

EJONS

INTERNATIONAL JOURNAL ON MATHEMATICS, ENGINEERING & NATURAL SCIENCES

15th. INTERNATIONAL CONFERENCE ON

MATHEMATICS, ENGINEERING, NATURAL AND MEDICAL SCIENCES

March 16-18, 2023
Buenos Aires, Argentina

FULL TEXTS BOOK

Edited by

Prof. Dr. Hasan EKİM

Dr. Nurlan AKHMETOV

ISBN: 978-625-367-029-0

FULL TEXTS BOOK



15th. INTERNATIONAL CONFERENCE ON MATHEMATICS, ENGINEERING, NATURAL AND MEDICAL SCIENCES

March 16-18, 2023

Buenos Aires, Argentina

Editors

Prof. Dr. Hasan EKİM

Dr. Nurlan AKHMETOV

Ejns International Journal On Mathematics, Engineering & Natural Sciences
international refereed and indexed journal

(ISSN 2602 - 4136)

E posta: ejnsjournal@gmail.com

www.ejns.co.uk

All rights of this book belong to IKSAD Publishing House

Authors are responsible both ethically and juridically

Iksad Publications - 2023©

Issued: 15.04.2023

ISBN: 978-625-367-029-0

CONFERENCE ID

TITLE OF CONFERENCE

15th. INTERNATIONAL CONFERENCE ON MATHEMATICS,
ENGINEERING, NATURAL AND MEDICAL SCIENCES

PARTICIPATION

Keynote & Invited

DATE - PLACE

March 16-18, 2023
Buenos Aires, Argentina

ORGANIZATION

EJONS INTERNATIONAL JOURNAL ON MATHEMATICS,
ENGINEERING & NATURAL SCIENCES

ORGANIZING COMMITTEE MEMBER

Dr. Cyrille Feybesse
Dr. Basim Mohammad Ali Aldahadha
Dr. Elena Maglio
Dr. Mohamed El Malki
Dr. Damezhan Sadykova

PARTICIPATING COUNTRIES

Turkiye, Pakistan, Algeria, Romania, Iran, Serbia, Nigeria,
Morocco, India, Bulgaria, Slovenia, France, Azerbaijan

