am Vet Med Assoc* 208:1413–1418.
- van der Gaag, I., (1986) The pathology of the external ear canal in dogs and cats. *Vet Q* 8:307–317.



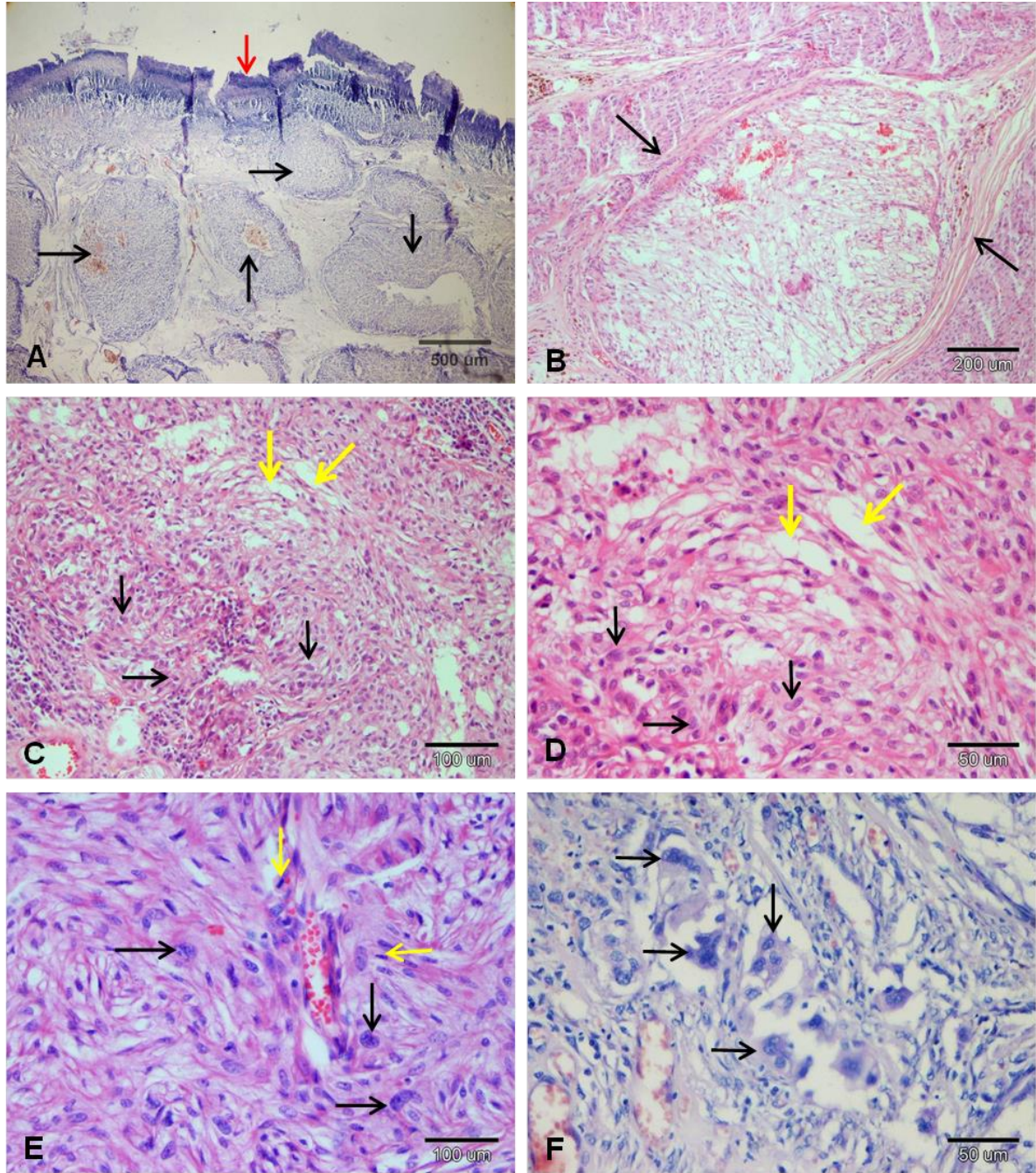


Figure 1: Microscopic appearance of the tumor mass, H&E, A. Ulcer in the epidermis (red arrow) and solid tumoral masses in the dermis (black arrows), B. Tumor area surrounded by prominent capsules (arrows), C-D. Some of them are oval-round (black arrow), some are spindle-shaped and vacuolar and abundant cytoplasm (yellow arrows) tumor cells, E. Atypical features in tumor cells (black arrows) and mitosis (yellow arrows), F. Tumor type giant cell formations (arrows).



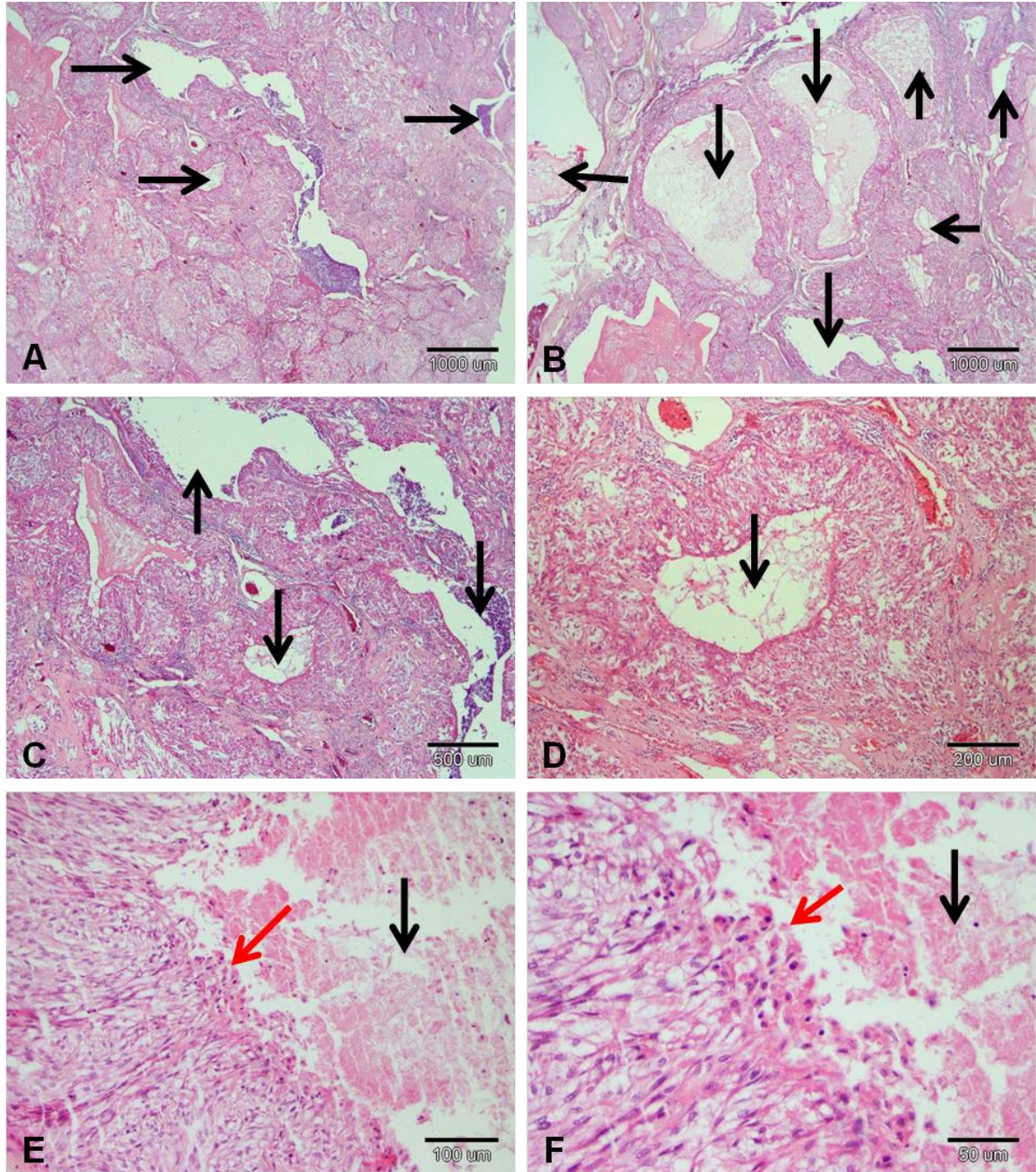


Figure 2: A-F. In the middle of some tumor masses, it was seen that the cells were separated from each other (dishesion) (red arrows), some of them lysed, and in small magnifications it formed a cribriform-like structure (black arrows).

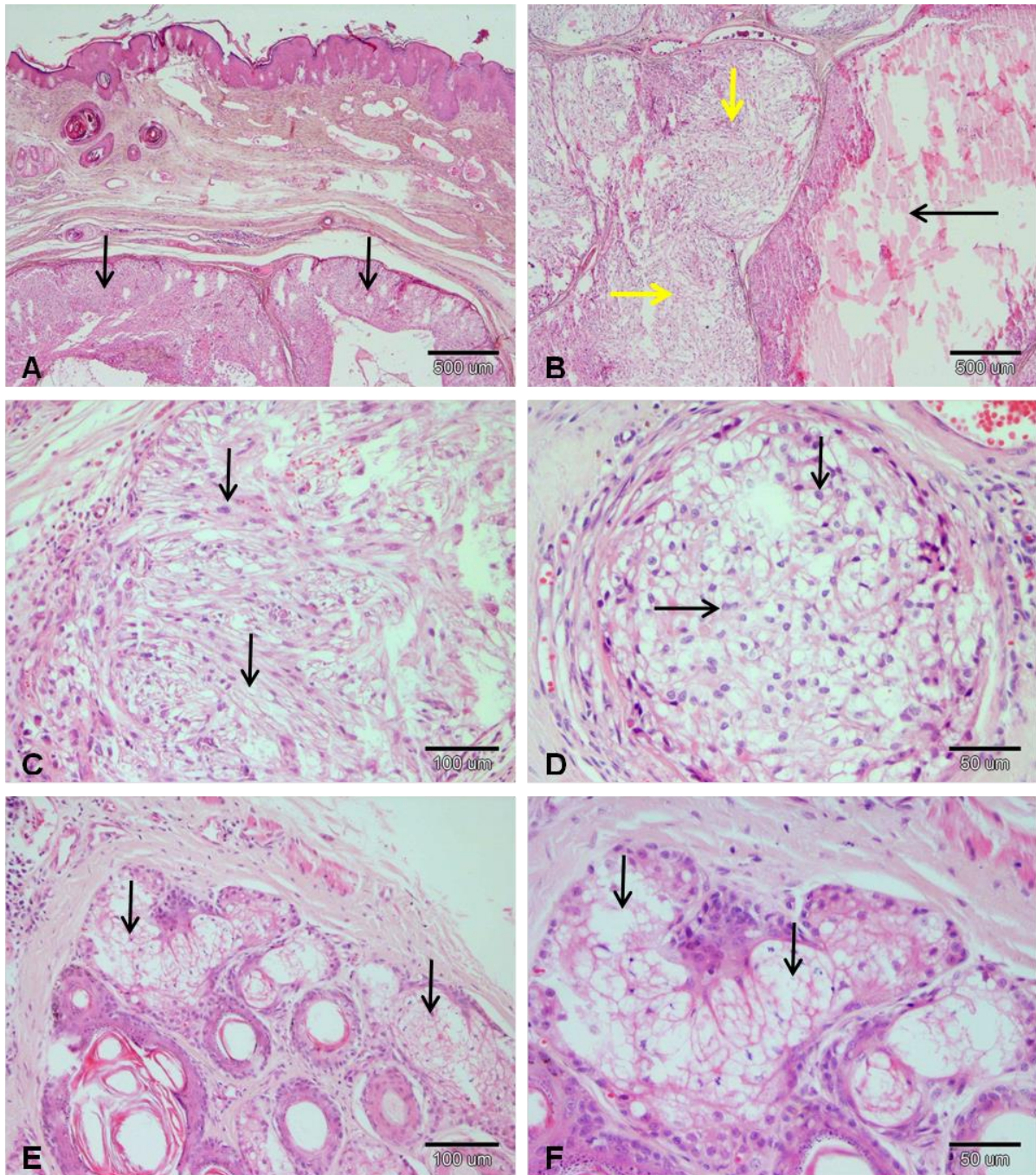


Figure 3: Tumor masses in the dermis, H&E. A-B. Lysis in the middle of the tumoral masses (black arrows), spindle-shaped tumor cells with abundant cytoplasm with vacuoles (yellow arrows). C. Spindle-shaped cells (arrows) showing a palisad-like sequence similar to the neuronal tissue. D. Oval-round shaped tumoral cells with abundant vacuoles cytoplasm within the tumoral mass surrounded by prominent capsules. E-F. Tumoral changes adjacent to skin glands (arrows).



TOPLUM 5.0 VE DİJİTAL SAĞLIK

Selma Büyükgöze¹, Ebru Dereli²

¹ Kırklareli Üniversitesi Teknik Bilimler MYO, Kırklareli, Türkiye

selma.bulut@klu.edu.tr

² Kırklareli Üniversitesi Sağlık YO, Kırklareli, Türkiye

ebru.dereli@klu.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Endüstri devrimlerinin sonucunda ortaya çıkan Toplum 5.0 kavramı; “insanlık için insanlığın yararına teknolojinin kullanılması” mantığına dayanmaktadır. Teknolojinin sağlık alanında kullanılması ise dijital sağlık kavramını doğurmuştur. Toplum 5.0 kavramının içinde 17 sürdürülebilir kalkınma hedefi bulunmaktadır. Bunlardan biri olan uzun ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması için dijital sağlık alanında neler yapılmaktadır? Dijital sağlık uygulamalarını hayatımızı nasıl kolaylaştırmaktadır? Hızla yaşlanan toplumlarda dijital sağlık uygulamalarıyla evde bakım uygulamaları nasıl gerçekleştirilmektedir? Toplum 5.0 ve dijital sağlık konularında merak edilen sorular irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: *Toplum 5.0, Dijital Sağlık, E-Health*

1. Giriş

Endüstri 4.0 ile endüstride başlayan sanayi devrimi, Sağlık 4.0 ile de sağlık alanında varlığını hissetmiştir. Sağlık alanındaki bu değişim dijital sağlık olarak adlandırılmaktadır. Dijital sağlık kavramı; sağlık uygulamalarının hizmet kalitesini geliştirerek; daha verimli hale getirilmesi sonucu toplumun yararına sunmak için kullanılmaktadır. Toplum 5.0 kavramı da dijitalleşen teknolojinin toplum yararına kullanılması mantığına dayanmaktadır.

Toplum 5.0 kavramını açıklayabilmek için Endüstri devrimlerine değinmek gerekmektedir. Bugüne kadar; sosyal, kültürel ve ekonomik değişimlere sebep olan 4 adet Endüstri devrimi yaşanmıştır.

- Endüstri 1.0: Mekanizasyon - (1780-1870). 1780'lerin ortasında, su ve buhar gücüyle mekanik üretim tesislerinin tanıtılmasının ardından başlamaktadır[1,2].
- Endüstri 2.0: Kitle üretimi - (1870-1970). Bu devrim İngiliz asıllı mucit Bessemer'in icat ettiği ucuz çelik üretim yöntemi ile başlamıştır. Elektrik ve kimyasal teknikler ile yayılmıştır. 1882'de Edison ile fabrika ve şehirlerde elektriğin kullanılması ile devam etmiştir[1,2].
- Endüstri 3.0: Otomasyon - (1970-2010). Dijital, elektronik cihazlar ve bilişim. İkinci Dünya Savaşından sonra üretimde dijital teknolojinin kullanılması ile programlanabilir makinelerin sonucu olarak ortaya çıkmıştır [3]. Bu devrimin temel bileşeni PLC programlanabilir sayısal devrelerdir. Üçüncü endüstriyel devrim, bilgisayar ve internetin hızla ilerlediği enformatik devrimi olarak da nitelendirilebilir. [3,4].
- Endüstri 4.0: Akıllı fabrikalar –(2011- ?). Makine ve robotik gibi fiziksel sistemlerin, makine öğrenimi algoritmalarıyla donatılmış otomasyon sistemleri tarafından kontrol edildiği siber-fiziksel sistemlerin kullanımıyla akıllı fabrikalar ortaya çıkmıştır. İnsanlar sistemdeki operatörlerdir ve sisteme minimum giriş yaparlar[5].

Endüstri 4.0, birbirleriyle haberleşen, sensörler ile ortamı algılayabilen ve veri analizi yaparak ihtiyaçları fark edebilen robotlarla üretimi devralıp; daha kaliteli, daha ucuz, daha hızlı ve daha az israf yapan bir üretim yapmayı amaçlamaktadır[6]. Endüstri 4.0, farklı gelişmiş otomasyon sistemini, birbirleriyle olan veri alışverişlerini ve üretim teknolojilerini içermektedir. *Sanayi devrimi* de adı verilen bu kavram, nesnelerin interneti, internetin hizmetleri ve siber-fiziksel sistemlerden oluşmaktadır[7]. Endüstri 4.0 kavramı sadece sanayi sektörünü değil, sağlık da dahil olmak üzere tüm sektörleri etkilemektedir. Sağlık sektörüne etkisi Sağlık 4.0-Health 4.0 kavramını doğurmuş olup, artık bu kavram çerçevesinde kongreler düzenlenmekte ve bu konuyu içeren kitaplar yazılmaktadır[8,4]. Endüstri 4.0 kullanılarak tıbbi cihazların daha verimli, yenilikçi ve faydalı hale getirilmesi sağlanmış ve hastalıkların tanısı hızlanmış ve tedavilerindeki doğruluk oranları artmış, hastane veri sistemi güvenliği artırılmıştır[9].

- Endüstri 5.0: Toplum için tasarlanan insansız teknolojiler. (2017-?). 2017 yılında Almanya'nın Hannover şehrinde gerçekleşen CeBIT fuarında Society 5.0 (Toplum 5.0) felsefesinden ilk kez bahsedilmiştir. Japonya başbakanı Shinzo Abe, Toplum 5.0'ı “Teknoloji toplumlar tarafından bir tehdit olarak değil, bir yardımcı olarak algılanmalı.” şeklinde tanıtmıştır.

Toplum 5.0'in ana hedefleri;

- Hızlı yaşlanan dünya nüfusu için çözümler geliştirmek,



- Sanal dünya ile gerçek dünyanın paralel işler hale getirilmesi,
- Toplumun çıkarları gözetilerek Nesnelerin internetinden yararlanılması,
- Doğal afetler ve çevre kirliliği adına çözüm yolları üretilmesi olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. Japonya'nın 5. Bilim ve Teknoloji Temel Planı'nda tanıttığı gibi Toplum 5.0 kavramının evrimsel yönü

Şekil 1'de gösterildiği gibi Toplum 5.0, insan toplumunun evriminde beşinci adım olacaktır. İnsanlar avcı topluluğundan sonra, tarım topluluğuna geçmiştir. Ardından geçilen sanayi toplumunda ise kitle üretimi herkese faydalı ürünler sağlamıştır. Şu anda bilgi toplumunun kilit faktör olduğu bilgi toplumundayız. Bununla birlikte, bilgiden yeni bilginin oluşturulması ise hala insanlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Oysa insan toplumunun beşinci aşamasında, bu makineler tarafından, Artificial Intelligence-AI (yapay zeka) tarafından yapılacaktır[10].

2. Toplum 5.0 ve Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri

Eylül 2015'te Birleşmiş Milletler, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SDG'ler) ile birlikte 2030 Sürdürülebilir Kalkınma Gündemi'ni benimsemiştir. Hem ekonomik kalkınmayı, hem de toplumsal sorunlara çözüm getirmeyi uman, sürdürülebilir bir dünyaya doğru; bütün ülkelerin birlikte çalıştığı kapsamlı bir sistem elde etmek zorlu bir süreçtir[11].

Toplum 5.0, Japonya'nın büyüme stratejisi olsa da, hedefleri SDG'lerin stratejileriyle aynı olduğu için Japonya ile sınırlı değildir. Yaşlanmakta olan bir nüfus, doğum oranının düşmesi, nüfusun azalması ve yaşlanan altyapı gibi Japonya'nın karşılaştığı zorluklar, diğer pek çok ülkenin nihayetinde karşılaştığı zorluklardır. Japonya bu zorluklarla yüzleşen ilk ülkelerden biridir. Bu zorlukların Toplum 5.0 aracılığıyla çözülmesi ve bu çözümleri dünyayla paylaşarak, Japonya dünya çapında benzer zorlukların çözülmesine ve SDG'lerin başarılmasına katkıda bulunabilir.

Şekil 2 sürdürülebilir 17 kalkınma hedefini göstermektedir. Bu maddelerden üçüncüsü olan sağlıklı bireyler üzerine Toplum 5.0 'daki sağlık uygulamalarında neler yapılmakta olduğunu inceleyelim.



SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ



Şekil 2. Toplum 5.0 için Sürdürülebilir 17 kalkınma hedefi (Fukuyama, 2018).

2.1. Toplum 5.0’da Dijital Sağlık Uygulamaları

Toplum 5.0 ile birlikte Hasta+Doktor+Makinelerden (Patient-Doctor-Machine, PDM) oluşan yeni sağlık takımı ya da akıllı sağlık kavramı ortaya çıkmıştır. Bu kavram ile kişiler giyilebilir cihazlar ya da mobil uygulamaları kullanarak kendi sağlıklarını yönetmeyi hedeflemektedirler. Toplum 5.0’da hayatımızı kolaylaştıran akıllı sağlık uygulamalarını;

- Giyilebilir sağlık uygulamaları,
- Mobil sağlık uygulamaları,
- Yapay zeka uygulamaları olarak gruplandırabiliriz.

2.1.1. Giyilebilir Sağlık Uygulamaları

Giyilebilir cihazlar (örn: akıllı saatler, sensör bileklikler, giyilebilir sensör yamaları, çoklu sensör platformları), yapay gerçeklik, artırılmış gerçeklik, beyin-bilgisayar arayüzleri, EEG cihazları, akıllı telefon, mobil aygıt yazılımları Sağlık 4.0’da kullanılan araçlardır[3]. Kullanıcıların kişisel sağlık ve egzersiz verilerini toplamak için tasarlanmışlardır.

Giyilebilir sensör yamalarına örnek vermek gerekirse;

- diyabet ilaçlarının izlenmesini sağlayan giyilebilir yamalar [13],
- güneş ışınlarını takip etmeye yarayan yamalar (My UV Patch) [14],
- uyku apnesini teşhis eden SomnaPatch [15],
- sindirilemeyen sensörlerden olan ve kalp hızı, solunum hızı, EKG yi takip eden kapsül [16],
- kalp ritmi, nabız değişikliği, solunum sıklığı, deri sıcaklığı gibi parametreleri takip edebilen AliveCor [17] adlı cihaz-sensör yamasından bahsedilebilir.

Giyilebilir teknoloji ürünleri, birçok durumda kablosuz olarak uzun vadeli veri takibi sağlamak için bir bilgisayara veya akıllı telefona senkronize edilmiş özel elektronik izleme cihazları olarak tasarlanmıştır. Yüzükler, akıllı gözlükler, akıllı saatler, ayakkabılar, bileklik veya bilezik vb. gibi kullanılan nesnelerin çeşitli kısımlarına farklı şekillerde entegre edilebilen, giyilebilen en son teknoloji ürünü bilgisayarlardır. Örneğin Okuyan Parmak- Finger Reader[18] görme engelli insanlara, herhangi bir yazıyı sesli bir şekilde okuyabilen giyilebilir bir cihazdır.

Giyilebilir teknoloji ürünlerinde genellikle ayakkabılar, saatler, bileklikler kişinin nabzını ölçebilmekte, kaç km yürüdüğünü/kaç kalori yaktığını gösterebilmekte, beslenme konusunda faydalı bilgiler verebilmekte, hatta desteklediği mobil işletim sistemi aracılığıyla (IoT) mobil uygulamaları ile geçmişe yönelik takiplerde yapılabilmektedir.

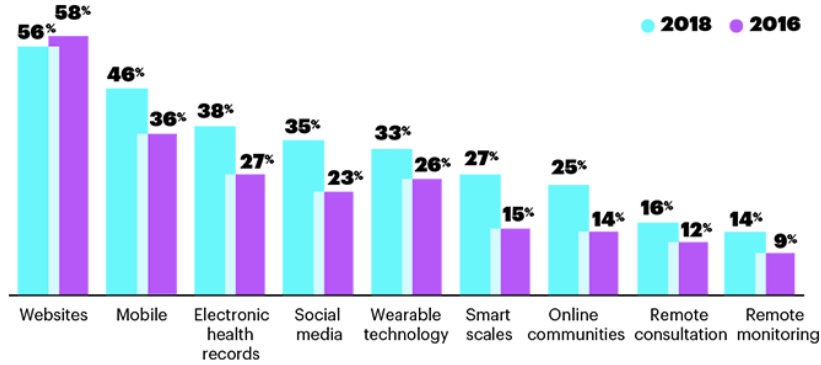


2.1.2. Mobil Sağlık Uygulamaları

Mobil marketlerde bulunan tüm mobil sağlık uygulamaları, sağlığın ve zindeliğin korunması konusunda da kullanılmaktadır. Günümüzde bütün akıllı telefon şirketleri, yazılım işletim sistemleri ve mobil operatörler, akıllı telefonlardan elde edilebilen yaşamsal verileri toplayan ve analiz eden yazılımlar üretmektedir. Attığı adımı, kalp hızını, vücut ısısını, kan basıncını, uyku düzenini ölçen, yenen yemekteki kaloriyi gösteren, ovülasyon zamanından renk körlüğü muayenesine kadar sağlıkla ilgili veri üreten binlerce uygulama bulunmaktadır.

Accenture firmasının yapmış olduğu araştırmaya göre, sağlık tüketicileri her yıl sayıları artarak dijital teknolojiyi kullanmaya devam etmektedirler. Ankete katılan tüketicilerin %75'i, söz konusu mobil teknolojinin sağlıklarını yönetmek için önemli olduğunu söylemiştir. Bu araştırma ile mobil uygulamalar, elektronik sağlık kayıtları, sosyal medya, giyilebilir cihazlar ve çevrimiçi toplulukların kullanımında da kullanıcıların artışlar gösterdiğini ortaya koymuştur. 2014'te sadece %16 olan m-Health uygulamalarını kullanan sağlık tüketicilerin oranı %48'e çıkmıştır[19].

Grafik 1. Sağlık tüketicilerinin sağlığını yönetmek için teknolojiyi kullanma oranları[19].



Grafik 1'e bakıldığında; sağlık tüketicilerinin kendi sağlıklarını yönetmek için kullandıkları uygulamalar görülmektedir ve bu uygulamaların son 2 yılda arttığı da fark edilmektedir. Web siteleri aracılığıyla takip son 2 yılda %2 oranında düşmesine rağmen hala oran %50'lerde seyretmektedir. Mobil aracılığıyla yönetim ise %8 oranında artış göstermektedir. Buradan hareketle bu oranın önümüzdeki yıllarda da artacağını söylemek mümkün görünmektedir.

2.1.3. Yapay Zeka Uygulamaları

Sağlık verileri toplandığında, doğru tedavi için analiz edilmesi ve yönetilmesi gereklidir. Bu aşamada Yapay Zeka (AI) ve otomasyon uygulanır. AI, laboratuvar testlerini analiz etmek, röntgen, BT taramaları ve veri girişi gibi görevleri gerçekleştirmek için de uygulanmaktadır. AI tabanlı uygulamalar, tıbbi konsültasyonda yardım sağlayabilecek, hastaların mevcut tıbbi durumuna erişmek için de kullanılabilirlerdir.

Yapay Zeka uygulamalarına örnek vermek gerekirse; ilk olarak Birleşik Krallık'taki Babylon Health, yapay zeka sohbet botu şeklinde bir yapay zeka doktoru oluşturmuş ve hastaların bu uygulamayla etkileşime girmesini istemiştir. Babylon Health uygulaması aynı zamanda, mobil uygulama marketlerinde yer almaktadır.

GlaxoSmithKline, İskoçya merkezli yapay zekâ şirketi Exscientia'ya yeni ilaçlar bulması için 43 milyon dolar bütçe ayırmıştır. Böylece ilaç geliştirme süresinde ve maliyetinde yüzde 75'lik bir düşüş olacağı beklenmektedir.

Çin'deki Shanghai Changzheng Hastanesi'ndeki radyologlar BT taramalarını ve x-ışınlarını okurken tıbbi tanıyı iyileştirmek ve akciğer kanseri hastalarında şüpheli lezyonları ve nodülleri belirlemek için Infervision'dan yapay zeka teknolojisi kullanmaktadırlar.

Massachusetts Institute of Technology'den Prof. Regina Barzilay ve grubu, Massachusetts General Hospital ile işbirliği yaparak kanser teşhis ve tedavisi sürecini iyileştirmek için yapay zeka alanında uygulamalar geliştirmektedirler.

İngiltere'de Cambridge merkezli AstraZeneca, nörolojik hastalık için biyolojik belirteçler ve ilaçlar bulmak için Massachusetts, Boston'da bulunan biyo-ilaç şirketi Berg ile birlikte çalışmaktadır.

Kaliforniya merkezli Roche iştiraki Genentech, Cambridge platformu, Massachusetts merkezli GNS Healthcare ile yapay zeka platformunu onkoloji tedavilerini analiz etmek için kullanmaktadır.

Japon ilaç şirketi devi Takeda, Kaliforniya merkezli yapay zeka çalışmaları yapan Numerate adlı şirketle ortaklık kurmuştur.

İngiltere'nin Brentford kentinde bulunan GSK'da 2017 yazında Scottish AI uzmanı Exscientia ile 10 hastalığa kadar hedefleri keşfetmek için işbirliği yaptığını ve Zhavoronkov'un Insilico Medicine algoritmalarını test ettiğini duyurmuştur.

Insilico Medicine, yapay zekanın daha az yan etkiye sahip ilaçlar tasarlayıp tasarlayamayacağını görmek için Oxford Üniversitesi Hesaplamalı Kalp ve Damar Ekibi ile birlikte çalışmaktadır. Örneğin, bazı kanser ilaçlarının kalıcı kardiyovasküler hasara neden olduğu bilinmektedir. Farklı ilaçlarla inkübe edilen hücrelerden gelen gen ifadesi verilerini kullanarak, Mamoshina, kardiyotoksik ve non-kardiyotoksik ilaçları tanımak için bir yapay zeka algoritması eğitilmektedir.



3. Sonuçlar

Hem ekonomik kalkınmanın hem de toplumsal zorlukların çözülmesinin sağlandığı insan merkezli bir toplum oluşturmak Toplum 5.0'in hedefidir ve böylece insanlar tamamen aktif ve rahat, yüksek kaliteli bir yaşamın tadını çıkarabilirler. Bölgeye, yaşa, cinsiyete, dile vb. bakılmaksızın gerekli mal ve hizmetleri sağlayarak, insanların çeşitli ihtiyaçlarına ayrıntılı olarak katılacak bir toplum oluşturulmak istenmektedir. Gerçekleşmesinin anahtarı ise, siber alanın ve gerçek dünyanın kaliteli veri üretmesi ve buradan zorlukları çözmek için yeni değerler ve çözümler yaratmasıdır. Japonya'nın gündeme getirdiği bu ulusal vizyon, yeni ve insan merkezli bir toplum için çaba sarf etmekte ve aynı zamanda çeşitli toplumsal sorunları çözmektedir[11].

Endüstri 4.0'dan Toplum 5.0'a geçişte akıllı sağlık uygulamalarına geçiş sürecinde başlamıştır. Endüstrinin gelişimi ile akıllanan cihazlar insanlık için, insanlığın yararına kullanılmaya başlamış ve insanların hayatını kolaylaştırmıştır. Özellikle hızlı yaşlanan toplumlarda makinelerin ve robotların insanların hayatını kolaylaştırması, sağlıklarını düzgün şekilde devam ettirmelerini sağlaması beklenmektedir. Bu amaçla geliştirilen akıllı sağlık uygulamaları olan yapay zekalı robotlar, yapay zeka teknolojileri, mobil uygulamalar, giyilebilir sensörler ve akıllı cihazlardan bahsedilmiştir.

4. Kaynakça

- [1] Spath D., Ganschar O., Gerlach S., Hämmerle M., Krause T. (2013). SchlundS. Produktionsarbeit der Zukunft – Industrie 4.0; Fraunhofer Verlag: 150.
- [2] Pollard S. (1981). Peaceful Conquest: "Industrialization in Europe" 1760-1770, Oxford: 1981B.
- [3] Akpınar M.(2018). Endüstri 4.0 Dan Toplum 5.0'a Geçerken Sağlık Bilişiminin Geleceği. (3/08/2019 tarihinde http://www.saglikyonetimi2018.org/Webkontrol/uploads/Fck/MUCAHIT_AKPINAR.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
- [4] Uçar A. (2018). Dr. Watson Ile Sağlığa 'Artırılmış' Bir Bakış. (3/08/2019 tarihinde http://www.medipol.edu.tr/Document/Galeri/Dokuman/yayinlar/SD_46.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
- [5] Basu K.(2018). The Journey from Industry 4.0 to Society 5.0 with IOT, Big Data and AI. (3/08/2019 tarihinde <https://www.linkedin.com/pulse/journey-from-industry-40-society-50-iot-ai-big-data-kallol-basu> adresinden ulaşılmıştır.)
- [6] Yıldız, A. (2018). Endüstri 4.0 Ve Akıllı Fabrikalar. *Sakarya University Journal of Science*, 22(2), 546-556.
- [7] Selek A. (2017). Endüstri Tarihine Kısa Bir Yolculuk. (3/08/2019 tarihinde <http://www.endustri40.com/endustri-tarihine-kisa-bir-yolculuk/> adresinden ulaşılmıştır.)
- [8] Thuemmler C., Bai C.; "Health 4.0: How Virtualization and Big Data are Revolutionizing Healthcare"; Springer; 2017.
- [9] Sayılğan, E., & İşler, Y. (2017). Medical devices sector in medical industry 4.0. In Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), 2017 (pp. 1-4). IEEE.
- [10] Granrath L. (2017). Japan's Society 5.0: Going Beyond Industry 4.0. (3/08/2019 tarihinde <https://www.japanindustrynews.com/2017/08/japans-society-5-0-going-beyond-industry-4-0/> adresinden ulaşılmıştır.)
- [11] Harayama, Y. (2017). Society 5.0: Aiming for a New Human-centered Society. Japan's Science and Technology Policies for Addressing Global Social Challenges. *Hitachi Review*, 66(6), 556-557.
- [12] Fukuyama, M. (2018). Society 5.0: Aiming for a New Human-Centered Society. *Japan SPOTLIGHT*, 47-50.
- [13] İTÜNOVA TTO. (2017). ABD İğnesiz Ölçüm Yapılabilen Kan Şekeri Ölçüm Cihazını Onayladı. (3/08/2019 tarihinde <http://blog.itunovatto.com.tr/fda-ignesiz-olcum-yapilabilen-kan-sekeri-olcum- cihazini-onayladi/> adresinden ulaşılmıştır.)
- [14] Tekla S. P. (2016). MC10's BioStamp and WiSP, L'Oréal's My UV Patch: These skin-like sensors represent a new breed of wearables. (3/08/2019 tarihinde <https://spectrum.ieee.org/view-from-the-valley/biomedical/devices/stretchable-electronics-have-their-coming-out-party-at-ces> adresinden ulaşılmıştır.)
- [15] Healio. (2017). Somnapatch Possible Tool To Detect Sleep Apnea. (3/08/2019 tarihinde <https://www.healio.com/internal-medicine/sleep-medicine/news/online/%7B35c021f9-5acb-43f2-aa9e-c18fad0f01a2%7D/somnapatch-possible-tool-to-detect-sleep-apnea> adresinden ulaşılmıştır.)
- [16] Cat W. (2018). This digital pill wants to make following your prescription easier (3/08/2019 tarihinde <https://www.pbs.org/newshour/science/following-a-prescription-is-hard-this-digital-pill-wants-to-help> adresinden ulaşılmıştır.)
- [17] Cathlabdigest. (2014). Vital Connect HealthPatch MD Biosensor Receives FDA Clearance (3/08/2019 tarihinde <https://www.cathlabdigest.com/article/Vital-Connect-HealthPatch-MD-Biosensor-Receives-FDA-Clearance> adresinden ulaşılmıştır.)
- [18] Morfikirler. (2018). Görme Engelliler İçin Okuma Yüzüğü (3/08/2019 tarihinde <https://morfikirler.com/gorme-engelliler-icin-okuma-yuzugu/> adresinden ulaşılmıştır.)
- [19] LiquidState.(2018).The Rise of mHealth Apps: A Market Snapshot. (12/09/2018 tarihinde <https://liquid-state.com/mhealth-apps-market-snapshot/> adresinden ulaşılmıştır.)





DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARINDA YAPAY ZEKA

Selma Büyükgöze¹, Ebru Dereli²

¹ Kırklareli Üniversitesi Teknik Bilimler MYO, Kırklareli, Türkiye

selma.bulut@klu.edu.tr

² Kırklareli Üniversitesi Sağlık YO, Kırklareli, Türkiye

ebru.dereli@klu.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Endüstri 4.0 ile hayatımıza giren Sağlık 4.0 ve sonrasında gelişen Dijital Sağlık kavramı; sağlık uygulamalarının hizmet kalitesini geliştirerek; daha verimli hale getirilmesi sonucu toplumun yararına sunmak için kullanılmaktadır. Yapay zeka ise daha sıklıkla bilgisayar ve bilişim alanlarında duyduğumuz, insan gibi düşünebilen ve karar verebilen yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapay zeka uygulamaları turizmden, hukuka, bilişimden sanata kadar birçok farklı alanda karşımıza çıkmaktadır. Bu alanlardan biri olan sağlık alanında yapay zeka nasıl kullanılmaktadır? Hangi sağlık alanlarında yapay zeka kullanılmaktadır? Günlük kullandığımız mobil sağlık uygulamalarında yapay zeka var mıdır? Sağlıkta yapay zekanın başarısı gibi merak edilen sorulara cevaplar aranacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dijital Sağlık, Yapay Zeka, YZ

1. Giriş

Endüstri 4.0 ile hayatımıza giren Sağlık 4.0 ve sonrasında duymaya başladığımız sağlıkta dijitalleşme kavramından sık sık bahsedilmektedir. Dijital Sağlık kavramı; sağlık uygulamalarının hizmet kalitesini geliştirerek; daha verimli hale getirilmesi sonucu toplumun yararına sunmak için kullanılmaktadır. Yapay zeka ise daha sıklıkla bilgisayar ve bilişim alanlarında duyduğumuz, insan gibi düşünebilen ve karar verebilen yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Peki sağlık ve yapay zeka ortak çalışırsa neler olur? Bu bölümde sağlık alanında yapay zeka uygulamalarına bakılacak ve hayatımızı nasıl etkilediği gösterilmeye çalışılacaktır.

2. Dijital Sağlık

Dijital sağlık kavramından bahsedebilmek için Endüstri devrimlerinden bahsetmek gerekmektedir. Bugüne kadar; sosyal, kültürel ve ekonomik değişimlere sebep olan 4 adet Endüstri devrimi yaşanmıştır.

- Endüstri 1.0: Mekanizasyon - (1780-1870). 1780'lerin ortasında, su ve buhar gücüyle mekanik üretim tesislerinin tanıtılmasının ardından başlamaktadır[1,2].
- Endüstri 2.0: Kitle üretimi - (1870-1970). Bu devrim İngiliz asıllı mucit Bessemer'in icat ettiği ucuz çelik üretim yöntemi ile başlamıştır. Elektrik ve kimyasal teknikler ile yayılmıştır. 1882'de Edison ile fabrika ve şehirlerde elektriğin kullanılması ile devam etmiştir[1,2].
- Endüstri 3.0: Otomasyon - (1970-2010). Dijital, elektronik cihazlar ve bilişim. İkinci Dünya Savaşından sonra üretimde dijital teknolojinin kullanılması ile programlanabilir makinelerin sonucu olarak ortaya çıkmıştır [3]. Bu devrimin temel bileşeni PLC programlanabilir sayısal devrelerdir. Üçüncü endüstriyel devrim, bilgisayar ve internetin hızla ilerlediği enformatik devrimi olarak da nitelendirilebilir. [3,4].
- Endüstri 4.0: Akıllı fabrikalar –(2011- ?). Makine ve robotik gibi fiziksel sistemlerin, makine öğrenimi algoritmalarıyla donatılmış otomasyon sistemleri tarafından kontrol edildiği siber-fiziksel sistemlerin kullanımıyla akıllı fabrikalar ortaya çıkmıştır. İnsanlar operatörlerdir ve sisteme minimum giriş yapmaktadırlar[5].

Endüstri 4.0 kavramı sadece sanayi sektörünü değil, sağlık da dahil olmak üzere tüm sektörleri etkilemektedir. Sağlık sektörüne etkisi Sağlık 4.0-Health 4.0 kavramını doğurmuştur[7,4]. Endüstri 4.0 kullanılarak tıbbi cihazların daha verimli, yenilikçi ve faydalı hale getirilmesi sağlanmış ve hastalıkların tanısı hızlanmış ve tedavilerindeki doğruluk oranları artmış, hastane veri sistemi güvenliği artırılmıştır[8].

- Endüstri 5.0: Toplum için tasarlanan insansız teknolojiler. (2017-?). 2017 yılında Almanya'nın Hannover şehrinde gerçekleşen CeBIT fuarında Society 5.0 (Toplum 5.0) felsefesinden ilk kez bahsedilmiştir. Şu anda bilgi toplumunun kilit faktör olduğu toplumundayız. Bununla birlikte, bilgiden yeni bilginin oluşturulması ise hala insanlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Oysa insan toplumunun son aşamasında, bu makineler tarafından, Artificial Intelligence-AI (yapay zeka) tarafından yapılacaktır[9].

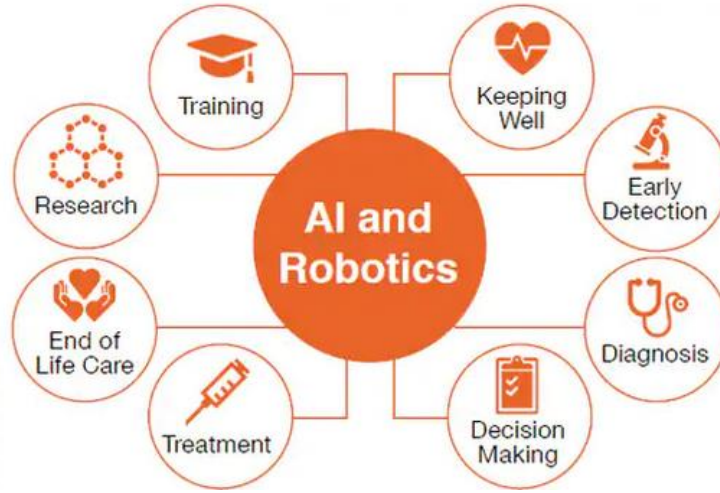


3. Yapay Zeka(Artificial Intelligence-AI)

AI, analiz ve öğrenme gibi akıllı davranış yeteneğine sahip bilgisayarlar ve bilgisayar yazılımı olarak tanımlanabilir. Her geçen gün büyüyen ve değişen, teknolojik gelişimin öncüsü olan geniş bir kategoridir.

AI, her geçen gün insanların yaptıklarını daha verimli, daha hızlı ve daha düşük bir maliyetle yapmaktadır. Sağlık konusunda hem AI, hem de robotik için potansiyel çok fazladır. Tıpkı günlük yaşamlarımızda olduğu gibi, AI ve robotlar giderek artan sağlık ekosistemimizin bir parçası haline gelmektedir.

Yapay zeka ve robotik sağlık alanında erken teşhis, tanı, karar verme, tedavi, araştırma, eğitim, sağlığı koruyup sürdürme alanlarında karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 1. Yapay Zeka Ve Robotiğin Sağlıkta Kullanım Alanları [8].

Şekil 1’de Yapay zeka (AI) ve Robotiğin sağlık alanında hangi durumlarda kullanıldığı gösterilmektedir. Bu alanlara değinmek gerekirse;

- **Keeping Well (Sağlıklı Kalmak):** AI’nın en büyük potansiyel faydalarından biri, insanların sağlıklı kalmasına yardımcı olmaktır, böylece bir doktora ihtiyaçları olmaz veya bu ihtiyaç minimum seviyeye iner. Tüketici sağlığı uygulamalarında AI ve Tıbbi Cihazların İnterneti (IoMT) kullanımı zaten insanlara yardım etmektedir.

Teknoloji uygulamaları bireylerde sağlıklı davranışları teşvik etmekte ve sağlıklı bir yaşam tarzının proaktif yönetimine yardımcı olmaktadır. Böylece tüketicilerin sağlığı ve refahını kontrol altına almaktadır. AI, sağlık uzmanlarının, ilgilendikleri insanların günlük yaşam modellerini ve ihtiyaçlarını daha iyi anlamalarını ve bu anlayışla, sağlıklı kalmak için daha iyi geri bildirim, rehberlik ve destek sağlayabilmelerini sağlamaktadır.

- **Diagnosis(Teşhis):**AI’nın hastalık teşhisi için kullanılmasıdır. IBM’in Watson for Health, adlı uygulaması sağlık kuruluşlarının çok sayıda sağlık verisini ve güç teşhis edilecek vakaların kilidini açmak için bilişsel teknolojiyi uygulamalarına yardımcı olmaktadır. Watson, dünyadaki her tıbbi dergi, semptom, tedavi ve yanıt, vaka incelemesi gibi çok daha fazla tıbbi bilgiyi gözden geçirip saklayabilmektedir.

Google’ın DeepMind Health uygulaması, gerçek dünyadaki sağlık sorunlarını çözmek için doktorlar, araştırmacılar ve hastalar ile ortaklaşa çalışmaktadır. Teknoloji, insan beynini taklit eden sinir ağlarına, güçlü genel amaçlı öğrenme algoritmaları oluşturmak için makine öğrenmesini ve sistem sinir bilimini birleştirir.

- **Treatment(Tedavi):** AI, olumsuz bir bölüm riski altında olabilecek kronik hasta bireyleri tespit etmelerine yardımcı olmak için sağlık kayıtlarını taramanın ötesinde, klinisyenlerin hastalık yönetimi için daha kapsamlı bir yaklaşım benimsemelerine, bakım planlarını daha iyi koordine etmelerine ve hastaların daha uzun süre daha iyi yönetmelerine ve bunlara uymalarına yardımcı olabilmektedir.

Robotlar 30 yıldan uzun bir süredir tıpta kullanılmaktadır. Basit laboratuvar robotlarından insan cerrahına yardımcı olan ya da operasyonları kendi başlarına yürüten oldukça karmaşık cerrahi robotlara kadar çeşitlilik göstermektedir. Ameliyata ek olarak, hastanelerde ve laboratuvarlarda tekrarlayan işler, rehabilitasyon, fizik tedavi ve uzun süreli koşulları olanları desteklemekte kullanılmaktadır.

- **Research(Araştırma):** Araştırma laboratuvarından hastaya giden ilaç geliştirme süreci uzun ve pahalıdır. California Biyomedikal Araştırma Birliği’ne göre, bir ilacın araştırma laboratuvarından hastaya seyahat etmesi ortalama 12 yıl sürmektedir. Klinik öncesi testlere başlayan ilaçların sadece 5.000’i insan testine girmiş ve bu beş taneden sadece biri insan kullanımı için onaylanmıştır. Ayrıca, araştırma laboratuvarından hastaya yeni bir ilaç geliştirmek ortalama olarak bir şirkete 359 milyon ABD Dolarına mal olmaktadır [10].



İlaç araştırma ve keşif, sağlık hizmetlerinde AI için en yeni uygulamalardan biridir. AI'daki en son gelişmeleri, ilaç keşfi ve ilaç yeniden işleme süreçlerini kolaylaştırmak için yönlendirerek, hem yeni ilaçlar için pazarlanma zamanı, hem de maliyetlerini önemli ölçüde azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

- **Early Detection(Erken teşhis)** : AI, kanser gibi hastalıkları daha doğru ve erken aşamalarında saptamak için halen kullanılmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'ne göre, yüksek miktarda mamogram yanlış sonuç vermekte, bu da sağlıklı 2 kişiden 1'inin kanser olduğunu söylemektedir. AI kullanımı, mamogramların % 99 doğrulukla 30 kat daha hızlı gözden geçirilip tercüme edilmesini sağlayarak gereksiz biyopsilere olan ihtiyacı azaltmaktadır [11].

Tüketiciler için giyilebilir bantların ve AI ile birlikte kullanılan diğer tıbbi cihazların çoğalması aynı zamanda erken evre kalp hastalığını denetlemek için de uygulanmakta olup, doktorların ve diğer kontrolcülerin daha önceki ve daha tedavi edilebilir aşamalarda potansiyel olarak hayati tehlike arz eden olayları daha iyi izlemelerini ve tespit etmelerini sağlamaktadır.

- **Decision Making(KararVerme):** Bakımın iyileştirilmesi, büyük sağlık verilerinin uygun ve zamanında kararlarla uyumlaştırılması gerektirir ve tahmine dayalı analitik, klinik karar vermeyi ve eylemleri desteklemenin yanı sıra idari görevleri de önceliklendirmektedir. Bir durum geliştirme riski olan hastaları tanımlamak için örüntü tanıma özelliğini kullanmak - ya da yaşam tarzı, çevresel, genomik ya da diğer faktörler nedeniyle kötüleştiğini görmek - AI'nın sağlık alanında tutmaya başladığı başka bir alandır.
- **End of life care(Yaşlı Bakımı):** Önceki nesillere göre çok daha uzun yaşıyoruz ve yaşamın sonuna yaklaştıkça demans, kalp yetmezliği ve osteoporoz gibi durumlardan farklı ve yavaş bir şekilde ölüyoruz. Robotlar yaşam boyu bakımda devrim yaratabilecek, insanların daha uzun süre bağımsız kalmasına yardımcı olacak, hastanede yatma ve bakım evlerine olan ihtiyacı azaltabilecek potansiyele sahiptir. AI, insansı tasarımdaki gelişmelerle birlikte robotların daha da ileri gitmelerine ve yaşlanan beyinleri keskin tutmak için insanlarla “konuşmaları” ve diğer sosyal etkileşimlere girmelerini sağlamaktadır.
- **Training(Eğitim):** AI, eğitimde çalışanların basit bilgisayar güdümlü algoritmaların yapamayacağı şekilde doğal simülasyonlardan geçmelerini sağlar. Doğal konuşmanın ortaya çıkışı ve bir AI bilgisayarının büyük bir senaryo veri tabanında anında çözüm üretme yeteneği, bir stajyerin sorularına, kararlarına veya tavsiyelerine bir insanın yapamayacağı şekilde meydan okuyabileceği anlamına gelmektedir. Eğitim programı stajyerin önceki yanıtlarından öğrenebilir, bu da zorlukların öğrenme ihtiyaçlarını karşılamak için sürekli olarak ayarlanabileceği anlamına gelmektedir. Eğitim her yerde yapılabilir hale gelecektir. Örneğin; bir akıllı telefona gömülü olan AI'nın gücü sayesinde, kısa bir klinik olayda veya seyahatte hızlı bir şekilde mümkün olacaktır.

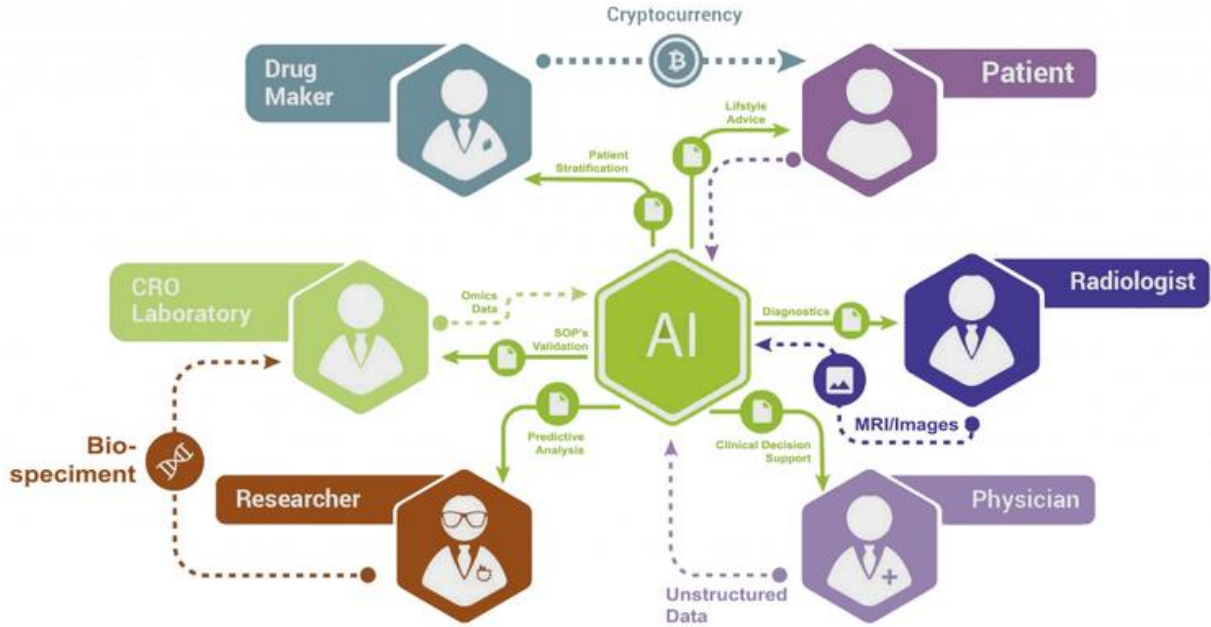
Teoride, yapay zeka ve makine öğrenmesi (AI / ML) sağlık hizmetlerinde neredeyse her sürece uygulanabilir. Medyanın ilgisi, büyük ölçüde AI / ML'nin klinik bakımın daha iyi teşhis ve tedavilerle nasıl sağlanacağını değiştirebilme yeteneğine odaklanmıştır. Ancak, AI / ML sağlık hizmetleri işini;

- otomasyon ve klinik olmayan,
- operasyonel fonksiyonların geliştirilmesi,
- karar verme,
- hasta katılımı,
- zamanlama optimizasyonu,
- risk analizi ve dokümantasyon gibi daha hızlı bir şekilde dönüştürmektedir.

4. Yapay Zeka Uygulamaları

Sağlık verileri toplandığında, doğru tedavi için bu verilerin analiz edilmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Bu durumda Yapay Zeka (AI) ve otomasyon uygulanır. AI, laboratuvar testlerini analiz etmek, röntgen, BT taramaları ve veri girişi gibi görevleri gerçekleştirmek için de uygulanmaktadır. AI tabanlı uygulamalar, tıbbi konsültasyonda yardım sağlayabilecek hastaların mevcut tıbbi durumuna erişmek için de kullanılabilir.





Şekil 2. Yapay zeka ile Akıllı sağlık uygulamaları.

Şekil 2 yapay zekanın akıllı sağlık alanında kullanılabileceği alanları göstermektedir. Yapay Zeka-AI tabanlı sağlık uygulamalarının sayısı 2017'de 100'den, 2019'da 300'e yükselirken, büyüme de hızlı bir gelişme göstermektedir.

Yapay Zeka uygulamalarına örnek vermek gerekirse; ilk olarak Birleşik Krallık'taki **Babylon Health**, yapay zeka sohbet botu şeklinde bir yapay zeka doktoru oluşturmuş ve hastaların bu uygulamayla etkileşime girmesini istemiştir. Babylon Health, mobil uygulama marketlerinde yer almaktadır.

GlaxoSmithKline, İskoçya merkezli yapay zekâ şirketi **Exscientia**'ya yeni ilaçlar bulması için 43 milyon dolar bütçe ayırmıştır. Böylece ilaç geliştirme süresinde ve maliyetinde yüzde 75'lik bir düşüş olacağı beklenmektedir.

Forbes Çin'de Nisan 2017'de 2015 yılına kıyasla 70 binden fazla yeni akciğer kanseri vakası olduğunu bildirmiştir ve Çin'de yılda 1.4 milyar radyoloji taraması yapmakta olan 80 bin radyolog bulunmaktadır. Çin'deki **Shanghai Changzheng Hastanesi**'ndeki radyologlar BT taramalarını ve x-ışınlarını okurken tıbbi tanıyı iyileştirmek ve akciğer kanseri hastalarında şüpheli lezyonları ve nodülleri belirlemek için Infervision'dan yapay zeka teknolojisi kullanmaktadırlar.

Massachusetts Institute of Technology'den **Prof. Regina Barzilay**, ve grubu, **Massachusetts General Hospital** ile işbirliği yaparak kanser teşhis ve tedavisi sürecini iyileştirmek için yapay zeka alanında uygulamalar geliştirmektedirler.

İngiltere'de Cambridge merkezli **AstraZeneca**, nörolojik hastalık için biyolojik belirteçler ve ilaçlar bulmak için Massachusetts, Boston'da bulunan biyo-ilaç şirketi **Berg** ile birlikte çalışmaktadır.

Kaliforniya merkezli Roche iştiraki **Genentech**, Cambridge platformu, Massachusetts merkezli **GNS Healthcare** ile yapay zeka platformunu onkoloji tedavilerini analiz etmek için kullanmaktadır.

Japon ilaç şirketi devi **Takeda**, Kaliforniya merkezli yapay zeka şirketi olan **Numerate** ile ortaklık kurmuştur.

İngiltere'nin Brentford kentinde bulunan **GSK** da 2017 yazında **Scottish AI uzmanı Exscientia** ile 10 hastalığa kadar hedefleri keşfetmek için işbirliği yaptığını ve Zhavoronkov'un **Insilico Medicine** algoritmalarını test ettiğini duyurmuştur.

Insilico Medicine, yapay zekanın daha az yan etkiye sahip ilaçlar tasarlayıp tasarlayamayacağını görmek için Oxford Üniversitesi Hesaplamalı Kalp ve Damar Ekibi ile birlikte çalışmaktadır. Örneğin, bazı kanser ilaçlarının kalıcı kardiyovasküler hasara neden olduğu bilinmektedir. Farklı ilaçlarla inkübe edilen hücrelerden gelen gen ifadesi verilerini kullanarak, Mamoshina, kardiyotoksik ve non-kardiyotoksik ilaçları tanımak için bir yapay zeka algoritması ile eğitilmektedir.

Google DeepMind: 2010 yılında makine öğrenimi, sinirbilim, mühendislik, matematik, simülasyon ve bilgisayar altyapısı konularında yeni fikirleri ve gelişmeleri bir araya getirerek yeni bir bilimsel çalışma düzenleniminin yolunu geliştirmek için yeni bir disiplinler arası yaklaşım ile yola çıkmıştır. 2014'te Google ile ortaklık sağlanmıştır. Kasım 2018'de, Streams'ın arkasındaki ekibin yanı sıra çeviri araştırmalarında çalışan ekibin, Dr. David Feinberg'in önderliğinde Google Health'e katılacağını açıklanmıştır. Göz hastalıklarını dünyanın en iyi doktorları kadar etkili bir şekilde teşhis etmeyi, veri merkezlerini serin tutmak için kullanılan enerjinin % 30'undan tasarruf etmeyi ve bir gün ilaçların nasıl icat edildiğini değiştirebilecek proteinlerin karmaşık 3D şekillerini tahmin etmeyi öğrenen programlar yapılmıştır[12]



Google Health: Diyabetik Göz Hastalığı Teşhisi ve Dijital patoloji alanında çalışmaktadır. Sınırlı zaman ve teşhis değişkenliği olan bu sorunları ele almak için, patoloğların iş akışını doğal olarak tamamlayabilen otomatik bir algılama algoritması geliştirilmiştir. Algoritma ile patoloğların lenf nodu biyopsilerinde küçük meme kanseri metastazı örneklerini bile bulmasını sağlamıştır[13].

IBM WatsonPaths: IBM Watson, Cleveland Clinic ve Lerner Case Western Reserve Üniversitesi Tıp Fakültesi ile işbirliği ile başlatılmıştır. WatsonPaths, hekimlerin daha bilinçli, daha doğru, aynı zamanda daha hızlı kararlar almalarına yardımcı olmak ve elektronik tıbbi kayıtları (EMR) analiz etmek için tasarlanan, Watson AI algoritması kullanılan IBM'in yürüttüğü bir projedir [14]. Altı temel alanda çözümler üretmektedir.

Onkoloji ve genomik: Kanser bakımı, gen araştırması kapsamında çalışmaktadır.

Görüntüleme: Beraber çalışabilirlik, radyoloji, kardiyoloji, ortopedi ve yapay zeka çözümleri için IBM WatsonHealth uygulaması bulunmaktadır[15].

Yaşam bilimleri, değer tabanlı bakım, devlet ve tüketici tabanlı uygulamaları mevcuttur[16]. Kişisel alışveriş verilerinin bulutta saklanmasından, otonom araçları güçlendirmek, siber güvenlik önlemlerine kadar birçok konuda çalışmalar yapmaktadır.

Careskore, Bulut tabanlı AI çözümleri sunan Chicago tabanlı sağlık platformudur. Careskore gerçek zamanlı Zeus algoritmasını kullanan, hastaların klinik, laboratuvar, demografik ve davranışsal verilerini kaynak olarak kullanarak tahminler yapan bir yapay zeka sistemidir. Topladığı bu veriler ile hastaların kendi sağlıkları hakkında daha şeffaf bilgi edinmelerini ve hastanelerin hizmet kalitelerini arttırmalarını sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca hastalar bireysel olarak bu sisteme kaydolarak AI (yapay zeka) temelli bu sistem sayesinde kendi vücutları hakkında risk ve sorunlar hakkında detaylı bilgi edinebilmektedirler.

Zephyr Medicine: Johnson & Johnson'ın 2011 yılında William King Zephyr tarafından geliştirilmiştir. Makine öğrenimi algoritmaları ile bir veri kümesini oldukça hızlı işleyebilmekte ve büyük verilerin görselleştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Oncora Medicine: Philadelphia tabanlı bu start-up çalışması, kanser araştırma ve tedavilerinde, özellikle radyoterapi alanında destek sağlamayı amaçlamaktadır. Veri analizi ve radyoterapi tedavi planları konusunda doktorlara yardımcı bir platform tasarlanmıştır [14].

5. Sonuçlar

Dijital sağlık alanında Endüstri 4.0'ında etkisiyle ortaya çıkan makinelerin hayatımızı kolaylaştırma durumu, Toplum 5.0 ile AI kullanılarak akıllanan cihazlarla insanlık adına ve insanlığın yararına kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle hızlı yaşanan toplumlarda makinelerin ve robotların insanların hayatını kolaylaştırması, sağlıklarını kararlı bir şekilde devam ettirmeleri beklenmektedir. Bu amaçla geliştirilen akıllı sağlık uygulamaları ve AI teknolojilerinden bahsedilmiştir. Bu durum AI'nın sağlık alanı için vazgeçilemeyecek bir alt yapı oluşturmasını ve insandan kaynaklı hataların önüne geçilmesini sağlayacaktır.

AI'nın sağlık alanında kullanılmasıyla; yeni ilaç keşfi hızlandırılacak, hastalıkların henüz etkileri görünmeden hastalıkları teşhis etmelerini sağlayacak ve tedaviyi o şekilde planlanmasını gerçekleştirecektir. Genler üzerinde yapılan çalışmalarda ise kişinin hastalık yatkınlıklarına bakılarak, hastalığın açığa çıkması için gerekli altyapının oluşmasının önüne geçilecek ve hastalığın önlenmesi sağlanarak daha uzun süre sağlıklı kalınması sürdürülebilecektir. Yaşlı bakımında düzenli kontrollerin giyilebilir akıllı cihazlarla yapılması, kişinin hastaneye ya da bir kişiye olan bağımlılığını azaltacak ve yalnız yaşama durumunu kolaylaştıracaktır. Bu da Toplum 5.0'in desteklediği SDG sürdürülebilir kalkınma hedeflerinin en temel maddelerinden birisidir.

6. Kaynakça

- [1] Spath D., Ganschar O., Gerlach S., Hämmerle M., Krause T. (2013). SchlundS. Produktionsarbeit der Zukunft – Industrie 4.0; Fraunhofer Verlag: 150.
- [2] Pollard S. (1981). Peaceful Conquest: "Industrialization in Europe" 1760-1770, Oxford: 1981B.
- [3] Akpınar M.(2018). Endüstri 4.0 Dan Toplum 5.0'a Geçerken Sağlık Bilişiminin Geleceği. (3/08/2019 tarihinde http://www.saglikyonetimi2018.org/Webkontrol/uploads/Fck/MUCAHIT_AKPINAR.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
- [4] Uçar A. (2018). Dr. Watson Ile Sağlığa 'Artırılmış' Bir Bakış. (3/08/2019 tarihinde http://www.medipol.edu.tr/Document/Galeri/Dokuman/yayinlar/SD_46.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
- [5] Basu K.(2018). The Journey from Industry 4.0 to Society 5.0 with IOT, Big Data and AI. (3/08/2019 tarihinde <https://www.linkedin.com/pulse/journey-from-industry-40-society-50-iot-ai-big-data-kallol-basu> adresinden ulaşılmıştır.)
- [6]Thuemmler C., Bai C.; "Health 4.0: How Virtualization and Big Data are Revolutionizing Healthcare"; Springer; 2017.
- [7] Sayilgan, E., & İşler, Y. (2017). Medical devices sector in medical industry 4.0. In Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO), 2017 (pp. 1-4). IEEE.
- [8] PWC. 2019. [AI and robotics are transforming healthcare](https://www.pwc.com/gx/en/industries/healthcare/publications/ai-robotics-new-health/transforming-healthcare.html)(25/08/2019 tarihinde <https://www.pwc.com/gx/en/industries/healthcare/publications/ai-robotics-new-health/transforming-healthcare.html> adresinden ulaşılmıştır.)
- [9] Granrath L. (2017). Japan's Society 5.0: Going Beyond Industry 4.0. (3/08/2019 tarihinde <https://www.japanindustrynews.com/2017/08/japans-society-5-0-going-beyond-industry-4-0/> adresinden ulaşılmıştır.)



- [10] CBRADrugDevelop. (2019).California Biomedical Research Association. New Drug Development Process.(25/08/2019 tarihinde <http://www.ca-biomed.org/pdf/media-kit/fact-sheets/CBRADrugDevelop.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
- [11] Uzialko A. C. (2016) Artificial Intelligence Will Change Healthcare as We Know It Wired (25/08/2019 tarihinde <http://www.wired.co.uk/article/cancer-risk-ai-mammograms> adresinden ulaşılmıştır.)
- [12] DeepMind.(2019). (29/08/2019 tarihinde <https://deepmind.com/about> adresinden ulaşılmıştır.)
- [13] Google AI.(2019). Healthcare and biosciences.(27/08/2019 tarihinde <https://ai.google/healthcare> adresinden ulaşılmıştır.)
- [14] Ceylan A.(2018). (29/08/2019 tarihinde <http://www.yesilscience.com/tr/yapayzeka/yapay-zeka-ve-saglik/> adresinden ulaşılmıştır.)
- [15] Solutions.(2019).(29/08/2019 tarihinde <https://www.merge.com/Solutions.aspx> adresinden ulaşılmıştır.)
- [16] IBM.(2019). What is IBM Watson Health? (29/08/2019 tarihinde <https://www.ibm.com/watson/health/about/> adresinden ulaşılmıştır.)



TRANS TORASİK EKOKARDİOGRAFİDE GÖRÜNTÜLENEMEYEN ATRİAL SEPTAL ANEVİRİZMA VAKASI, OLGU SUNUMU

Ülkü Figen Demir

drfigendemir@gmail.com

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Özet

Atriyal septal anevrizma(ASA), fossa ovalis bölgesinde atriyal septumun sağa sola 1 cm veya daha fazla bombeleşmesi şeklinde seyreden, konjenital bir kalp anomalisidir. ASA'nın nöroloji pratiğindeki önemi iskemik inme potansiyel bir zemin hazırlamasından kaynaklanır ve kriptojenik inmelerde akılda bulundurulması gerekir. A.G 68 yaşında erkek hasta. Kurumumuza başvurusundan 1 yıl önce ani gelişen sağ hemiparezi ve motor afazi nedeni ile hospitalize edilmiş. Kriptojenik inme düşünülen hasta antikoagülan tedavi ile taburcu edilmiş. Daha sonraki kontrollerinde ise ASA saptanarak opere edilen hastanın antikoagülan tedavisi kesilmiştir. Tüm inmelerde etyolojiye yönelik tetkiklerde titiz ve ısrarcı olmak hastanın maluliyetini azaltmak ve doğru tedaviyi belirleyebilmek, gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek için şarttır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, atriyal septal anevrizma, kriptojenik inme

1. Giriş

Atriyal septal anevrizma(ASA), fossa ovalis bölgesinde atriyal septumun sağa sola 1 cm veya daha fazla bombeleşmesi şeklinde seyreden, konjenital bir kalp anomalisidir. Trans Torasik Ekokardiyografi (TTE)'nin kullanıldığı çeşitli çalışmalarda insidansı %0.8-1.7 olarak bildirilmiştir(1). Atriyal septumu görüntülemeye üstünlüğü bilinen Trans Eusofajial Ekokardiyografi (TEE)'nin kullanıma girmesi ile yapılan çalışmalarda ise bu oranlar %3-10'lara yükselmiştir(2). ASA'nın nöroloji pratiğindeki önemi iskemik inme potansiyel bir zemin hazırlamasından kaynaklanır ve kriptojenik inmelerde akılda bulundurulması gerekir. Burada 1 yıl önce iskemik inme nedeni ile hospitalize edilen, bu esnada ve daha önce yapılan TTE tetkiklerinde özellik saptanmayan, ardından kurumumuza başvurusundan sonra yapılan TTE ve ardından TEE'de ASA saptanarak operasyona yönlendirilen bir vaka sunuldu. Kriptojenik inmelerde rekürrensi önlemek ve doğru tedavi yönteminin belirlenebilmesi için etolojiye yönelik tetkiklerde ısrarcı olmak gerekliliğini vurgulamak amacı ile de bu yazıyı yazdık.

2. Olgu

A.G. 68 yaşında erkek hasta. Kurumumuza başvurusundan 1 yıl önce ani gelişen sağ hemiparezi ve motor afazi nedeni ile hospitalize edilmiş. Yatışında yapılan EKG'sinde özellik saptanmamış. Rutin kanlarında hafif kolesterol yüksekliği dışında özellik saptanmamış. Karotis ve Vertebral Arter Doppler Ultrasonografi'de bilateral anlamlı hemodinamik değişikliğe neden olmayan stabil plaklar görülmüş ve TTE'si normal sınırlar içerisinde değerlendirilmiş. Hastaya yapılan ritim holter monitorizasyonunda özellik saptanmamış, ancak tüm bunlara rağmen kardiyolojik embolik inme düşünülerek antikoagülan tedavi başlanmış ve klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra hasta taburcu edilmiş. INR takibi amaçlı kurumumuza başvuran hastaya şüpheli paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) atakları olması nedeni ile tekrar TTE tetkiki istendi. Yapılan incelemede atriyal septumu sağa sola 5cm hareket ettiğine dair şüphe oluşması üzerine hastaya TEE yapılması planlandı ve TEE sonrası ASA tanısı kesinleşen hastaya kalp damar cerrahisi muayenesi önerildi. Yapılan konsültasyon sonucu ASA'ya yönelik operasyon planlandı. Opere edilen hastanın antikoagülan tedavisi kesilerek hasta taburcu edildi.

3. Tartışma

İskemik inme bıraktığı özrürlülük nedeni ile yalnız hastayı değil çevresindeki tüm yakınlarını ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Geçici iskemik atak veya minör stroke'un 1 hafta içinde rekürrens riskinin %10 civarında olduğu, erken koruyucu tedavi ile bu oranın %80-90 arasında azaltılabildiği biliniyor. Rotwel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada erken başlanan uygun tedavi ile rekürrenste %80 azalma saptanmıştır (3). Başka bir çalışmada kriptojenik inme olarak nitelenen hastalara seri elektrokardiogram(EKG), 24 saatlik ritim holter veya implante edilebilir kardiyak monitorizasyon yöntemi ile ultra erken kardiyak monitorizasyon yapılmış ve atriyal fibrilasyon saptanan hasta sayısında artış dolayısı ile antikoagülan tedavi oranında artış saptanmıştır(4). Dolayısı ile daha inme tablosu oluşmadan gerekli önlemlerin alınması, hasta inme sendromu ile başvurduğunda ise etyolojiye yönelik tetkiklerin hızla yapılarak uygun tedavinin başlanması hastalığın ortaya çıkışını ve rekürrensi önlemekte esastır. İskemik inmenin trombotik embolik ve hemodinamik olmak üzere bilinen 3 temel mekanizması vardır. Hastaların %20-40'lık bir kesiminde yapılan araştırmalara rağmen sebep saptanamaz. Kriptojenik stroke olarak adlandırılan bu durum gençlerde yaşlılara göre daha fazla oranda görülür ve daha sıklıkla kardiyak embolizme bağlanır. En sık kardiyak embolizm nedenleri ise sırayla patent foramen ovale yolu ile paradoksik emboli, paroksizmal atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları ve atriyal septal anevrizmadır. Pek çok merkezde iskemik stroke sonrası EKG standart metabolik tetkikler, TTE, Karotis ve Vertebral Arter Doppler Ultrasonografi, 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu gibi standart etyolojiye yönelik tetkikler yapılmaktadır. Kriptojenik inme olarak nitelenen hasta grubunda ise bu standart tetkiklerin üzerine uzun süreli ritim holter monitorizasyonu ve TEE, koagülopati tetkikleri gibi ileri inceleme yöntemlerinin eklenmesi gerekliliktir. Sanna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başvurusundan sonraki 24 saat içerisinde yapılan ritim holter monitorizasyonunda özellik saptanmayan hastalarda 6 ay içinde %8-9, 12 ay içinde ise %12.4 oranında PAF saptanmıştır (5).



2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 50 yaşın üstünde 263 strok hastası retrospektif olarak taranmış, TTE'su normal olan, herhangi bir etyolojik neden saptanamamış bu hastalarda TEE yeni klavuzlara göre analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hastaların %42,2'sinde olası inme etyolojisine katkı sağlamıştır(6). Benzer şekilde 231 hasta ile yapılan bir çalışmada da TTE normal olan hastaların %16'sında yüksek riskli emboli kaynağı saptanmıştır(7). Bizim vakamızda yatıştan sonra yapılan ritm holter monitorizasyonunda kısa süreli, şüpheli atriyal fibrilasyon atağı saptanmış, bu doğrultuda antikoagulan tedavi başlanmış fakat atriyal fibrilasyona sebep olan ASA rutin TTE'de gözden kaçmış, TEE yapılamadığı içinde tanınmamıştı.

Sonuç olarak tüm inmelerde etyolojiye yönelik tetkiklerde titiz ve ısrarcı olmak hastanın maluliyetini azaltmak ve doğru tedaviyi belirleyebilmek, gereksiz ilaç kullanımının önüne geçmek için şarttır.

4. Referanslar

- 1-Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo, "Atrial septal aneurysm:association with cerebrovascular and peripheral embolic events." *Stroke*, 18(5):856-62, 1987
- 2-Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR,"Superiorty of transesophageal ecocardiograhı in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology" *I Am Coll Cardiol*, 1:17:66-7, 1991
- 3-Rothwell PM, Giles MF, Chandrayheva A, Marquardt L, Geraghyt O, O Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cutbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z "Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison." *Lancet Neurol*, 8, (3):235-43, 2009
- 4-Cuadrado-Godia E, Benito B, Ois A, Valles E, Rodriguez-campello A, Giralt-Steinhauer E, Cabrera S, Alcade O, Jimenez-Lopez J, Jimenez-Conde J, Marti-Almor J,Roquer J "Ultra-early continuous cardiac monitoring improves atrial fibrillation detection and prognosis of patients with cryptogenic stroke." *Eur J Neurol*, Aug 19, 2019 (DOI:10.1111/ene.14061)
- 5-Sanna T, Diener HC, Passman, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J "Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation." *N Engl J Med*, 360 (26):2478-86, 2014
- 6-Marino B, Jaiswal A, Goldberg S, Bernardini GL, Kerwin T. "Impact of transesophageal echocardiography on clinical management of patients over age 50 with cryptogenic stroke and normal transthoracic echocardiogram." *J Hosp Med*. 11(2):95-8, 2016
- 7-Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ. "Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke." *Stroke*, 37(10):2531-4, 2006



HEMŞİRELERİN TÜKENMİŞLİK ALGISI DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ (KAMU VE ÖZEL SAĞLIK KURUMLARINDA KARŞILAŞTIRMALI BİR ARAŞTIRMA)

Zekai Öztürk^{1*}, Gülhan Gök²,

¹ Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi / Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, Türkiye

z.ozturk@hbv.edu.tr

² Amasya Üniversite, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / İlk ve Acil Yardım Programı, Amasya, Türkiye

gulhan.gok@amasya.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Sağlık sektöründe görev yapan hemşirelerin sayılarının yetersiz olması nedeniyle oldukça yoğun çalıştıkları bilinmektedir. Özellikle hastanelerin bazı birimlerde, hastaların yaşadığı sağlık sorunlarının boyutu, iyileşme ve sağkalm oranları, hastaların ve hasta yakınlarının duygusal durumları, hastane yöneticilerinin beklentileri gibi çeşitli stresörler bu yoğunluğa eşlik etmektedir. Bu durum bazen hemşirelerin tükenmişlik algısı yaşamalarına neden olmaktadır. Bu araştırma ile hemşirelerin görev yaptıkları sağlık kurumuna ve birime göre tükenmişlik algısı düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla oluşturulan anket formları internet üzerinden hemşirelerle paylaşılmıştır. Araştırmaya katılımlarda gönüllülük esas alınmıştır. Araştırma kapsamında 537 hemşireye ulaşılmıştır. Yapılan analizlerin sonucunda hemşirelerin tükenmişlik algısının orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Tükenmişlik ölçeği alt boyutlarından duygusal tükenmişlik algısının yüksek düzeyde, duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısının orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte araştırmaya katılan hemşirelerin görev yaptığı acil servisler, cerrahi servisler, dahiliye servisi, yoğun bakım üniteleri ve toplum sağlığı merkezleri değişkenleri arasında en fazla tükenmişlik algısının acil servislerde görev yapan hemşirelerde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kamu ve özel sağlık kurumlarına göre hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri değerlendirildiğinde ise kamu kurumlarında görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyinin özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemşire, Tükenmişlik, Duygusal Tükenme, Duyarsızlaşma, Kişisel Başarı.

1. Giriş

İşe bağlı olarak ortaya çıkan bir gerginlik biçimi şeklinde tanımlanan tükenmişlik, işle ilgili yaşanan yoğun stresin (Halbesleben, J. R. B. ve Buckley, M. R., 2004: 859) etkili bir şekilde yönetilememesinden kaynaklanır (Teixeira, C., Ribeiro, O., Fonseca, A. M. ve Carvalho, A. S. 2013). Tükenmişlik kavramının ilk kullanım şekline bakıldığında; aşırı çalışmanın yol açtığı duygusal bir yorgunluk hali ve buna bağlı olarak kişinin işinin sorumluluklarını yerine getirememesinde aşamalı bir yetersizliğe yol açan psikolojik bir durum olarak belirtildiği görülür (Piedmont, R. L., 1993: 457). Tükenmişlik, işin gerekliliklerinden kaynaklanan kronik duygusal strese ve kişilerarası ilişkilerden kaynaklanan strese cevap olarak geliştirilen psikolojik bir sendromdur (Li, L., Ruan, H., ve Yuan, W. J., 2015: 45; Alessandri, G. ve diğerleri, 2018: 824).

Tükenmişlik kavramını literatürde ilk kullanan isim Freudenberger (1974) olmuştur (Ahmadi, O., Azizkhani, R. ve Basravi, M., 2014: 1; Eastburg, M. C., Williamson, M., Gorsuch, R. ve Ridley, C. 1994: 1233; Teixeira, C., Ribeiro, O., Fonseca, A. M. ve Carvalho, A. S. 2013). Kavramın yaygınlaşmasında etkili olan isim ise stresin çeşitli meslekler üzerindeki uzun süreli etkilerini araştıran Christina Maslach'tır (Eastburg, M. C., Williamson, M., Gorsuch, R. ve Ridley, C., 1994: 1233). Freudenberger (1974: 160) tükenme fiilinden yola çıkarak çalışanlardaki tükenme durumunu ve sebeplerini açıklamaya çalışmıştır. Tükenme fiili “enerji, güç veya kaynaklar üzerinde oluşturulan aşırı taleplere bağlı olarak ortaya çıkan başarısız olma durumu olarak tanımlanır (Freudenberger, H. J., 1974: 160). Maslach ve Jackson (1982: 100)’a göre ise tükenmişlik, hizmet sektöründe çalışan bireyler arasında sıklıkla görülen duygusal tükenme ve duyarsızlaşma sendromudur. Tükenmişlik sendromunun en önemli özelliği duygusal yorgunluk hissini artmasıdır. Çalışanın duygusal kaynakları tükendiği için kendini psikolojik açıdan yetersiz hisseder. Tükenmişliğin başka bir göstergesi olarak ise bazen hizmet verilen kişi hakkında olumsuz, alaycı tutum ve duyguların geliştirilmesi ve hizmet verilen kişinin bu dertleri ya da sorunları hak ettiği şeklinde düşünceler geliştirilmesidir. Tükenmişlik sendromunun üçüncü yönü ise kendini olumsuz olarak değerlendirme eğilimidir. Çalışanlar kendi performanslarından ve yaptıkları işte göstermiş oldukları başarı düzeyinden memnun değillerdir.

Tükenmişlik, işyerinde duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarıda azalma şeklinde kendini gösterir. Tükenmişlik sendromunun temel bireysel stres boyutunu oluşturan (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2016: 351) ve tükenmişlik sendromunun çekirdek bileşeni olarak kabul edilen (Ugwu, L. I., Enwerezo, I. K., Fimber, U. S. ve Ugwu, D. I., 2017: 106) duygusal tükenme, duygusal ve fiziksel kaynakların fazlaca kullanılmasına bağlı (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2016: 351) duygusal kaynakların tükenmesini ifade eder (Halbesleben, J. R. B. ve Buckley, M. R., 2004: 859). Duyarsızlaşma genellikle duygusal tükenmeye yanıt olarak ortaya çıkar ve çalışanların yaptıkları işe yönelik umursamaz tutumlar geliştirmeye başladıkları bir süreç olarak tanımlanır (Halbesleben, J. R. B. ve Buckley, M. R., 2004: 859). Genellikle duygusal taleplerin fazla olmasına tepki olarak gelişir ve ilk başta kişi duyarsızlaşmaya karşı kendini korurken duygusal taleplerin devam etmesine bağlı olarak sonraki süreçlerde kişi kendini



koruyamaz hale gelir. Duyarsızlaşma bileşeni, tükenmişliğin kişilerarası boyutunu temsil eder. Tükenmişlik sendromunun kişisel başarıda azalma bileşeni ise çalışanın yaptığı işle ilgili yeterlilik ve verimlilik duygularındaki düşüşe işaret eder. Kişi, işi iyi yapabilme yetenekleriyle ilgili olarak artan bir yetersizlik duygusu yaşar ve bu durum başarısızlık kararı ile sonuçlanabilir. Kişisel başarıda azalma bileşeni ise tükenmişliğin öz değerlendirme boyutunu temsil eder (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2016: 351).

Tükenmişlik kişide birçok semptomla kendini gösterir. Tükenmişliğin derecesi ve sebepleri kişiden kişiye değişmekle birlikte tükenmişlik sonuç olarak kişiyi çalışamaz hale getirir. Freudenberger (1974: 160)'a göre tükenmişliğin fiziksel semptomlarının tespit edilmesi kolaydır. Baş ağrısı, mide-bağırsak rahatsızlıkları, uykusuzluk ve nefes darlığı yaşama, sürekli soğuk algınlığı, yorgunluk ve halsizlik hissi gibi fiziksel semptomlar ortaya çıkabilir. Ayrıca tükenmişlik yaşayan kişi aşırı sert, inatçı, değişime kapalı bir özellik göstermekle birlikte önerileri yanlış değerlendirme, öfkelenme, basit işleri bile aşırı iş yükü olarak algılama, ağlama, depresyon hatta intihar düşüncesi gibi davranışsal belirtiler de gösterebilir. Bazen ise kendine aşırı güvenme, diğer insanları küçümseme ve önemsememe durumu söz konusu olabilir (Freudenberger, H. J. 1974: 160, 161). Tükenmişlik yaşayan çalışanlarda işe devamsızlık, işi bırakma niyeti ve işten ayrılma görülebilir. Bununla birlikte, işten ayrılmayan çalışanlar da verimliliğin ve etkinliğin azalması, iş tatmininin düşmesi, örgüte olan bağlılığın azalması gibi olumsuz iş davranışları görülmesi muhtemeldir. Diğer taraftan tükenmişlik yaşayan çalışanların tutum ve davranışları meslektaşları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle tükenmişlik “bulaşıcı” olabilir ve işle ilgili gayri resmi etkileşimler yoluyla kendisini devam ettirebilir (Maslach, C., Schaufeli, W. B. ve Leiter, M. P. 2001: 406).

Çalışma ortamında kişilerin tükenmesine yol açan birçok faktör bulunmaktadır. Maslach ve Leiter (2016: 354)'e göre iş yerinde tükenmeye neden olan iş yoğunluğu, kontrol, ödül, topluluk, adalet ve değerler olmak üzere altı tane örgütsel faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden iş yoğunluğu hem niteliksel hem de niceliksel iş yükünün fazlalığına bağlı olarak çalışanın işin gereklerini yerine getirme kapasitelerini azaltır. Bu durum tükenmeye yol açar. Çalışanın iş yükünün süreklilik göstermesi halinde çalışan dinlenme, iyileşme ve dengeyi yeniden kurma konusunda yeterli zaman bulunamaz (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 354). Diğer taraftan yapılan araştırmalarda, kişinin yaptığı iş üzerinde kontrol eksikliği ile yüksek stres ve tükenmişlik düzeyleri arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışanların işlerini etkileyen kararlara katılım sağlama, bazı kararlarda özerklik gösterme ve işini etkin bir şekilde yapabilmek için gerekli kaynaklara erişim sağlama konusundaki algıları işle ilgili aralarında olumlu bir ilişki geliştirmelerini kolaylaştırır (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 355). Maslach ve Leiter (2016: 354)'e göre iş yerinde tükenmeye neden olan faktörlerden ödüllendirme faktöründe ise yetersiz ödüllendirmeye bağlı tükenmişlik yaşandığı belirtilir. Yetersiz ödüllendirme (ister finansal ister kurumsal veya sosyal olsun) insanların tükenmeye karşı savunmasızlığını artırır. Çünkü hem işi hem de çalışanları değersizleştirir ve çalışanın yaşayacağı verimsizlik duygularıyla yakından ilişkilidir (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 355). Topluluk faktörü ise çalışanların işteki diğer insanlarla olan ilişkileriyle ilgilidir. Bu ilişkiler destek ve güven eksikliği ve çözülmemiş çatışmalarla karakterize edildiğinde, daha büyük bir tükenmişlik riski söz konusudur. Bununla birlikte işle ilgili bu ilişkiler olumlu olduğunda çalışan çok sayıda sosyal destek bulabilir. İş yerindeki kişiler arası ilişkilerin iyi olması çalışanların anlaşmazlıkları çözme konusunda etkili araçlara sahip olmasına imkan sağlar. Bu sayede çalışanların işle ilgilenme olasılıkları ve işe bağlılıkları daha yüksektir (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 355). Adalet, işyerinde alınan kararların adil bir şekilde alınması veya adil olarak alındığına yönelik algılamaların derecesidir. İnsanlar karar alma sürecindeki prosedürlerin kalitesini ve örgütteki kendi yerlerini aynı pozisyonda çalışanların toplumdaki yerlerinin bir göstergesi olarak kullanırlar. Tükenmişliğin alt boyutlarından olan duyarsızlaşma durumunda, öfke, düşmanlık ve adil davranılmadığına ilişkin algıların geliştiği ve insanların kendilerine saygıyla muamele edilmediğini hissetmeleri durumunda ortaya çıkma eğilimindedir (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 355). Son olarak değerler faktörü ise insanları o işi yapmaya ikna eden idealler ve motivasyonlardır. Bu bağlamda değerlerin, çalışan ve örgüt arasında para ya da ilerleme imkanlarının ötesine geçen motive edici bağlantılar olduğu söylenilebilir. İş ile ilgili bir değer çatışması olduğunda veya bireysel ve örgütsel değerler arasında bir boşluk olması durumunda çalışanlar kendilerini tükenmiş halde bulabilirler (Maslach, C. ve Leiter, M. P., 2007: 355).

Günümüzde hizmet sektörü hekimler, hemşireler, psikologlar, psikiyatrlar, danışmanlar, avukatlar, polis memurları ve öğretmenler gibi birçok meslek grubunu içermektedir. Bu meslekler fiziksel, psikolojik ve/veya sosyal problemler yaşayan insanlarla ilgilenmeyi (Jackson, S. E. ve Maslach, C., 1982: 64) ve yoğun kişilerarası ilişkiler kurmayı gerektirir (Teixeira, C., Ribeiro, O., Fonseca, A. M. ve Carvalho, A. S. 2013). Çoğu zaman utanç verici, üzücü görevler, bu alanlarda çalışan kişiler tarafından yerine getirilir (Jackson, S. E. ve Maslach, C. 1982: 64). Bu nedenle hizmet sektörlerinde görev yapan kişilerde tükenmişlik sendromunun görülmesi muhtemeldir. Bununla birlikte tükenmişlik, sağlık çalışanları arasında personel yetersizliği, işin gereklerinin fazla olması ve stres düzeyinin yüksek olması nedenleriyle (Tay, W. Y., Earnest, A., Tan, S. Y. ve Ng, M. J. M. 2014: 93) diğer meslek gruplarından çok daha yaygındır (Lee, H.-F., Yen, M., Fetzer, S. ve Chien, T. W., 2014: 733). Sağlık çalışanları arasında da özellikle hastanelerde görev yapan hemşirelerin hastalarla daha fazla zaman geçirmesi, hemşirelerin çoğunlukla ilk iletişim hattı olması ve bakım vermekle yükümlü oldukları hastaların sağlık sorunları ile ilgili duygusal zorluklarına sürekli maruz kalmaları nedeniyle (Tay, W. Y., Earnest, A., Tan, S. Y. ve Ng, M. J. M. 2014: 93) diğer sağlık çalışanlarına göre daha fazla tükenmişlik yaşadıkları kabul edilir (Constable, C. J. F. ve Russshell, D. W., 1986: 20). Diğer taraftan hemşireler çoğu zaman hasta ve hasta yakınlarının tiksinti verici ve korkutucu niteliklerdeki fiziksel ve duygusal talepleriyle karşı karşıyadır. Bununla birlikte hastane ortamında hemşireler günlük olarak insanların çekmekte oldukları ıstıraplarla ve çoğu durumda da ölmek üzere olan ve ölen hastalarla karşı karşıya kalmaktadır (Constable, C. J. F. ve Russshell, D. W., 1986: 20). Bu bağlamda hemşirenin yaptıkları işin fiziksel ve duygusal boyutları bulunmaktadır. Fiziksel zorluklar ve fiziksel tehlikeler; davranış sorunu olan hastalar, durumu ağır olan veya acil olan hastalar; hastanın ölümü, iş arkadaşları ile çatışma; ağır iş yükü, hemşirelerde tükenmişlik, bıkkınlık veya yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir (Eastburg, M. C., Williamson, M., Gorsuch, R. ve Ridley, C. 1994: 1233, 1234). Ayrıca tıbbi bakımda yeni teknolojilerin kullanılması, yeni bilgilerle sürekli güncelleme zorunluluğu ve yeni beceriler kazanmak gibi zorluklar hemşirelerin tükenmesinde etkili olan bir başka faktördür (Montgomery, A., Spănu, F., Băban, A. ve Panagopoulou, E. 2015: 71).



Mesleki stres, kişisel verimliliğin azalması, konsantrasyon bozukluğu, ayrıntılara dikkat edememe, devamsızlık, azalan moral, yüksek personel devri hızı, azalan iş ilişkisine girme ve bunların hepsi bakımın kalitesini tehlikeye atabilecek tıbbi hatalar ile ilişkilendirilmiştir (Berg, G. M., Harsbarger, J. L., Ahlers-Schmidt, C. R. ve Lippold, D., 2016: 3). Çalışma ortamında sürekli olarak bu stresörlere maruz kalmaya bağlı olarak gelişen tükenmişlik durumu da bir dizi olumsuz sonuçla ilişkilidir: işten ayrılma, gastrointestinal rahatsızlıklar, kilo değişiklikleri, baş ağrıları ve kronik yorgunluk, düşük verimlilik, yüksek oranda personel devri ve iş memnuniyetsizliği gibi. Hemşirelerin yaşadığı tükenmişliğin maliyetleri hem görev yaptığı örgütü hem hastaları hem kendileri hem de diğer insanları etkilemektedir (Eastburg, M. C., Williamson, M., Gorsuch, R. ve Ridley, C. 1994: 1234). Ayrıca hemşirelerin tükenmişliği hasta bakım kalitesinin azalmasına ve tıbbi hataların görülme sıklığının artmasına da yol açmaktadır (Ahmadi, O., Azizkhani, R. ve Basravi, M., 2014: 2). Tüm olumsuz sonuçlarına rağmen tükenmişlik sendromunun sağlık bakımı ortamlarında oldukça yaygın olduğu görülmektedir. Hemşireler en büyük sağlık çalışanı grubunu oluşturmaktadır ve bu nedenle hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi son derece önemlidir. Özellikle hastaların başka kişilere/hemşirelere yüksek bağımlılığının olduğu birimler çok stresli ortamlardır ve özellikle duygusal tükenme ve kötü kişisel başarı ile daha büyük bir tükenmişlik yaşanması muhtemeldir (Friganovic, A., Selic, P., Ilic, B. ve Sedic, B., 2019: 29). Çalışma ortamı genellikle tükenmişliğin gelişimi için önemli bir faktördür ve oldukça zorlu servislerde çalışan hemşireler daha çok tükenmişliğe maruz kalmaktadır (Ahmadi, O., Azizkhani, R. ve Basravi, M., 2014: 2). Bu bağlamda bu araştırma ile hemşirelerin görev yaptıkları sağlık kurumuna ve birime göre tükenmişlik algısı düzeylerini belirlenmek amaçlanmıştır.

2. Yöntem

2.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Sağlık hizmetlerinin kaliteli bir şekilde yürütülebilmesinde ve hasta memnuniyetinin sağlanabilmesinde hemşirelerin son derece önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte sağlık hizmetlerinin doğası gereği stres kaynaklarının fazla olması, yoğun mesai şartları, gece nöbetlerinin olması, sağlık sorunları ile mücadele etmekte olan hastalara hizmet vermeye bağlı bu hastaların duygusal durumlarından olumsuz yönde etkilenme gibi birçok faktör hemşirelerin birçok açıdan tükenmesine sebep olabilmektedir. Hemşirelerin, sağlık sektöründeki hizmet sunucuları içerisindeki büyük çoğunluğu oluşturmaları ve hastaya verilen bakımdan birinci derecede sorumlu olmaları, hemşirelerin tükenmişliği ile hastaya verilen bakım kalitesi ve tıbbi hatalar arasında ilişki kurulması gibi nedenlerle hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu çalışma ile Türkiye genelinde kamu ve özel sağlık kurumlarında görev yapmakta olan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin görev yapılan birime göre belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca araştırma kapsamında karşılaştırmalı analiz yapılması da araştırmanın önemini arttıran başka bir faktördür.

2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Türkiye’de görev yapmakta olan hemşireler oluşturmaktadır. Araştırmada örnekleme yapılmamış olup araştırma kapsamında kamu ve özel sağlık kurumlarının farklı birimlerinde görev yapmakta olan hemşirelere ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda acil servislerde görev yapan 97, cerrahi servislerde görev yapan 70, dahiliye servisinde görev yapan 132, yoğun bakım ünitelerinde görev yapan 136, toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan 48 ve diğer birimlerde görev yapan 54 hemşire olmak üzere toplamda 537 hemşireden elde edilen veriler analiz edilmiştir.

2.3. Araştırmanın Modeli

Araştırmanın modeli, hemşirelerin görev yaptığı sağlık kurumuna ve birimlere göre tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesine ilişkin durum tespitine yönelik betimsel tarama modelidir.

2.4. Araştırmanın Gereç ve Yöntemi

Araştırmada elde edilen verilerin toplanması sürecinde anket yöntemi kullanılmıştır. İnternet ortamında oluşturulan anket formu iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde katılımcılara ait demografik değişkenlerin (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki deneyim süresi, görev yapılan birim ve görev yapılan sağlık kurumu) belirlenmesine yönelik sorular yer almaktadır. İkinci bölümde ise hemşirelerin tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi amacıyla Maslach Tükenmişlik Ölçeği (1981) kullanılmıştır. Ölçek duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı olmak üzere üç alt boyuttan ve yirmi iki önermeden oluşmaktadır. Ölçeğe oluşturan yirmi iki önermeden dokuzu duygusal tükenmişlik, beş önerme duyarsızlaşma ve sekiz önerme kişisel başarı boyutu ile ilgilidir. Kişisel başarı boyutu önermelerinin olumlu ifadelerden oluşması sebebiyle analiz aşamasında bu önermeler ters kodlanmıştır. Ölçek önermeleri 1-Hiçbir zaman, 2-Çok nadir, 3-Bazen, 4-Çoğu zaman ve 5-Her zaman olmak üzere beşli likert tipi olarak düzenlenmiştir. Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS programından yararlanılmıştır. Ölçek güvenilirliğinin belirlenmesinde tükenmişlik ölçeği ve üç alt boyutuna ait Cronbach’s Alpha değerleri hesaplanmıştır. Cronbach alfa değerlerinin güvenilirliği ile ilgili değerler;

$0 < R2 < 0.40$ güvenilir değil, $0.40 < R2 < 0.60$ düşük güvenilirlikte, $0.60 < R2 < 0.80$ oldukça güvenilir, $0.80 < R2 < 1.00$ ise yüksek güvenilirlikte olarak ifade edilmektedir (Yıldız ve Uzunsakal, 2018: 19). Araştırmada kullanılan ölçeğe ve alt boyutlarına ilişkin Cronbach’s Alpha Değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.



Tablo 1: Ölçek Cronbach's Alpha Değeri ve güvenilirlik düzeyi değerlendirmesi

Ölçek Bilgileri	Cronbach's Alpha Değeri	Güvenilirlik Düzeyi
Tükenmişlik Ölçeği	,718	Oldukça Güvenilir
Duygusal Tükenme	,865	Yüksek Güvenilirlikte
Duyarsızlaşma	,711	Oldukça Güvenilir
Kişisel Başarı	,697	Oldukça Güvenilir

Ölçek ortalamaları aşağıdaki puan aralıklarına göre değerlendirilmiştir (Çil, S. K. ve Gök, G., 2019: 61).

Puan Aralığı	Puan Değerlendirmesi
1,00-1,80	Çok Düşük
1,81-2,60	Düşük
2,61-3,40	Orta
3,41-4,20	Yüksek
4,21-5,00	Çok Yüksek

2.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma kapsamında katılım sağlayan hemşirelerden elde edilen verilerin görev yapılan sağlık kurumuna ve birimlere göre gruplandırılması sonucunda, gruplarda oluşan frekans değerlerinin Türkiye’de ilgili birimlerde görev yapan hemşireleri temsil etmesi bakımından yeterli sayıda olmadığı görülmüştür. Bu nedenle hemşirelerin görev yaptıkları birimlere göre tükenmişlik algısı düzeyleri Türkiye’deki tüm hemşirelere genellenemez. Bu durum araştırmanın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Diğer taraftan hemşirelerin görev yaptıkları sağlık kurumlarına göre gruplandırılmasında kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin oluşturduğu grup Türkiye’de kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşireleri temsil edecek yeterli sayıya sahipken özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerde ise yetersizdir. Bu bağlamda özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleriyle ilgili sonuçlarda genellenemez. Araştırmanın verileri 01 Şubat- 10 Mart 2019 tarihleri arasında toplanmıştır. Bu bağlamda araştırmanın diğer kısıtlılıklılığını araştırmanın gerçekleştirildiği zaman aralığı oluşturduğu söylenilebilir.

3. Bulgular

Çalışmanın bu bölümünde katılımcı hemşirelere yönelik demografik değişkenlerin frekans ve yüzdeler dağılımlarına yer verilmiştir. Ayrıca hemşirelerin görev yaptıkları sektör ve birimlere göre tükenmişlik algı düzeyleri ile ilgili analiz sonuçları yer almaktadır.



Tablo 2: Katılımcılara ait demografik değişkenlerin frekans ve yüzdelik dağılımları

Değişkenler	Gruplar	n	%
Yaş	20-30	304	56,6
	31-40	143	26,6
	41-50	77	14,3
	51 ve üstü	13	2,4
	Toplam	537	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Cinsiyet	Kadın	462	86,0
	Erkek	75	14,0
	Toplam	537	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Eğitim Düzeyi	Lise	64	11,9
	Ön Lisans	76	14,2
	Lisans	347	64,6
	Yüksek Lisans	50	9,3
	Toplam	537	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Deneyim Süresi	0-5 Yıl	256	47,7
	6-10 Yıl	94	17,5
	11-15 Yıl	57	10,6
	16-20 Yıl	52	9,7
	21 ve Üstü	78	14,5
	Toplam	537	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Görev Birimler Yapılan	Acil Servisler	97	18,1
	Cerrahi Servisler	70	13,0
	Dahiliye Servisi	132	24,6
	Yoğun Bakım Üniteleri	136	25,3
	Toplum Sağlığı Merkezleri	48	8,9
	Diğer	54	10,1
	Toplam	537	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Görev Yapılan Sağlık Kurumu	Kamu Sağlık Kurumları	424	79,0
	Özel Sağlık Kurumları	113	21,0
	Toplam	537	100,0

Tablo 2’de yer alan verilere göre araştırmaya katılan hemşirelerin yarısından fazlasını 20-30 yaş aralığında yer alan hemşireler oluşturmaktadır iken en az katılım sağlayan yaş grubunu 51 ve üstü yaş aralığında yer alan hemşireler oluşturmaktadır. Katılımcıların %86’sı ise kadındır. Eğitim düzeyi değişkenine bakıldığında ise büyük çoğunluğu lisans düzeyinde eğitim almış olan hemşirelerin



oluşturduğu görülmektedir. Deneyim süresi değişkenini oluşturan gruplardan en fazla orana sahip olan grubun 0-5 yıl arasında deneyime sahip olan hemşirelerin oluşturduğu anlaşılmaktadır.

Araştırmaya katılım sağlayan hemşireler görev yaptığı birime göre gruplandırıldığında ise en fazla katılımı yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşirelerin en az katılımı ise toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerin oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca araştırmaya kamu sağlık kurumlarında görev yapan 424 hemşire katılım sağlamışken özel sağlık kurumlarından ise 113 hemşire katılım sağlamıştır.

Tablo 3: Görev yapılan birime göre hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri

Görev Yapılan Birim	Ortalama	n	%	Standart Sapma
Acil Servisler	3,0220	97	18,1%	,52842
Cerrahi Servisler	2,9390	70	13,0%	,52085
Dahiliye Servisi	2,9125	132	24,6%	,49439
Yoğun Bakım Üniteleri	2,9281	136	25,3%	,56750
Toplum Sağlığı Merkezleri	2,8655	48	8,9%	,57998
Diğer	2,8013	54	10,1%	,64169
Toplam	2,9243	537	100,0%	,54738

Araştırmaya katılan hemşirelerin görev yaptıkları birimlere göre tükenmişlik algı düzeyleri incelendiğinde acil servislerde görev yapan hemşirelerin diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha fazla tükenmişlik algısına sahip oldukları belirlenmiştir. Acil servislerde görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeylerinden sonra ise sırasıyla cerrahi servislerde görev yapan hemşireler, yoğun bakım servislerinde görev yapan hemşireler ve dahiliye servisinde görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algı düzeylerinin yer aldığı görülmektedir. Toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerin ise diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde tükenmişlik algısına sahip oldukları anlaşılmaktadır. Diğer taraftan hemşirelerin görev yaptıkları birimler bazında genel tükenmişlik algısı düzeyleri orta düzeyde tespit edilmiştir.

Tablo 4: Görev yapılan sağlık kurumuna göre hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri

Görev Yapılan Sağlık Kurumu	Ortalama	n	%	Standart Sapma
Kamu Sağlık Kurumları	2,9473	424	79,0	,54276
Özel Sağlık Kurumları	2,8383	113	21,0	,55845
Toplam	2,9243	537	100,0	,54738

Kamu ve özel sağlık kurumlarında görev yapmakta olan katılımcı hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri incelendiğinde kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algısının özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha fazla tükenmişlik yaşadığı söylenilebilir. Bununla birlikte gerek kamu sağlık kurumlarından gerekse özel sağlık kurumlarından araştırmaya katılım sağlayan hemşirelerin orta düzeyde tükenmişlik algısına sahip oldukları anlaşılmaktadır.



Tablo 5: Görev yapılan birime göre hemşirelerin duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı algı düzeyleri

Görev Yapılan Birim	n	%	Duygusal Tükenme		Duyarsızlaşma		Kişisel Başarı	
			Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Acil Servisler	97	18,1	3,4701	,69988	2,7876	,82402	2,5193	,52488
Cerrahi Servisler	70	13,0	3,3971	,66179	2,5257	,68285	2,5089	,53260
Dahiliye Servisi	132	24,6	3,3667	,72519	2,5121	,76218	2,4905	,46300
Yoğun Bakım Üniteleri	136	25,3	3,3956	,67691	2,5059	,77170	2,5055	,63005
TSM	48	8,9	3,2708	,78658	2,4458	,82641	2,5078	,53743
Diğer	54	10,1	3,2519	,80675	2,5074	,92325	2,3356	,55945
Toplam	537	100	3,3765	,71483	2,5557	,79375	2,4879	,54516

Araştırma kapsamında hemşirelerin görev yaptıkları birime göre duygusal tükenmişlik düzeyleri incelendiğinde; acil servislerde görev yapan hemşirelerin duygusal tükenmişlik düzeyinin yüksek olduğu diğer birimlerde görev yapan hemşirelerin ise orta düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda acil servislerde görev yapan hemşirelerin diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha yüksek düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu söylenilebilir. Diğer taraftan toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerin ise diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu belirlenmiştir.

Katılımcı hemşirelerin duyarsızlaşma düzeylerinde de benzer bir durum olduğu anlaşılmaktadır. Acil servislerde görev yapan hemşirelerin duyarsızlaşma algısı düzeyleri diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha yüksek bulunmuştur. Acil servislerde görev yapan hemşirelerin dışında kalan diğer birimlerde görev yapan hemşirelerin düşük düzeyde duyarsızlaşma algısına sahip olduğu görülmektedir. En düşük duyarsızlaşma düzeyinin ise toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerde olduğu tespit edilmiştir. Kişisel başarı alt boyutuna bakıldığında ise dahiliye servisinde görev yapmakta olan hemşirelerin kişisel başarı algısının diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. En yüksek kişisel başarı algısına sahip hemşireleri ise yine acil servislerde görev yapan hemşireler oluşturmaktadır. Bunu cerrahi servislerde görev yapan hemşireler, toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşireler ve yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşirelerin takip ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Katılımcı hemşirelerin genel tükenmişlik algısını oluşturan duygusal tükenme algısı, duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısına ait ortalama değerleri incelendiğinde ise hemşirelerin en fazla duygusal tükenme yaşadıkları ve kişisel başarı algılarının da düşük düzeyde olduğu söylenilebilir.

Tablo 6: Görev yapılan sağlık kurumuna göre hemşirelerin duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı algı düzeyleri

Görev Yapılan Sağlık Kurumları	n	%	Duygusal Tükenme		Duyarsızlaşma		Kişisel Başarı	
			Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Kamu Sağlık Kurumları	424	79,0	3,3981	,71766	2,5741	,77110	2,5171	,52929
Özel Sağlık Kurumları	113	21,0	3,2956	,70132	2,4867	,87378	2,3783	,59068
Toplam	537	100,0	3,3765	,71483	2,5557	,79375	2,4879	,54516

Tablo 6'da yer alan bulgulara göre kamu ve özel sağlık kurumlarından araştırmaya katılım sağlayan hemşirelerin duygusal tükenme algısı orta düzeyde iken duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısı düşük düzeydedir. Görev yapılan sağlık kurumları değişkenine göre katılımcı hemşirelerin tükenmişlik alt boyutları incelendiğinde ise en fazla duygusal tükenme algısına sahip oldukları söylenilebilir. Duygusal tükenme algısını duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısı düzeyleri takip etmektedir. Ayrıca kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha yüksek düzeyde duygusal tükenme ve duyarsızlaşma algısına sahip olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde kişisel başarı algısının da kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerde daha yüksek düzeydedir.



4. Sonuç ve Tartışma

Tükenmişlik sendromu, kişilerle sık sık ve yoğun temas gerektiren görevlerde çalışan personelde ortaya çıkan bir sendromdur (Friganovic, A., Selic, P., Ilic, B. ve Sedici, B., 2019: 21). Bu bağlamda özellikle sağlık kurumlarında görev yapan personel tükenmişlik sendromu açısından risk altındadır. Çünkü sağlık kurumlarının büyük çoğunluğu yoğun stres altında hasta ve hasta yakınları ile sürekli temas kurulan organizasyonlar arasındadır. Sürekli yaşanan strese ek olarak özellikle hastanelerde hizmet sunan sağlık çalışanları yoğunlukla zaman baskısı altında kritik kararlar almak durumundadırlar. Hatta bazen hayati tehlikesi bulunan, duygusal olarak çöküntü yaşayan hasta ve hasta yakınlarına yardımcı olurlar (Montgomery, A., Spănu, F., Băban, A. ve Panagopoulou, E., 2015: 71). Bazen ise yapılan tüm müdahalelere rağmen hastaların hayatlarının kaybyla yüzleşirler (Zhang, X., Huang, D., Guan, P., 2014: 1).

Hemşireler sağlık çalışanları arasında en büyük grubu oluşturmaktadır. Ayrıca diğer sağlık çalışanlarına göre hasta ve hasta yakınları ile daha fazla etkileşime girmektedir. Bununla birlikte hemşireler hasta ve hasta yakınlarından gelen duygusal taleplere de en fazla maruz kalan kişilerdir (Ugwu, L. I., Enwereuzo, I. K., Fimber, U. S. ve Ugwu, D. I., 2017: 106). Bu bağlamda hastanelerde görev yapan hemşirelerin endişe, kaygı ve depresyona neden olan koşullara doğrudan maruziyetinin olduğu ve hemşirelik mesleğinin stresli bir meslek olduğu açıkça ifade edilebilir (Zhang, X., Huang, D., Guan, P., 2014: 1). Strese bu kadar uzun süre maruz kalmanın sonucu olarak hemşirelerin tükenmişlik yaşamları kaçınılmaz olarak görülmektedir (Ugwu, L. I., Enwereuzo, I. K., Fimber, U. S. ve Ugwu, D. I., 2017: 106). Bu çalışma ile de hemşirelerin görev yaptıkları sağlık kurumlarına ve birimlere göre tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda gerçekleştirilen analizler sonucunda araştırmaya katılan hemşirelerin görev yaptıkları birimlere göre tükenmişlik algı düzeyleri incelendiğinde acil servisler, cerrahi servisler, yoğun bakım üniteleri ve dahiliye servislerinde görev yapan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin birbirine yakın değerler aldığı görülmektedir. Bununla birlikte acil servislerde görev yapan hemşirelerin diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre çok küçük bir değer farkıyla da olsa daha fazla tükenmişlik algısına sahip oldukları belirlenmiştir. Görev yapılan birimler kendi içinde değerlendirildiğinde acil servislerde görev yapan hemşirelerin tükenmişlik düzeyini sırasıyla cerrahi servislerde görev yapan hemşireler, yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşireler ve dahiliye servisinde görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyleri takip etmektedir. Toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerin ise diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde tükenmişlik algısına sahip oldukları tespit edilmiştir. Diğer taraftan araştırmaya katılım sağlayan hemşirelerin görev yaptıkları birimler bazında genel tükenmişlik algısı düzeyleri orta düzeyde saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Kavlu ve Pınar (2009: 1549) tarafından gerçekleştirilen çalışmada acil servislerde görev yapan hemşirelerin yarısının tükenmişlik yaşadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte hemşirelerin tükenmişlik düzeyi orta düzeyde bulunmuştur. Keleşçi ve Akyolcu (2011: 64)'nın acil servislerde çalışan hemşireler üzerinde gerçekleştirmiş olduğu çalışmada hemşirelerin duygusal tükenmişlik düzeyi ve duyarsızlaşma düzeyi orta; kişisel başarı düzeyi ise düşük tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ise acil servislerde görev yapan hemşirelerin, yoğunlukla yaşam riski olan, yoğun tedavi ve bakım gerektiren hastalarla ilgilenmek durumunda olmaları, yoğun iş yükü, zaman baskısı ve bu nedenlerle stresli bir ortamda çalışmalarının bir sonucu olarak açıklanmıştır. Acil servislerin hasta yoğunluğu hastanelerin diğer birimlerine göre daha fazladır. Ayrıca fiziksel koşullarının yetersiz olması, bakım verilen hastaların durumunun ciddi olması ve acil müdahale gerektirmesi gibi birçok faktöre bağlı olarak stresin en fazla yaşandığı birim olma özelliği göstermektedir. Buna bağlı olarak da acil servislerin hastanelerin diğer birimlerine göre en fazla tükenmişlik yaşanan birim olduğu söylenebilir (Kalemoğlu, M. ve Keskin, Ö., 2008: 215, 216).

Kaya ve arkadaşlarının (2010: 409, 410) yoğun bakım, dâhili, cerrahi, yönetim ve diğer birimlerde görev yapan hemşirelere yönelik olarak gerçekleştirdikleri çalışmada birimler arasında hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiş olup gruplar arası değerlendirmede yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin diğer birimlerde çalışan hemşirelere göre daha fazla tükenmişlik yaşadıkları tespit edilmiştir. Basım ve Şeşen (2006: 18)'in, Erdağı ve Özer (2015: 104)'in yapmış oldukları çalışmalarda da görev yapılan klinik değişkenlerinin hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark meydana getirmediği belirlenmiştir. Zhang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada da (2014: 2) yoğun bakım hemşirelerinin tükenmişlik düzeyleri yüksek bulunmuştur ve yoğun bakım hemşirelerinin tükenmişlik algısının yüksek olması, hastaların yaşam kalitesinin artırılması için daha fazla çaba sarf edilmesi, gün boyu süren izleme ekipmanlarından kaynaklanan gürültü, ışık ve radyasyona maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir (Zhang, X., Huang, D., Guan, P., 2014: 2). Benzer şekilde Li, L., Ruan, H., ve Yuan, W. J. (2015: 49) tarafından Çin'de yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyiyle ilgili yapılan çalışmada da hemşirelerin yüksek düzeyde tükenmişlik yaşadığı bulunmuştur. Bu çalışmada ise hemşirelerin yaşadığı tükenmişlik, süpervizör desteği, iş arkadaşı desteği, çalışma sonrası izinler ve işin gerekleri gibi faktörlere bağlı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Teixeira ve arkadaşları tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen araştırmada ise yoğun bakım ünitesinde tükenmişlik riskini arttıran faktör olarak yüksek düzeyde işle ilgili yaşanan stres gerekçe olarak gösterilmiştir.

Araştırma kapsamında hemşirelerin duygusal tükenme algısı orta düzeyde iken duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısı düşük düzeyde tespit edilmiştir. Araştırmaya katılım sağlayan hemşirelerin görev yaptıkları birimlere göre tükenmişlik alt boyutları incelendiğinde; acil servislerde görev yapan hemşirelerin duygusal tükenmişlik düzeyinin yüksek olduğu diğer birimlerde görev yapan hemşirelerin ise orta düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda acil servislerde görev yapan hemşirelerin diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha yüksek düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu söylenilebilir. Diğer taraftan toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşirelerin ise diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde duygusal tükenmişlik algısına sahip olduğu belirlenmiştir. Metin ve Özer (2007: 61)'in yapmış oldukları çalışmada hemşirelerin görev yaptıkları birime göre tükenmişlik düzeyleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre dahili, cerrahi, yoğun bakım-acil ve poliklinik birimleri arasında en fazla duygusal tükenme yaşanan birim yoğun bakım-acil birimi olarak bulunmuştur.

Katılımcı hemşirelerin duyarsızlaşma düzeylerinde de benzer bir durum olduğu anlaşılmaktadır. Acil servislerde görev yapan hemşirelerin duyarsızlaşma algısı düzeyleri diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha yüksek iken toplum sağlığı



merkezlerinde görev yapan hemşirelerin ise daha düşük düzeyde duyarsızlaşma algısına sahip olduğu görülmektedir. Acil servislerde görev yapan hemşirelerde duyarsızlaşma düzeyinin diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre yüksek olmasında iş yükünün fazla olması, acil ve durumu kritik hastalara hizmet verilmesi, dinlenme molalarının yetersiz olması, acil servislerin fiziki yapısının yetersizliği ve bu gibi nedenlere bağlı olarak görülen tükenmişlik düzeyinin yüksek olmasına bir tepki olarak geliştirildiği söylenilebilir. Kişisel başarı alt boyutuna bakıldığında ise dahiliye servisinde görev yapmakta olan hemşirelerin kişisel başarı algısının diğer birimlerde görev yapan hemşirelere göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. En yüksek kişisel başarı algısına sahip hemşireleri ise yine acil servislerde görev yapan hemşireler oluşturmaktadır. Bunu cerrahi servislerde görev yapan hemşireler, toplum sağlığı merkezlerinde görev yapan hemşireler ve yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşirelerin takip ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Acil servislerde görev yapan hemşirelerin kısa sürede tedaviye başlanması gereken hasta gruplarına hizmet vermeleri ve bu müdahaleye hastaların hızlı bir şekilde cevap vermelerine bağlı olarak kişisel başarı düzeyinin yüksek çıktığı düşünülebilir. Ayrıca acil müdahalelerin çoğunda kişinin kendisinin hızlı bir şekilde karar alarak uygulamaya geçmeleri gerekebilmektedir. Bu durum kişinin özerk hareket etmesine katkı sağlaması nedeniyle de kişisel başarı algısının artmasına etki ettiği şeklinde değerlendirilebilir. Diğer taraftan yoğun bakım ünitelerinde hastalar uzun süre makinalara bağlı olarak ve bakıma muhtaç bir şekilde hayatlarını devam ettirmek durumundadırlar. Hastaların uzun süreli ve yoğun bir şekilde bakım verilmesine rağmen iyileşme oranlarının az olması yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşirelerin kişisel başarı algılarının düşük olmasında etkili olmuş olabilir.

Katılımcı hemşirelerin genel tükenmişlik algısını oluşturan duygusal tükenme algısı, duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısına ait ortalama değerleri incelendiğinde ise hemşirelerin en fazla duygusal tükenme yaşadıkları, duyarsızlaşma ve kişisel başarı algılarının da düşük düzeyde olduğu anlaşılmaktadır. Jenkins ve Elliott (2004: 628) tarafından yapılan çalışmada örnekleme oluşturan hemşire ve hemşire yardımcılarının tükenmişlik düzeylerinin yüksek olduğu, en fazla duygusal tükenme yaşadıkları, duyarsızlaşma düzeylerinin düşük olduğu ve kişisel başarı düzeylerinin de yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada hemşirelerin duygusal tükenme yaşamaları üzerinde en fazla etkisi olan faktörün iş yükü olduğu belirlenmiştir. İş yükü düzeyinin ise kişisel başarı algısını etkilemediği bulunmuştur. Ahmadi, Azizkhani ve Basravi (2014: 2) tarafından gerçekleştirilen çalışmada farklı klinik ortamlardaki hemşirelerin tükenmişlik sonuçlarını karşılaştırmıştır; acil servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin, ortopedi ve diyaliz servislerinde çalışan hemşirelerden anlamlı derecede daha fazla mesleki tükenmişlik yaşadıkları belirlenmiştir. Acil serviste çalışan hemşirelerin mesleki tükenmişlik ortalamaları ile yoğun bakım üniteleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hamdan ve Hamra, A. A. (2017: 4) tarafından Filistin'deki hastanelerde görev yapan hekimler, hemşireler ve idari personele yönelik gerçekleştirilen çalışmada, katılımcıların tükenmişlik düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca katılımcıların en fazla duygusal tükenme yaşadıkları tespit edilmiştir. Tükenmişliğin temel bileşenlerinden olan kişisel başarı düzeyinin ise diğer iki bileşene göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında da benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Bkz. Arora, M., Asha, S., Chinnappa, J., ve Diwan, A. D. 2013: 492; Can, R. ve Hisar, K. M., 2019: 4). Montgomery ve arkadaşları (2015: 75) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da hastaların duygusal talepleri ile hemşirelerin duygusal tükenmişlikleri arasında yüksek düzeyde ilişki bulunmuştur. Kaya ve arkadaşlarının 2007 yılında birinci basamakta çalışan sağlık personeline yönelik gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise araştırmaya katılım sağlayan sağlık personelinin tükenmişlik ölçeği alt boyutları puanlarının duygusal tükenme, kişisel başarı ve duyarsızlaşma şeklinde büyükten küçüğe doğru sıralandığı görülmektedir (s.358). Bu sonuçlar doğrultusunda özellikle hastanelerde çalışan hemşirelerin çalıştıkları birimlerle tükenmişlikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri ya orta düzeydedir ya da yüksektir. Bu nedenle hastanelerde çalışan hemşirelerin çalıştıkları birimler ayırt edilmeksizin duygusal destek sağlanması önem arz etmektedir.

Araştırma kapsamında hemşirelerin görev yaptıkları sağlık kurumlarına göre tükenmişlik algısı değerlendirildiğinde kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algısının özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hem kamu hem de özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin orta düzeyde tükenmişlik algısına sahip olduğu belirlenmiştir. Sağlık kurumları açısından kamu ve özel sağlık kurumlarında görev yapan katılımcı hemşirelerin en fazla duygusal tükenme algısına sahip oldukları söylenilebilir. Duygusal tükenme algısını duyarsızlaşma algısı ve kişisel başarı algısı düzeyleri takip etmektedir. Ayrıca kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerin özel sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelere göre daha yüksek düzeyde duygusal tükenme ve duyarsızlaşma algısına sahip olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde kişisel başarı algısının da kamu sağlık kurumlarında görev yapan hemşirelerde daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Kamuda görev yapan hemşirelerin tükenmişlik algısının özeld görev yapan hemşirelere göre daha yüksek bulunmasında kamu sağlık kurumlarının hasta yoğunluğunun daha fazla olması etkili olmuş olabilir. Diğer taraftan özel sağlık kurumlarında çalışan personelin işle ilgili memnuniyetsizlik yaşamaları durumunda işten ayrılması kamuda çalışanlara göre daha kolaydır. Çünkü kamuda çalışanların kamu kurumlarının iş garantisi bulduğuna yönelik inançları nedeniyle işlerinden ayrılmama eğiliminde oldukları söylenebilir.

Tüm dünyada nitelikli hemşire eksikliği, sağlık hizmetleri alanındaki önemli zorluklardan biridir. Sağlık sektöründeki nitelikli hemşire yetersizliği çok boyutlu bir olgudur ve düşük iş tatmini, yönetsel destek eksikliği, zayıf kariyer fırsatları gibi faktörlerinde etki ettiği tükenmişlik sendromu işten ayrılma üzerinde ciddi bir risk faktörü olarak gösterilir (Zhang, X, Huang, D, Guan P., 2014: 1). Bu nedenle nitelikli hemşirelerin iş hayatına devam etmelerinin sağlanması açısından tükenmişlik düzeyini etkileyen faktörlerin tespit edilmesi ve bunlara çözüm üretilmesi son derece önemlidir. Hemşirelerin tükenmişlik düzeyini nelerin azaltacağı belirlenmelidir ve bu tespitler doğrultusunda iyileştirmeler yapılmalıdır. Ayrıca yapılan çalışmalardan hemşirelerin en fazla duygusal tükenme yaşadıkları anlaşılmaktadır. Bu nedenle hemşirelere duygusal destek sağlanması son derece önemlidir. Bu bağlamda sosyal aktiviteler düzenlemek faydalı olabilir. Hemşirelerin stresli bir ortamda çalışıyor olmaları ve iş yükü düzeylerinin yüksek olması da tükenmişlik riski açısından diğer bir problemdir. Bu nedenle hemşirelere stresle baş etme yöntemlerini geliştirebilmeleri için eğitimler verilebilir. Sağlık kurumlarında insan gücü planlaması ve norm kadro çalışmalarını gereği gibi yapılarak yeterli hemşire istihdamının yapılması, hemşirelerin iş yükünün hafifletilmesi açısından önemli olduğu kadar tükenmişliğe etki eden diğer etkenleri de ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir.



5. Kaynakça

- Ahmadi, O., Azizkhani, R. & Basravi, M. (2014). Correlation between workplace and occupational burnout syndrome in nurses. *Adv Biomed Res*, 3, 44.
- Alessandri, G., Perinelli, E., Longis, E. D., Schaufeli, W. B., Theodorou, A., Borgogni, L., Caprara, G. V. & Cinque, L. (2018). Job burnout: The contribution of emotional stability and emotional self-efficacy beliefs. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 91, 823–851.
- Arora, M., Asha, S., Chinnappa, J. & Diwan, A. D. (2013). Review article: Burnout in emergency medicine physicians. *Emergency Medicine Australasia*, 25(6), 491–495.
- Basım, H. N. & Şeşen, H. (2006). Mesleki tükenmişlikte bazı demografik değişkenlerin etkisi: Kamu’da bir uygulama. *Ege Akademik Bakış*, 6, 15-23.
- Berg, G. M., Harsbarger, J. L., Ahlers-Schmidt, C. R. & Lippold, D. (2016). Exposing compassion fatigue and burnout syndrome in a trauma team: A qualitative study. *Journal of Trauma Nursing*, 23, 3-10.
- Can, R. & Hisar, K. M. (2019). Hemşirelerin profesyonellik davranışları ve tükenmişlik düzeyleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 6(1), 1-9.
- Çil, S. K. & Gök, G. (2019). Kurumsal sosyal sorumluluk. Ankara: İKSAD Publishing House.
- Constable C. J. F. & Russell D. W. (1986). The effect of social support and the work environment upon burnout among nurses. *Journal of Human Stress*, 12(1), 20-26.
- Eastburg, M. C., Williamson, M., Gorsuch, R. & Ridley, C. (1994). Social support, personality, and burnout in nurses. *Journal of Applied Social Psychology*, 24(14), 1233–1250.
- Erdağı, S. & Özer, N. (2015). Cerrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin çalışma ortamlarının, hasta güvenliği kültürü algılarının ve tükenmişlik durumlarının incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(2), 94-106.
- Freudenberger, H. J. (1974). Staff burn-out. *Journal of Social Issues*, 30(1), 159–165.
- Friganovic, A., Selic, P., Ilic, B. & Sedic, B. (2019). Stress and burnout syndrome and their associations with coping and job satisfaction in critical care nurses: a literature review. *Psychiatria Danubina*, 31(1), 21-31.
- Halbesleben, J. R. B. & Buckley, M. R. (2004). Burnout in organizational life. *Journal of Management*, 30(6), 859–879.
- Hamdan, M. & Hamra, A. A. (2017). Burnout among workers in emergency departments in Palestinian hospitals: prevalence and associated factors. *BMC Health Services Research*, 17(1), 1-7.
- Jackson, S. E. & Maslach, C. (1982). After-effects of job-related stress: Families as victims. *Journal of Occupational Behavior*, 3, 63–77.
- Jenkins, R. & Elliott, P. (2004). Stressors, burnout and social support: nurses in acute mental health settings. *Journal of Advanced Nursing*, 48(6), 622–631.
- Kalemoğlu, M. & Keskin, Ö. (2008). Stress and burnout among emergency departments workers. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 8(4), 215-219.
- Kaya, M., Üner, S., Karanfil, E., Uluyol, R., Yüksel, F. & Yüksel, M. (2007). Birinci basamak sağlık çalışanlarının tükenmişlik durumları. *TSK Korumucu Hekimlik Bülteni*, 6 (5), 357-364.
- Kaya, N., Kaya, H., Ayık, S. E. & Uygur, E. (2010). Bir devlet hastanesinde çalışan hemşirelerde tükenmişlik. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 7(1), 401-419.
- Kavlu, İ. & Pınar, R. (2009). Acil servislerde çalışan hemşirelerin tükenmişlik ve iş doyumlarının yaşam kalitesine etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(6), 1543-1555.
- Kebapçı, A. & Akyolcu, N. (2011). Acil birimlerde çalışan hemşirelerde çalışma ortamının tükenmişlik düzeylerine etkisi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 11(2), 59-67.
- Lee, H.-F., Yen, M., Fetzer, S. & Chien, T. W. (2014). Predictors of burnout among nurses in Taiwan. *Community Mental Health Journal*, 51(6), 733-737.
- Li, L., Ruan, H. & Yuan, W. J. (2015). The relationship between social support and burnout among ICU nurses in Shanghai: A cross-sectional study. *Chinese Nursing Research*, 2(2), 45-50.
- Maslach, C. & Jackson, S. E. (1981). The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behavior*, 2(2), 99-113.
- Maslach, C., Schaufeli, W. B. & Leiter, M. P. (2001). Job burnout. *Annual Review of Psychology*, 52(1), 397-422.
- Maslach, C. & Leiter, M. P. (2016). Burnout. stress: Concepts, cognition, emotion, and behavior, 351-357.



- Metin, Ö. & Özer, F. G. (2010). Hemşirelerin tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10 (1), 58-66.
- Montgomery, A., Spânu, F., Băban, A. & Panagopoulou, E. (2015). Job demands, burnout, and engagement among nurses: A multi-level analysis of ORCAB data investigating the moderating effect of teamwork. *Burnout Research*, 2(2-3), 71-79.
- Piedmont, R. L. (1993). A longitudinal analysis of burnout in the health care setting: The role of personal dispositions. *Journal of Personality Assessment*, 61(3), 457-473.
- Tay, W. Y., Earnest, A., Tan, S. Y. & Ng, M. J. M. (2014). Prevalence of burnout among nurses in a community hospital in Singapore: A cross-sectional study. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 23(2), 93-99.
- Teixeira, C., Ribeiro, O., Fonseca, A. M. & Carvalho, A. S. (2013). Burnout in intensive care units - a consideration of the possible prevalence and frequency of new risk factors: a descriptive correlational multicentre study. *BMC Anesthesiology*, 13(1).
- Ugwu, L. I., Enwereuzo, I. K., Fimber, U. S. & Ugwu, D. I. (2017). Nurses' burnout and counterproductive work behavior in a Nigerian sample: The moderating role of emotional intelligence. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 7, 106-113.
- Yıldız, D. & Uzunsakal, E. (2018). Alan araştırmalarında güvenilirlik testlerinin karşılaştırılması ve tarımsal veriler üzerine bir uygulama. *Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi*, 1, 14-28.
- Zhang X., Huang, D. & Guan, P. (2014). Job burnout among critical care nurses from 14 adult intensive care units in North-Eastern China: a cross-sectional survey. *BMJ Open*, 4(6), e004813-e004813.



HEMŞİRELERİN DUYGUSAL EMEK DAVRANIŞININ TÜKENMİŞLİK ALGISINA ETKİSİ

Zekai Öztürk^{1*}, Gülhan Gök²

¹ Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi / Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, Türkiye

z.ozturk@hbv.edu.tr

² Amasya Üniversite, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü / İlk ve Acil Yardım Programı, Amasya, Türkiye

gulhan.gok@amasya.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Özet

Duygusal emek davranışı, çalışanlardan müşterilere karşı kendi duygularını yansıtmaksızın onları memnun edecek şekilde sergilemeleri beklenen davranışları ifade etmektedir. İş verenler verdikleri ücretin karşılığında müşteri memnuniyetinin sağlanması için tüm sektörlerde çalışanların güler yüzlü ve neşeli olmalarını beklemektedir. Özellikle sağlık sektöründe hastaların temel bakım gereksinimlerini karşılayan ve hastalarla en fazla iletişim halinde olan hemşirelerin, hastaların ve hasta yakınlarının duygusal durumlarını anlayarak onları anladıklarını gösteren davranışları sergilemeleri arzu edilmektedir. Sergilenen bu duygusal emek davranışları ise düşük iş tatmini, iş stresi, tükenmişlik, depresyon ve kendi kendine yabancılaşma gibi olumsuz psikolojik sonuçların bir kaynağı olarak görülmektedir. Bu bağlamda bu çalışma ile hemşirelerin göstermiş olduğu duygusal emek davranışının tükenmişlik algıları üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Araştırmaya Türkiye genelinden 594 hemşire katılım sağlamıştır. Araştırmada anket yöntemi kullanılmış olup gönüllülük esas alınmıştır. Katılımcılara ait demografik değişkenlerle ilgili frekans ve yüzdeler dağılımlara yer verilmiştir. Hemşirelerin tükenmişlik algısı ve duygusal emek davranışı düzeyini belirlemek amacıyla ortalama değerleri hesaplanmış olup tükenmişlik algısı düzeyi ile duygusal emek davranışı düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyine olan etkisini tespit etmek için ise regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyleri ve duygusal emek davranışı düzeyleri orta düzeyde bulunmuştur. Hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyi ile duygusal emek davranışı arasındaki pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyine etkisini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyinin %10'luk bir kısmını açıkladığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Duygusal Emek Davranışı, Tükenmişlik Sendromu, Hemşire.

1. Giriş

Duygusal emek (DE) tüm hizmet meslekleriyle ilgilidir ve genel olarak hizmet sektöründe insanlara karşı dostça, sıcak, samimi ve güler yüzlü davranmak çalışanların sunduğu hizmet için bir katma değer yaratmaktadır (Chu ve Murrmann, 2006: 1182; Shani ve ark., 2014: 150). Çoğu yönetici çalışanların güler yüzlülüğünün ve neşesinin müşteri memnuniyeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna; müşteri bağlılığını ve sadakatini artırdığına inanmaktadır (Chu ve Murrmann, 2006: 1182; Chi ve Chen, 2019: 278). Müşteri ile etkileşim sırasında çalışanların kişisel duygularına bakılmaksızın gülümsemeleri ve neşeli olmaları beklenir. Çalışanlar genellikle gülümseme, neşeli görünme gibi olumlu tutumları yüz ifadeleri, beden dili veya ses tonu aracılığıyla sunarlar (Chu, Baker ve Murrmann, 2012: 906).

Her ne kadar duygusal emek kavramı başlangıçta hizmet çalışanları için kavramsallaştırılmış olsa da hizmet sektörü içindeki ya da dışındaki işlerin çoğunda, çalışanların kendi duygularını göstermelerini kısıtlayan ya da yönlendiren belirli duygusal gösterim kuralları vardır. Bu kurallar çalışanlara iş protokolü veya eğitim materyalleri aracılığıyla açıkça iletilebilir. İşlerin çoğunda, resmi kurallar veya gayri resmi normlar olsun, çalışanların olumsuz olaylardan doğabilecek istenmeyen duyguları bastırmasını gerektiren kurallar vardır (Carlson, Ferguson, Hunter ve Whitten, 2012: 852).

Hochschild (1983)'in çalışmasında sosyal hayatı anlamak için duygunun önemi başarılı bir şekilde tanımlanmakla kalmaz, aynı zamanda sosyal hayatın düzenlenmesi için duygunun nasıl biçimlendirilebileceği, hatta yaratıldığı (teşvik ederek ve tüketerek) gösterilir. Literatürde, duygusal emeğin çalışanların refahı üzerindeki olası sonuçlarına özel bir dikkat çekilmiştir. Yapılan çalışmalarda duygusal emek çoğunlukla düşük iş tatmini, iş stresi, duygusal tükenme, depresyon ve kendi kendine yabancılaşma gibi olumsuz psikolojik sonuçların bir kaynağı olarak görülmektedir (Shani ve ark., 2014: 151). Benzer şekilde tükenmişlik sendromunun önemli bir yönünü duygusal yorgunluk hissini artırması oluşturmaktadır. Duygusal kaynakları tükendiğinden, çalışanlar artık kendilerini psikolojik olarak işlerine veremeyeceklerini düşünür. Diğer bir olumsuz yönü müşterileri hakkında olumsuz, alaycı tutum ve duyguların geliştirilmesidir. Müşterilere bu tür olumsuz tepkiler duygusal tükenme yaşanmasıyla bağlantılı olabilir, yani tükenmişliğin bu iki yönü birbiriyle biraz ilişkili görünmektedir. Hatta tükenmişlik sendromunda başkalarının insanlık dışı algılanması yani insanın bir nesne gibi değerlendirilmesi, çalışanların müşterilerinin başına gelen olumsuz durumları hak ettiği şeklinde düşünmelerine yol açabilir. Müşterilere yönelik bu olumsuz algıların hizmet sektöründe çalışan kişiler arasındaki yaygınlığı yapılan çalışmalarla belgelenmiştir. Tükenmişlik sendromunun üçüncü yönü ise çalışanların müşterilerine verdikleri hizmete yönelik



kendini olumsuz olarak değerlendirme ve yetersiz görme eğilimidir. Çalışanlar verdikleri hizmetin yetersiz olduğuna yönelik algılarından dolayı mutsuzdurlar ve işlerinde gösterdikleri performanstan ve başarı düzeylerinden memnun değildirlir (Maslach ve Jackson, 1981: 99).

Yeterli destek ve kaynaklar olmadan hemşirelerden hizmet sunumu sırasında hasta ve hasta yakınlarını memnun etmelerine yönelik beklentiler ve duygusal emek davranışlarıyla ilgili çabalar hemşirelerin refah ve iş performanslarını zaman içinde önemli derecede olumsuz etkileyerek potansiyel olarak stres ve tükenmişliğin yüksek seviyelerine yol açabilir (Delgado ve ark., 2017: 72). Duygusal emek davranışının azalan iş yaşam kalitesi, personel devir oranında artış, iş tatmininde azalma ve tükenmişliğin artması gibi olumsuz sonuçlar doğurduğu yapılan araştırmalar sonucunda bulunmuştur (Carlson ve ark., 2012: 850; Lee ve Ji, 2018: 56). Hemşireler sergilemiş olduğu duygusal emek, hastalarla özenli bir ilişki sürdürmede son derece etkilidir. Bununla birlikte, duygularını bastırmaları ve kötü çalışma koşullarına dayanmaları gereken klinik ortamda çalışan hemşireler ciddi stres, iş memnuniyetsizliği ve tükenmişlik yaşama eğilimindedir, bu durum hemşirelik kalitesinde düşüşe de yol açabilir (Lee ve Ji, 2018: 56).

Theodosius (2008)'a göre Hochschild'ın duyguların yönetimiyle ilgili kriterleri hemşireler için de geçerlidir. Örneğin tüm hemşirelik hizmetleri hastaların bilinçsiz olduğu durumlar haricinde, yüz yüze ve karşılıklı etkileşimi içerir. Bilinçsiz hastalara bakım yaparken bile bu hastaların başkalarının varlığının farkında olabileceği ve kendilerine söylenenleri duyabilecekleri varsayılmaktadır. Hemşirelerin sunmuş olduğu hizmetler ayrıca hastalarının ve hasta yakınlarının duygularını göz önünde bulundurmalarını, güvenliğinin ve rahatlığının sağlanmasını, saygınlıklarının her zaman önemsenmesini ve korunmasını gerektirir. Bu bağlamda hemşirelerden, kendi duyguları her ne olursa olsun bunu maskeleyerek hasta ve hasta yakınlarına karşı her zaman güler yüzlü, sıcak ve samimi olmaları beklenilir. Aynı zamanda hasta ve hasta yakınları kendilerinin kederli veya üzüntülü olduklarında da hemşirelerin empati kurmalarını acılarını, üzüntülerini anlamalarını hatta bazen kendileri ile üzülmelerini beklerler. Fakat çoğu zaman bu beklentileri karşılanmaz. Bunun birçok sebebi olabilir. Bu sebeplerden birinin de tükenmişlik sendromu olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte duygusal emek davranışlarının hemşirelerin özel bir performans göstermesiyle ilgili olması nedeniyle hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyini de arttırdığı söylenebilir. Her ne sebeple olursa olsun hemşirelerin yaşadığı tükenmişlik hasta bakım kalitesinde azalmayla birlikte hemşirelerin fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklar yaşamalarına yol açmaktadır. Ayrıca hemşirelerin yaşadığı tükenmişlik örgütsel performans üzerinde de olumsuz sonuçlar ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu tip gerek bireysel gerekse örgütsel düzeyde yaşanan olumsuz durumların önlenmesi veya azaltılabilmesi açısından hemşirelerin tükenmişlik düzeyi üzerinde etkili olan faktörlerin tespit edilerek gereken önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu gereklilikten hareketle bu araştırmayla hemşirelerin duygusal emek davranışının tükenmişlik algısını ne düzeyde etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır.

2. Duygusal Emek

Günümüzde ürünle birlikte hizmet sunumu yaklaşımının gelişmesiyle birlikte rekabet üstünlüğü sağlanmasında müşteri beklentilerinin karşılanmasına yönelik çaba da yeni bir boyuta geçmiştir. Bu hizmet beklentileri, çalışanların sadece zorlayıcı bilişsel ve fiziksel sorumlulukları üstlenmesini değil, aynı zamanda müşterilerle etkileşime girdiğinde kurumsal olarak beklenen duyguları göstermelerini gerekli kılmaktadır. Hizmet çalışanlarının bu nitelikteki duyguları sergileme ve gösterme çabaları “duygusal emek” olarak adlandırılır (Shani ve ark., 2014: 151).

Duygusal emek kavramını ilk olarak Amerikalı Sosyolog Arlie Russell Hochschild kullanmıştır (Chu ve Murrmann, 2006: 1181; Shani ve ark., 2014: 151). Duygusal emek, gerçekte hissedilen duygular ve gösterilmesi gereken duygular arasında bir tutarsızlık olduğunda, duyguları düzenleyen ve yöneten bir organizasyonun üyeleri arasındaki bir uygulamayı ifade eder (Lee ve Ji, 2018:56). Hochschild, bir kişinin duygularını nasıl kullanacağını ya da daha özel olarak satış sürecindeki duygularını kullanmayı bilmenin önemini açıklar. Özüde Hochschild'ın çalışması, duygu yönetimi, oyunculuk, sosyal bağlam ve iş hayatında kişisel duygularını bir ürünmüş gibi satma hakkındaki bu fikirleri bir araya getirir (Theodosius, 2008: 14). Hochschild (1983)'a göre duygusal emek bir ücret karşılığında satılır ve bu nedenle değişim değerine sahiptir. Duygusal emek davranışı duygu kuralları tarafından yönlendirilir. Duygu kuralları, insanların sosyal ya da iş bağlamları gibi çeşitli bağlamlarda nasıl, ne zaman ve hangi duyguların ifade edildiğinin sosyalleştirildiği normlardır (Delgado ve ark., 2017: 72).

Çoğu duygusal emek kavramsallaştırmaları üç stratejide işlevselleştirilebilir: yüzeysel oyunculuk, derin oyunculuk ve samimi oyunculuk. Yüzeysel oyunculuk (SA), bireyin algıladığı duygu örgütün gerektirdiği performans kurallarına uymadığında, bireyin duyguları örgütün duygularının kurallarına göre düzenlediği görsel bir bölümü ifade eder (Wen, Huang ve Hou, 2019: 121). Çalışanlar yüzeysel oyunculukta, gerekli duyguları gösterirken dış görünüşlerini (yani yüz ifadeleri, jestleri veya ses tonları) değiştirerek aslında hissedilmeyen duyguları simüle eder (Chu ve Murrmann, 2006: 1181; Buckner ve Mahoney, 2012: 252). Derin oyunculuk sadece fiziksel ifadelerini değil aynı zamanda hayal gücünü kullanarak veya geçmişe dair neşeli deneyimleri hatırlayarak uygun olumlu duygular uyandırarak içsel duygular geliştirildiğinde gerçekleşir (Chu ve Murrmann, 2006: 1181). Samimi oyunculuk ise hissedilen duygu ile tutarlı ifadeler anlamına gelir (Buckner ve Mahoney, 2012: 252).

Duygusal emek davranışı, işte uygun duyguları göstermenin, bireylerin bazen hissedilen duyguları (SA) gizlemesini veya taklit etmesini ya da istenen duyguyu (DA) deneyimlemeyi denemesi gerektiğini düşündürmektedir. Birçok meslek, olumlu duyguların gösterilmesi gerektiğine yönelik genel bir beklentiye sahip olduğu için derin oyunculukla tipik olarak olumlu duyguları deneyimlemeye çalışır, böylece olumlu görüntüler doğal olarak sergilenmiş olur. Buna karşılık, yüzeysel oyunculuk genellikle pozitif duyguları taklit etmeyi ve bazen olumsuz ifadelerin bastırılmasını içerir, böylece pozitif duygular sergilenmiş olur. Yüzeysel oyunculuk hareketlerin taklit edilmesini, derin oyunculuk ise duyguları deneyimlemeye çalışmayı içermektedir. Yalnızca derin oyunculuk ve yüzeysel oyunculuğa odaklanmak, çalışanların kendiliğinden yaşayabilecekleri ve uygun duyguları gösterebilecekleri olasılığını göz ardı eder. Aslında yüzeysel oyunculuk ve derin oyunculuk, bireylerin doğal olmayan duyguları ifade etmelerine yardımcı olan telafi edici stratejiler olarak kabul edilir (Diefendorff, J. M., Croyle, M. H., ve Gosserand, R. H., 2005: 340). Diğer taraftan doğal olarak



hissedilen duygular doğrultusunda oluşan samimi davranışlar da duygusal emek davranışı olarak değerlendirilmektedir (Diefendorff, J. M., Croyle, M. H., ve Gosserand, R. H., 2005: 351).

3. Tükenmişlik Sendromu

İnsana hizmet veren kurumlarda görev yapan profesyonel personelin, diğer insanlarla yoğun bir şekilde ilgilenebilmesi için uzun zaman harcaması gerekir. Bu kurumlarda personel-müşteri etkileşimi çoğunlukla müşterinin mevcut problemleri (psikolojik, sosyal ve/veya fiziksel) etrafında odaklanır (Maslach ve Jackson, 1981:99). Tükenmişlik sendromu, yaygın yorgunluk ile motivasyon kaybını birleştiren ve çözülemez iş stresi sonucu ortaya çıkan olumsuz duygusal bir durum olarak tanımlanır. Tükenmişlik sendromu endokrin, metabolik, kardiyak ve immünolojik sistemlerin anormal çalışması gibi fiziksel sorunlarla ilişkilendirildiği gibi anksiyete, depresyon, üzüntü, öfke veya sinirlilik gibi psikolojik ve mesleki devamsızlık, iş performansında düşme gibi mesleki sonuçlarla da ilişkilendirilir (Bianchi ve ark., 2018: 217; Thomas ve ark., 2019: 112; Traummüller ve ark., 2019: 42). Tükenmişlik sendromunun ana semptomları arasında kronik yorgunluk, uykusuzluk, konsantrasyon eksikliği, işle ilgili faaliyetlerden izolasyon, hayal kırıklığı ve öfke gibi performans veya yetersizliklerde kalıcı olarak ortaya çıkan istenmeyen durumlar söz konusudur. Her ne kadar depresyon ve tükenmişlik sendromu benzer belirti ve semptomları (örneğin, kronik yorgunluk, tükenmişlik ve izolasyon duygusu) paylaşırsa da tükenmişliğin majör depresyon ile eş anlamlı olmadığını anlamak önemlidir. Tükenmişlik sendromu tipik olarak iş baskısı ve talepleriyle ilgili iken depresyon sadece iş ile sınırlı olmayıp kişisel yaşam alanlarını da içerir. Tükenmişlik sendromuna benzer şekilde depresyon da düşük benlik saygısı, umutsuzluk ve intihar düşünceleri içerebilir. Ciddi düzeyde yaşanan tükenmişliğin potansiyel olarak depresyona yol açabileceğini belirtmek önemlidir (Thomas ve ark., 2019: 112). Ayrıca tükenmişliği önleyecek tedbirler alınmadığı takdirde ilgisizlik, umutsuzluk duyguları, sinirlilik artışı, yorgunluk, izolasyon, karamsarlık ve performans düşmesi gibi istenmedik durumlar zamanla gelişebilir (Thomas ve ark., 2019: 112; Capone ve ark., 2019: 98). Ayrıca, tükenmişlik sendromu ve depresyon işle ilgili benzer öncülleri paylaşmaktadır. Nedensellik yönünün tükenmişlik sendromundan depresyona doğru ilerlediği söylenilebilir (Capone ve ark., 2019: 98). Ötümüzdeki beş yıl içinde Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tükenmişliği küresel bir salgın olarak göstermesi beklenmektedir (Traummüller ve ark., 2019: 42).

Evensel olarak kabul edilmiş bir tükenmişlik tanımı tespit edilememiştir fakat tükenmişliğin duygusal tükenme, sinizm (duyarsızlaşma) ve işyerindeki kronik stresle ilişkili kişisel ve mesleki verimsizlik hissi olarak tanımlanması, mevcut bilimsel kavramsallaştırmaların ortak paydaları olarak görülür (Maslach ve ark., 2001: 402; Wekenborg ve ark., 2019: 195). Uzmanlar, üç ana tükenmişlik sendromu bileşenleri olduğu konusunda hemfikirdirler: İlk olarak duygusal tükenme, tükenme hissi, yorgunluk hissi ya da depresyonda olma duygularını içerir. İkincisi, kendini işle ilgili faaliyetlerden uzaklaşmış olarak hissetme, iş ile ilgili duyguların giderek daha stresli ve sinir bozucu hale gelmesi şeklinde ifade edilen duyarsızlaşma ve üçüncüsü iş performansının düşmesi, normal günlük işlerin olumsuz etkilenmesi, konsantrasyon ve yaratıcılık eksikliğinin meydana gelmesi şeklinde kendini gösteren olumsuz kişisel başarı özellikleri gösterir (Thomas ve ark., 2019:112). Bu üç bileşenden duygusal tükenme ve duyarsızlaşma tükenmişliğin en temel özellikleri arasında yer alır (Capone ve ark., 2019:97).

Tükenmişlik kavramının duygusal tükenme ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmesi bazı araştırmacılar tarafından duyarsızlaşma ve olumsuz kişisel başarı boyutlarının tesadüfi veya gereksiz olduğunun iddia etmesine neden olmuştur. Ancak duygusal tükenme, tükenmişliğin belirlenmesinde gerekli bir kriter olsa dahi tükenmişliğin belirlenmesinde tek başına yeterli olduğu anlamına gelmez. Duygusal tükenme, tükenmişliğin stres boyutunu yansıtsa da insanların işleriyle olan ilişkisinin kritik yönlerini yansıtmada başarısız olur. Duygusal tükenme durumu basit bir durum olarak görülmemelidir. Duygusal tükenmenin meydana gelmesinde genellikle iş yükü ile başa çıkabilmek için çalışanın işinden duygusal ve bilişsel olarak uzak duracak şekilde eylemlerde bulunması yer alır. Hizmet sektöründe çalışan kişilerden işin gereği olarak müşterilerin duygusal taleplerini karşılamaları yönündeki beklentiler, çalışanın müşterilerin ihtiyaçlarını karşılama ve ihtiyaçlarına cevap verme kapasitesini tüketebilir (Maslach ve ark., 2001: 403).

Duyarsızlaşma, kendisini benzersiz kılan ve insanları çekici kılan nitelikleri görmezden gelerek kişinin kendisi ile hizmet alıcıları/müşterileri arasında mesafe koyma girişimidir. Duyarsızlaşma durumunda çalışanlar hizmet verdikleri kişileri nesneleştirerek duygularını yönetme yoluna başvururlar. İnsani hizmetlerin dışında insanlar bitkin ve cesaretsiz kaldıklarında kayıtsızlık veya alaycı bir tutum geliştirerek bilişsel uzaklaşmayı kullanırlar (Maslach ve ark., 2001: 403).

Tükenmişliğin kişisel başarıda azalma boyutunun tükenmişliğin diğer iki boyutu ile olan ilişkisi biraz daha karmaşıktır. Bazı durumlarda, kişisel başarıda azalma bir dereceye kadar duygusal tükenme, duyarsızlaşma ya da ikisinin bir birleşimi gibi bir işlev olarak görünmektedir. Yorgunluğa veya duyarsızlaşmaya katkıda bulunan isteksizliğin eşlik ettiği ve kronik taleplerin olduğu bir çalışma ortamının çalışanın etkinlik duygusunu yıpratması muhtemeldir. Ayrıca duygusal tükenme ve duyarsızlaşma çalışanın etkinliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışanın kendini yorgun, bitkin hissederek veya ilgisiz olduğu kişilere yardım ederken başarı hissi kazanması zordur (Maslach ve ark., 2001:403).

4. Yöntem

4.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Sağlık hizmetlerinin sorunsuz bir şekilde yürütülmesinde hemşirelerin payı son derece önemli olmakla birlikte çoğu zaman hemşirelerin nasıl olduğuna, ne hissettiğine gereken önem verilmemektedir. Tüm sektörlerde çalışanlardan müşterileri memnun etmeleri, anlamaları, müşteriye karşı güler yüzlü, içten, sıcak ve samimi olmaları beklenmektedir. Ancak sağlık sektörü verilen hizmetin özellikleri ve hizmet verilen kişiler bakımından birçok sektörden farklılık göstermektedir. Hemşirelerin çoğu zaman iş hayatında ya da sosyal hayatlarında yaşadıkları duygusal anları bir kenara bırakıp o an hizmet verdikleri hasta ve hasta yakınlarının duygusal durumlarına bürünmeleri beklenmektedir. Kendi içlerinde yaşadıkları duygularla dışa vurdukları duyguların çelişiyor olması ve bunu hasta ve hasta yakınlarına yansıtmamak için gösterdikleri çabaların hemşirelerin tükenmişlik hissi yaşamalarına sebep olduğu varsayılmaktadır. Bu çalışma ile hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin tükenmişlik algısı düzeylerine



etkisini belirlenmek amaçlanmıştır. Hemşirelerin yaşamış olduğu tükenmişliğin hem bireysel hem de örgütsel sorunları beraberinde getirmesi sebebiyle hemşirelerin tükenmişlik düzeyi üzerinde nelerin etkili olduğunun belirlenmesi son derece önemlidir. Aynı zamanda hemşirelerin sunmuş olduğu sağlık hizmetinin kalitesinin de hemşirelerin tükenmişlik düzeyinden etkilendiği varsayılmaktadır. Bu durum toplum sağlığı açısından da sorun teşkil etmektedir.

4.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Araştırmada örnekleme yapılmamış olup araştırma Türkiye genelinde görev yapmakta olan hemşirelere yönelik olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında 600 hemşireye ulaşılmıştır. Altı anket formunun cevaplarında tutarsızlık olması nedeniyle bu anketler analizlerde kullanılmamış olup 594 anketten oluşan veri setiyle analizler gerçekleştirilmiştir.

4.3. Araştırmanın Gereç ve Yöntemi

Araştırmada internet üzerinden oluşturulmuş olan ve üç bölümden oluşan anket formu kullanılmıştır. Birinci bölümde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve deneyim süresi şeklinde sıralanan demografik değişkenler yer almaktadır. Anketin ikinci bölümünde Maslach Tükenmişlik Ölçeği 'ne (1981) ait yirmi iki önerme ile hemşirelerin tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ölçek üç alt boyuttan oluşmaktadır. Bu alt boyutlar duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı şeklindedir. Ölçeğin kişisel başarı boyutunu oluşturan sekiz önerme olumlu ifadeler içermesi nedeniyle ters kodlanarak analiz yapılmıştır. Üçüncü bölümde ise hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeyinin belirlenebilmesi amacıyla Diefendorff ve arkadaşları (2005) tarafından geliştirilen duygusal emek davranışı ölçeği kullanılmıştır. Bu ölçek de yüzeysel davranış, derin davranış ve samimi davranış şeklinde sıralanan üç alt boyuttan oluşmaktadır. Duygusal emek davranışı ölçeğinde ise on üç önerme bulunmaktadır. Her iki ölçeğe ait önermeler 1/Hiçbir zaman, 2/Çok nadir, 3/Bazen, 4/Çoğu zaman ve 5/Her zaman şeklinde derecelendirilmiştir. Ölçekler beşli likert tipi ölçeklerdir. Elde edilen veriler SPSS programı kullanılarak analiz edilmiş olup ölçek güvenilirliklerinin Alpha Değerleri hesaplanmıştır. Cronbach Alfa Değerlerinin güvenilirliği ile ilgili değerler;

$0 < R2 < 0.40$ güvenilir değil,

$0.40 < R2 < 0.60$ düşük güvenilirlikte,

$0.60 < R2 < 0.80$ oldukça güvenilir,

$0.80 < R2 < 1.00$ ise yüksek güvenilirlikte olarak ifade edilmektedir (Yıldız ve Uzunsakal, 2018: 19). Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin ve tükenmişlik algısı düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan ölçeklere ve alt boyutlarına ait Cronbach's Alpha Değerleri aşağıda verilmiştir:

Ölçek Bilgileri	Cronbach's Alpha Değeri	Güvenilirlik Düzeyi
Tükenmişlik Ölçeği	,865	Yüksek Güvenilirlikte
Duygusal Tükenme	,865	Yüksek Güvenilirlikte
Duyarsızlaşma	,711	Oldukça Güvenilir
Kişisel Başarı	,697	Oldukça Güvenilir
Duygusal Emek Davranışı Ölçeği	,804	Yüksek Güvenilirlikte
Yüzeysel Davranış	,901	Yüksek Güvenilirlikte
Derin Davranış	,826	Yüksek Güvenilirlikte
Samimi Davranış	,860	Yüksek Güvenilirlikte

Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek amacıyla kullanılan korelasyon katsayısının değerlendirilmesinde aşağıda yer alan değerler kullanılmıştır (Gürbüz, S. ve Şahin, F., 2017: 260).

$-1 \leq r < -0.7$ Kuvvetli (-)

$-0.7 \leq r < -0.3$ Orta (-)

$-0.3 \leq r < 0$ Zayıf (-)

$0 < r \leq 0.3$ Zayıf (+)

$0.3 < r \leq 0.7$ Orta(+)

$0.7 < r \leq 1$ Kuvvetli (+)

Ölçek ortalamalarının düzeyleri değerlendirilirken ise 1,00-1,80 puan aralığı "Çok Düşük", 1,81-2,60 puan aralığı "Düşük", 2,61-3,40 puan aralığı "Orta", 3,41-4,20 puan aralığı "Yüksek" ve 4,21-5,00 puan aralığı "Çok Yüksek" olarak derecelendirilmiştir (Çil, S. K. ve Gök, G., 2019: 61).



4.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın en önemli kısıtlılığını hemşirelerin tükenmişliğini etkilediği varsayılan duygusal emek davranışına yönelik olarak gerçekleştirilmiş olması oluşturmaktadır. Bu bağlamda hemşirelerin tükenmişliğine etki edecek diğer değişkenlerinde tespitine yönelik olarak araştırma genişletilebilir. Diğer taraftan araştırma verileri 15 Mart-15 Nisan 2019 tarihleri arasında toplanmıştır. Bu bağlamda diğer sınırlılığını zaman kısıtı oluşturmaktadır.

4.5. Araştırmanın Hipotezleri

Araştırma kapsamında beş hipotez test edilmiş olup hipotezlerin ifadesi aşağıdaki gibidir.

H₁: Hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri ile duygusal emek davranışı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H₂: Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin tükenmişlik algısı düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

H₃: Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin duygusal tükenme algısı düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

H₄: Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin duyarsızlaşma algısı düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

H₅: Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin kişisel başarı algısı düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

5. 3. Bulgular

Bu bölümde hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeyleri ve tükenmişlik algısı düzeyleri ile ilgili analizler yer almaktadır. Ayrıca katılım sağlayan hemşirelere ait tanımlayıcı değişkenlerle ilgili frekans dağılımı ve yüzdelerle ifade edilmiştir.

Tablo 1: Katılımcılara ait tanımlayıcı değişkenlerin frekans ve yüzdelerle dağılımları

Değişkenler	Gruplar	n	%
Yaş	20-30	325	54,7
	31-40	158	26,6
	41-50	96	16,2
	51 ve üstü	15	2,5
	Toplam	594	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Cinsiyet	Kadın	514	86,5
	Erkek	80	13,5
	Toplam	594	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Eğitim Düzeyi	Lise	68	11,4
	Ön Lisans	87	14,6
	Lisans	385	64,8
	Yüksek Lisans	54	9,1
	Toplam	594	100,0
Değişkenler	Gruplar	n	%
Deneyim Süresi	0-5 Yıl	273	46,0
	6-10 Yıl	103	17,3
	11-15 Yıl	62	10,4
	16-20 Yıl	59	9,9
	21 ve Üstü	97	16,3
	Toplam	594	100,0

Araştırmaya katılan 594 hemşirenin yarısından fazlası 20-30 yaş aralığında yer almaktadır. Yaş değişkenine göre en az katılım sağlayan grubu ise 51 ve üstü yaş grubunda yer alan hemşireler oluşturmaktadır.



Katılımcıların % 86,5'inin kadın, % 13,5'inin ise erkek olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyi değişkeni açısından ise en büyük çoğunluğu lisans düzeyinde eğitim görmüş olan hemşirelerin oluşturduğu ve yüksek lisans düzeyinde eğitim alan katılımcı sayısının ise en az olduğu belirlenmiştir.

Deneyim süresi değişkenine göre ise katılım sağlayan hemşirelerin yaklaşık olarak yarısının 0-5 yıllık deneyime sahip olduğu söylenebilir.

Tablo 2: Hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri ve duygusal emek davranışı düzeyleri

Ölçekler ve Ölçek Alt Boyutları	Ortalama	N	%	Standart Sapma
Tükenmişlik Ölçeği	3,3041	594	100	,39880
Duygusal Tükenme Boyutu	3,5342	594	100	,75753
Duyarsızlaşma Boyutu	2,5392	594	100	,78884
Kişisel Başarı Boyutu	3,5229	594	100	,54010
Duygusal Emek Davranışı Ölçeği	2,7956	594	100	,53867
Yüzeysel Davranış Boyutu	2,0932	594	100	,95780
Derin Davranış Boyutu	3,0888	594	100	,91951
Samimi Davranış Boyutu	3,8098	594	100	,87279

Tablo 2'de yer alan analiz sonuçlarına göre hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyleri ve duygusal emek davranışı düzeyleri orta düzeydedir. Bununla birlikte en fazla duygusal tükenme yaşadıkları söylenebilir. Duyarsızlaşma düzeyleri ise düşük düzeyde bulunmuştur. Hemşirelerin kişisel başarı düzeylerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan hemşirelerin yüzeysel davranış düzeylerinin düşük, derin davranış düzeylerinin orta ve samimi davranış düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3: Hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeyleri ile duygusal emek davranışı düzeyleri arasındaki ilişki

	N	Ortalama	Standart Sapma	Korelasyon Katsayısı (r)	P Değeri
Tükenmişlik Düzeyi	594	2,9238	,54223	,309	,000
Duygusal Emek Davranışı Düzeyi	594	2,4219	,61184		

Hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyi ile duygusal emek davranışı arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek amacıyla gerçekleştirilen korelasyon analizinde iki değişken arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda H₁ hipotezi kabul edilmiş olup hemşirelerin sergiledikleri duygusal emek davranışının kısmen de olsa hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeylerini artırdığı söylenebilir.

Tablo 4: Hemşirelerin duygusal emek davranışı düzeylerinin tükenmişlik algısı düzeylerine etkisi

Değişkenler		Korelasyon Katsayısı (r)	β Katsayısı	R ² Değeri	Düzeltilmiş R ² Değeri	F Değeri	P Değeri
Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken						
Duygusal Emek Davranışı	Genel Tükenmişlik	,309	,309	,095	,094	62,492	,000
	Duygusal Tükenme	,290	,290	,084	,082	54,265	,000
	Duyarsızlaşma	,339	,339	,115	,113	76,762	,000
	Kişisel Başarı	-,139	,139	,019	,018	11,672	,01

Hemşirelerin duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyine etkisini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyinin yaklaşık olarak %10'luk bir kısmını açıkladığı belirlenmiştir (Düzeltilmiş R² Değeri = ,095; p Değeri = ,000 < ,05). Duygusal emek davranışı ile duygusal tükenme arasında pozitif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Korelasyon Katsayısı (r) Değeri = ,290; p Değeri = ,000 < ,05). Duygusal emek



davranışı ile duyarsızlaşma düzeyi arasında ise pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir (Korelasyon Katsayısı (r) Değeri = ,339; p Değeri = ,000 < ,05). Diğer taraftan duygusal emek davranışı ile kişisel başarı düzeyi arasında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Korelasyon Katsayısı (r) Değeri = -,139; p Değeri = ,01 < ,05). Bu sonuçlar doğrultusunda duygusal emek davranışı düzeyi arttıkça duygusal tükenme ve duyarsızlaşma düzeyi de kısmen artmakta olup kişisel başarı düzeyi kısmen azalmaktadır. Ayrıca duygusal emek davranışı genel tükenmişlik algısı düzeylerini oluşturan duygusal tükenme alt boyutunun %8,2'lik kısmını, duyarsızlaşma düzeyininin %11,3'lük kısmını ve kişisel başarı düzeyininin %1,8'lik kısmını açıklamaktadır. Bu sonuçlara göre duygusal emek davranışının en fazla duyarsızlaşma üzerinde etkisi olduğu söylenilebilir. Diğer taraftan kişisel başarı düzeyi üzerindeki etkisinin son derece az olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak H₂, H₃, H₄ ve H₅ hipotezleri kabul edilmiştir.

6. Sonuç ve Tartışma

Müşterilere hizmet sunumu sırasında çalışanların bazı duyguları kendiliğinden oluşur ve oluşan bu duyguların müşteriye yansıtılması uygun olmayabilir. Bu durumda çalışanların iş rolü için uygun olmayan duygusal tepkileri bastırmaları (hayal kırıklığı ve öğrenme gibi) ve bunları (sabır ve empati gibi) daha uyumlu göstermeleri gerekir. Duygusal emek, çalışanların yaptıkları işle alakalı olarak bazı duygularını göstermeleri gerektiğini ve bazı duygularını ise gizlemeleri gerektiğini ifade eden ve çalışanların işle ilgili duygularını yönetme konusundaki çabalarıyla alakalı bir kavramdır (Kinman, G. ve Leggetter, S., 2016: 3).

Çalışanlar sergiledikleri duygusal emek davranışıyla duygularını ve duygusal ifadelerini kontrol etmeye çalışırlar. Birçok sektörde çalışanlardan kişilerarası ilişkilerin yürütülmesinde örgüt kuralları ile tutarlı olacak şekilde duygusal ifadeler sergilemeleri beklenilir. Özellikle hizmet sektöründe faaliyet gösteren örgütlerde bu durum daha belirgindir (Baksi, A. ve Sürücü, H. A., 2019: 140). Her ne kadar duygusal emek örgütsel sonuç için faydalı olsa da ücret için duyguları yönetmenin çalışanlar için zararlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda duygusal emek davranışının stresli olduğuna ve tükenmişliğe neden olabileceğine değinilmiştir (Grandey, A. A., 2000: 95; akt. Cheng, C., Bartram, T., Karimi, L., ve Leggat, S. G., 2013: 2814). Özellikle hasta ve hasta yakınları ile sürekli iletişim ve etkileşim içerisinde olan hemşirelerin hizmet sunumu sırasında çok çeşitli duygusal tepkiler vermeleri gerekebilmektedir. Bu durumun hemşirelerin tükenmişliği üzerinde etkisi olduğu varsayılmaktadır. Bu araştırma ile hemşirelerin hizmet sunumu sırasında göstermiş oldukları duygusal emek davranışının tükenmişlikleri üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Araştırma sonucunda hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyleri ve duygusal emek davranışı düzeyleri orta düzeyde bulunmuştur. Kinman ve Leggetter (2016), tarafından İngiltere'deki üç farklı üniversitede öğrenim görmekte olan hemşirelik öğrencilerine yönelik gerçekleştirilen çalışmada da hemşirelik bölümü öğrencilerinin duygusal emek davranışı orta düzeyde bulunmuştur.

Yapılan analizlerden elde edilen bulgulara göre hemşirelerin en fazla duygusal tükenme yaşadıkları, duyarsızlaşma düzeylerinin düşük olduğu ve kişisel başarı düzeylerinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca hemşirelerin yüzeysel davranış düzeylerinin düşük, derin davranış düzeylerinin orta ve samimi davranış düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Hemşirelere yönelik olarak Doğan ve Sıgır tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen çalışmada da hemşirelerin duygusal emek davranışları içerisinde en fazla samimi davranışlar sergiledikleri en az ise yüzeysel davranış sergiledikleri saptanmıştır (Doğan, A. ve Sıgır, Ü. 2017: 118). Yücebalkan ve Karasakal (2016: 197) tarafından akademisyenlere yönelik gerçekleştirilen çalışmada akademisyenlerin duygusal emek davranışı düzeylerinden, en fazla samimi davranış en az ise yüzeysel davranış sergiledikleri belirlenmiştir. Kaya ve Özhan (2012: 125) tarafından turist rehberlerine yönelik yapılan çalışmada da samimi davranış düzeyi diğer duygusal emek davranışı düzeylerine göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Diefendorff ve arkadaşları (2005: 351) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da çalışanların derin ve yüzeysel davranıştan ziyade samimi davranış sergilediklerini ifade edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda hemşirelerin hasta ve hasta yakınlarının yaşadığı duygusal durumlara tepkisiz kalamadıkları, duygularını şekillendirecek şekilde rol yapma davranışlarının az olduğu ve bununda hemşirelerde duygusal tükenmeye yol açtığı söylenilebilir. Diğer taraftan hemşirelerin samimi davranışlarının daha fazla görülmesi, hemşirelerin iş yükünün fazla olması nedeniyle hasta ve hasta yakınlarının duygusal durumlarını dikkate alarak bir rol sergileyebilecekleri zamanlarının olmadığı şeklinde de yorumlanabilir. Erickson ve Grove (2008: 725) ve Mengenci (2015: 136) yapmış oldukları çalışmada çalışanların iş yoğunluğuna bağlı olarak duygusal emek davranışı serileme düzeylerinin düşük olduğuna dikkat çekmişlerdir. Grandey (2010: 104) ise yapmış olduğu çalışmada çalışanın düzenlemesi gereken tekrarlayan duygusal tepkileri tetiklendiğinde, çalışan duygusal tükenme veya enerji tükenmesi ve yorgunluk yaşayabilir. Bu duygu ile başa çıkabilmek için çalışanlar, karşılarındaki hizmet sundukları kişileri nesnelleştirerek duyarsızlaşma yaşadıklarını belirtmiştir.

Hemşirelerin tükenmişlik algı düzeyi ile duygusal emek davranışı arasındaki ilişkinin yönünü ve düzeyini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen korelasyon analizinde iki değişken arasında pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda hemşirelerin sergilemiş oldukları duygusal emek davranışının kısmen de olsa hemşirelerin tükenmişlik algısı düzeylerini arttırdığı söylenilebilir. Duygusal emek davranışı hemşirelerle hastalar arasındaki ilişkiye katma değer sağladığı, hasta merkezli bakım standartlarını geliştirdiği (Gray, B., 2009: 173), hasta ve hasta yakınlarının memnuniyetini arttırdığı ve hizmet kalitesini iyileştirdiği gerekçeleriyle hastane yöneticileri tarafından hemşirelerden beklenilmektedir. Ancak sergilenen duygusal emek davranışının hemşireler üzerinde oluşturacağı tükenmenin de dikkate alınması son derece önemlidir (Diefendorff, J. M., Erickson, R. J., Grandey, A. A., ve Dahling, J. J. 2011: 182). Duygusal emek davranışı ile tükenmişlik arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalara bakıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Bkz., Akdu, U. ve Akdu, S., 2016: 1150; Altuntaş, S. ve Altun, Ö. Ş., 2015: 40; Yıldırım, M. H. ve Erul, E. E., 2013: 96).

Araştırma sonucunda hemşirelerin duygusal emek davranışının tükenmişlik algısı düzeyinin yaklaşık olarak %10'luk bir kısmını açıkladığı tespit edilmiştir. Bu sonuca göre hemşirelerin tükenmesine yol açan birçok değişkenin olduğu söylenilebilir. Bu nedenle hemşirelerin tükenmişliği üzerine yapılan çalışmaların artırılması ve hemşirelerin tükenmesi üzerinde etkisi olan diğer değişkenlerin de tespit edilerek bu değişkenlere yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir.



Duygusal emek davranışı ile duygusal tükenme düzeyi arasında pozitif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmişken duygusal emek davranışı ile duyarsızlaşma düzeyi arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan duygusal emek davranışı ile kişisel başarı düzeyi arasında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda duygusal emek davranışı düzeyi arttıkça duygusal tükenme ve duyarsızlaşma düzeyi de kısmen artmakta olup kişisel başarı düzeyi kısmen azalmaktadır. Bu durum hemşirelerin sergilemiş olduğu duygusal emek davranışının kısmen de olsa duygusal tükenme yaşamlarına ve duyarsızlaşmalarına neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Farklı sektörlerde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Zapf ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilen çalışmada hissedilen duygularla gösterilmesi gereken duygular arasındaki uyumsuzluğun bir stres kaynağı ve duygusal tükenmenin ilk belirtisi olduğu belirtilmiştir. Kinman ve Leggetter (2016: 7)'in çalışmasında da duygusal emek ile duygusal tükenme arasında pozitif bir ilişki oluşturduğunu bulunmuştur. Ayrıca duygusal emek davranışı duygusal tükenme %8,2'lik kısmını, duyarsızlaşmanın %11,3'lük kısmını ve kişisel başarının %1,8'lik kısmını açıklamaktadır. Bu sonuçlara göre duygusal emek davranışının en fazla duyarsızlaşma üzerinde etkisi olduğu söylenilebilir. Diğer taraftan kişisel başarı düzeyi üzerindeki etkisinin son derece az olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum hemşirelerin duyguları ile ilgili rol yapma davranışlarının hasta ve hasta yakınlarının duygularına karşı tepkisiz kalmalarına neden olmuş olabileceği şeklinde açıklanabilir. Hemşirelerin bu şekilde duyarsızlaşması nedeniyle sergilemiş oldukları duygusal emek davranışları duygusal tükenme ve kişisel başarılarını da düşük düzeyde etkiliyor olabilir.

Hemşirelerin yaşamış olduğu tükenmişlik hissi sadece kendilerinin refahını etkilememektedir aynı zamanda hasta bakım kalitesini de dolaylı olarak etkileyecektir. Poghosyan, Clarke, Finlayson ve Aiken (2010: 296) tarafından altı farklı ülkede gerçekleştirilen çalışmada hemşirelerin tükenmesi ile vermiş oldukları sağlık bakım kalitesi arasında benzer sonuçlar olduğu tespit edilmiştir. Hemşirelerin tükenmişliğinin vermiş oldukları hasta bakım kalitesine olan etkisi toplum sağlığı açısından son derece önemlidir. Bu sebeple hemşirelerin tükenmişlik yaşamasına sebep olacak durumların belirlenerek tükenmişlik yaşamları engellenmeye çalışılmalıdır. Hemşirelerin yaşadığı tükenmişliği azaltmak için müdahale programlarının geliştirilmesi, denenmesi ve uygulanması hasta bakım kalitesinin korunması veya artırılması açısından çeşitli yararlı etkiler yaratabilir. Bu bağlamda hemşirelere duygusal destek sağlayacak faaliyetler gerçekleştirilebilir. Sosyal aktivitelerle hemşirelerin tükenmişlik hissi yaşamları azaltılabilir. Güçlü bir takım ruhu oluşturulmasının ve ekip çalışmasının faydalı olabileceği söylenilebilir. Tükenmişlik sağlık sektöründe önemli bir sorundur ve bir çalışanın duygularını yönetme yeteneğinin tükenmişliği azaltabilecek önemli bir faktör olduğu göz önüne alındığında yapılacak çalışmaların sağlık sektöründe tükenmişliğin olumsuz etkilerini hafifletmeye yönelik olması hedeflenmelidir. Hemşirelerin tükenmişlik düzeyinin azaltılmasında duygu yönetimi becerilerinin geliştirilmesi yararlı olacaktır (Ugwu, L. I., Enwerezo, I. K., Fimber, U. S. ve Ugwu, D. I., 2017: 111). Bu bağlamda hemşirelerin duygularını yönetebilmelerini sağlamaya yönelik eğitim faaliyetleri yapılabilir.

7. Kaynakça

- Akdu, U. & Akdu, S. (2016). Duygusal emek ve iş stresinin tükenmişlik üzerindeki etkileri: Profesyonel turist rehberleri üzerinde bir araştırma. *Journal of International Social Research*, 9(47), 1142 – 1154.
- Altuntaş, S. & Altun, Ö. Ş. (2015). Hemşirelerin duygusal emek davranışları ve tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişki. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 2(1), 37 – 43.
- Baksi, A. & Sürücü, H. A. (2019). Is spirituality an important variable as the predictor of emotional labour for nursing students?. *Nurse Education Today*, 79, 135 – 141.
- Bianchi, R., Laurent, E., Schonfeld, I.S., Verkuilen, J. & Berna, C. (2018). Interpretation bias toward ambiguous information in burnout and depression. *Personality and Individual Differences*, (135), 216 – 221.
- Buckner, J. & Mahoney, K. (2012). Individual differences and emotional labor: An experiment on positive display rules. *Personality and Individual Differences*, (53), 251 – 256.
- Capone, V., Joshnloo, M. & Park, M.S. (2019). Burnout, depression, efficacy beliefs, and work-related variables among school teachers. *International Journal of Educational Research*, 95, 97 – 108.
- Carlson, D., Ferguson, M., Hunter, E. & Whitten, D. (2012). Abusive supervision and work-family conflict: The path through emotional labor and burnout. *The Leadership Quarterly*, (23), 849 – 859.
- Cheng, C., Bartram, T., Karimi, L. & Leggat, S. G. (2013). The role of team climate in the management of emotional labour: implications for nurse retention. *Journal of Advanced Nursing*, 69(12), 2812 – 2825.
- Chi, N.W. & Chen, P.C. (2019). Relationship matters: How relational factors moderate the effects of emotional labor on long-term customer outcomes. *Journal of Business Research*, 95, 277 – 291.
- Chu, K.H. & Murrmann, S.K. (2006). Development and validation of the hospitality emotional labor scale. *Tourism Management*, 27, 1181 – 1191.
- Chu, K.H., Baker, M.A. & Murrmann, S.K. (2006). When we are onstage, we smile: The effects of emotional labor on employee work outcomes. *International Journal of Hospitality Management*, 31, 906 – 915.
- Çil, S. K. & Gök, G. (2019). Kurumsal sosyal sorumluluk. Ankara: İKSAD Publishing House.
- Delgado, C., Upton, D., Ranse, K., Furness, T. & Foster, K. (2017). Nurses' resilience and the emotional labour of nursing work: An integrative review of empirical literature. *International Journal of Nursing Studies*, 70, 71 – 88.



- Diefendorff, J. M., Croyle, M. H. & Gosserand, R. H. (2005). The dimensionality and antecedents of emotional labor strategies. *Journal of Vocational Behavior*, 66(2), 339 – 357.
- Diefendorff, J. M., Erickson, R. J., Grandey, A. A. & Dahling, J. J. (2011). Emotional display rules as work unit norms: A multilevel analysis of emotional labor among nurses. *Journal of Occupational Health Psychology*, 16(2), 170 – 186.
- Doğan, A. & Sığırı, Ü. (2017). Duygusal emek: Hemşireler üzerine bir çalışma. *İş ve İnsan Dergisi*, 4(2), 113 – 126.
- Erickson, R. J. & Grove, W. J. C. (2008). Emotional labor and health care. *Sociology Compass*, 2(2), 704 – 733.
- Grandey, A. A. (2000). Emotional regulation in the workplace: A new way to conceptualize emotional labor. *Journal of Occupational Health Psychology*, 5(1), 95 – 110.
- Gray, B. (2009). The emotional labour of nursing – Defining and managing emotions in nursing work. *Nurse Education Today*, 29(2), 168 – 175.
- Gürbüz, S. & Şahin, F. (2017). Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Hochschild, A.R. (1983). The managed heart: Commercialization of human feeling. *University of California Press*, Berkeley.
- Kaya, U. & Özhan, Ç. K. (2012). Duygusal emek ve tükenmişlik ilişkisi: turist rehberleri üzerine bir araştırma. *Çalışma İlişkileri Dergisi*, 3(2), 109 – 130.
- Kinman, G. & Leggetter, S. (2016). Emotional labour and wellbeing: What protects nurses?. *Healthcare*, 4(4), 89.
- Lee, E.K. & Ji, E.J. (2018). The moderating role of leader-Member exchange in the relationships between emotional labor and burnout in clinical nurses. *Asian Nursing Research*, 12, 56 – 61.
- Maslach, C. & Jackson, S.E. (1981). The measurement of experienced burnout. *Journal of Organizational Behavior*, 2(2), 99 – 113.
- Maslach, C., Schaufeli, W.B. & Leiter, M.P. (2001). Job burnout. *Annual Review of Psychology*, 52, 397 – 422.
- Mengenci, C. (2015). İş tatmini, duygusal emek ve tükenmişlik ilişkilerinin belirlenmesi. *Ege Academic Review*, 15(1), 127 – 139.
- Poghosyan, L., Clarke, S. P., Finlayson, M. & Aiken, L. H. (2010). Nurse burnout and quality of care: Cross-national investigation in six countries. *Research in Nursing & Health*, 33(4), 288 – 298.
- Shania, A., Uriely, N., Reichelb, A. & Ginsburg, L. (2014). Emotional labor in the hospitality industry: The influence of contextual factors. *International Journal of Hospitality Management*, 37, 150 – 158.
- Theodosius, C. (2008). Emotional labour in healthcare: The unmanaged heart of nursing. New York: Routledge Publishing.
- Thomas, C.M., Bantzand, D.L. & McIntosh, C.E. (2019). Nurse faculty burnout and strategies to avoid it. *Teaching and Learning in Nursing*, 14, 111 – 116.
- Traumüller, C., Stefitz, R., Gaisbachgrabner, K., Hofmann, P., Roessler, A. & Schwerdtfeger, A.R. (2019). Psychophysiological concomitants of burnout: Evidence for different subtypes. *Journal of Psychosomatic Research*, 118, 41 – 48.
- Ugwu, L. I., Enwereuzo, I. K., Fimber, U. S. & Ugwu, D. I. (2017). Nurses' burnout and counterproductive work behavior in a Nigerian sample: The moderating role of emotional intelligence. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 7, 106 – 113.
- Yıldırım, M. H. & Erul, E. E. (2013). Duygusal emek davranışının işgörenlerin tükenmişlik düzeylerine etkisi. *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 5(1), 89 – 99.
- Yıldız, D. & Uzunsakal, E. (2018). Alan araştırmalarında güvenilirlik testlerinin karşılaştırılması ve tarımsal veriler üzerine bir uygulama. *Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi*, (1), 14 – 28.
- Yücebalkan, B. & Karasakal, Ö. G. D. N. (2016). Akademisyenlerde duygusal emek ile tükenmişlik düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik bir araştırma: Kocaeli Üniversitesi örneği. *Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD)*, 1(2), 187 – 200.
- Wekenborg, M.K., Dawans, B.V., Hill, L.K., Thayer, J.F., Penz, M. & Kirschbaum, C. (2019). Examining reactivity patterns in burnout and other indicators of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*, 106, 195 – 205.
- Wen, J., Huang, S. & Hou, P. (2019). Emotional intelligence, emotional labor, perceived organizational support, and job satisfaction: A moderated mediation model. *International Journal of Hospitality Management*, 81, 120 – 130.
- Zapf, D., Vogt, C., Seifert, C., Mertini, H. & Isic, A. (1999). Emotion work as a source of stress: The concept and development of an instrument. *European Journal of Work and Organizational Psychology*, 8(3), 371 – 400.