TOTAL ABSTRACTS: 49

The number of abstracts from foreign countries: **25**

The number of abstracts from Türkiye: **24**

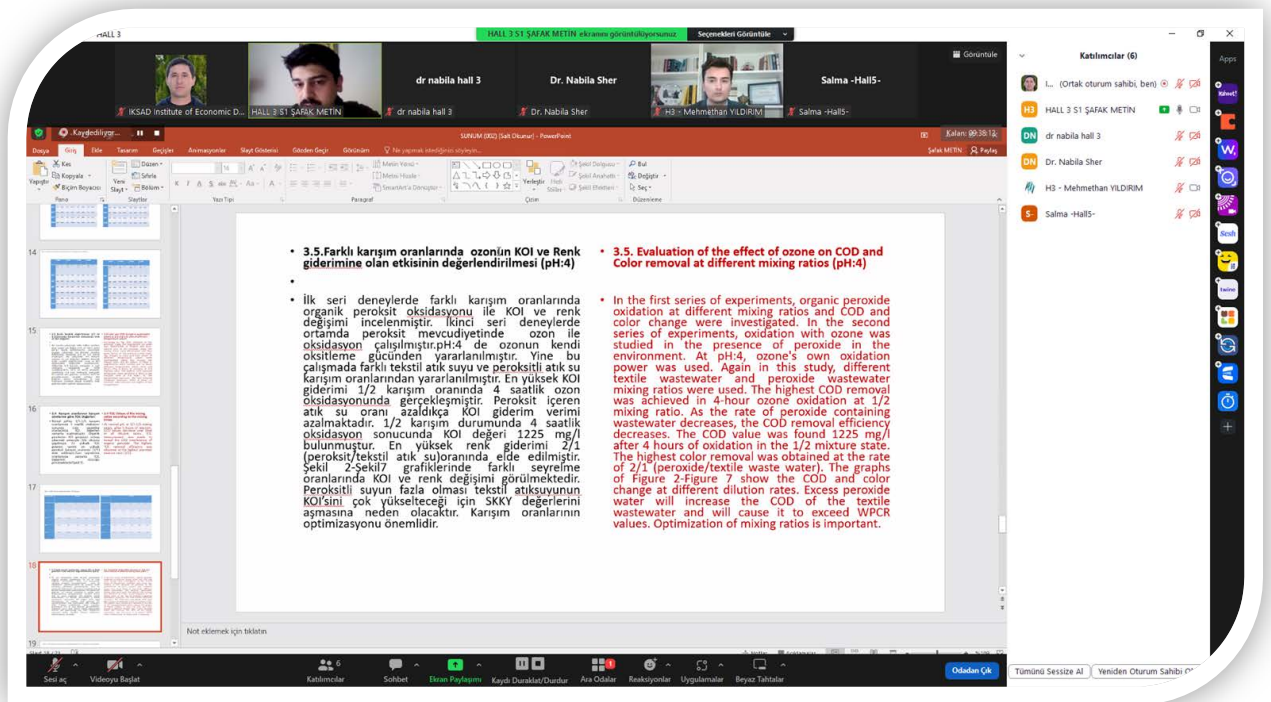
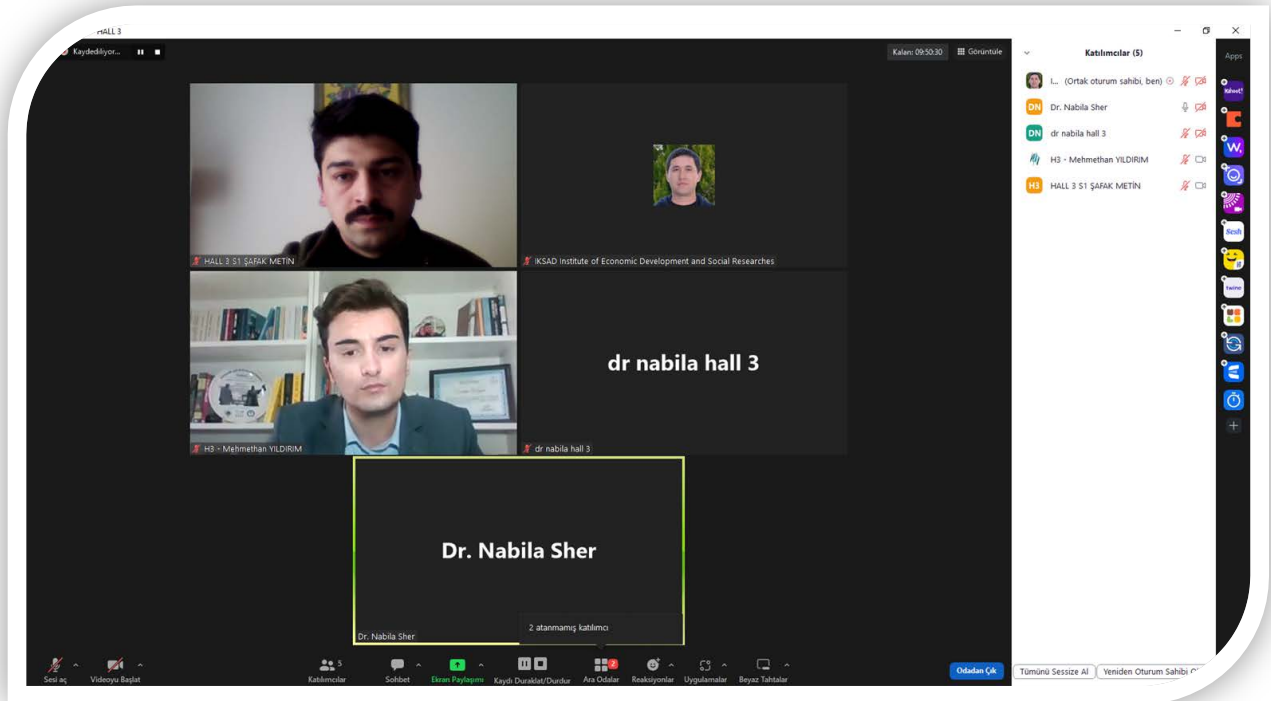
GENERAL COORDINATOR

Dr. Nurlan AKHMETOV

LANGUAGES

Turkish, Russian, English

PHOTO GALLERY



Sonuç ve Tartışma
Conclusion and Discussion

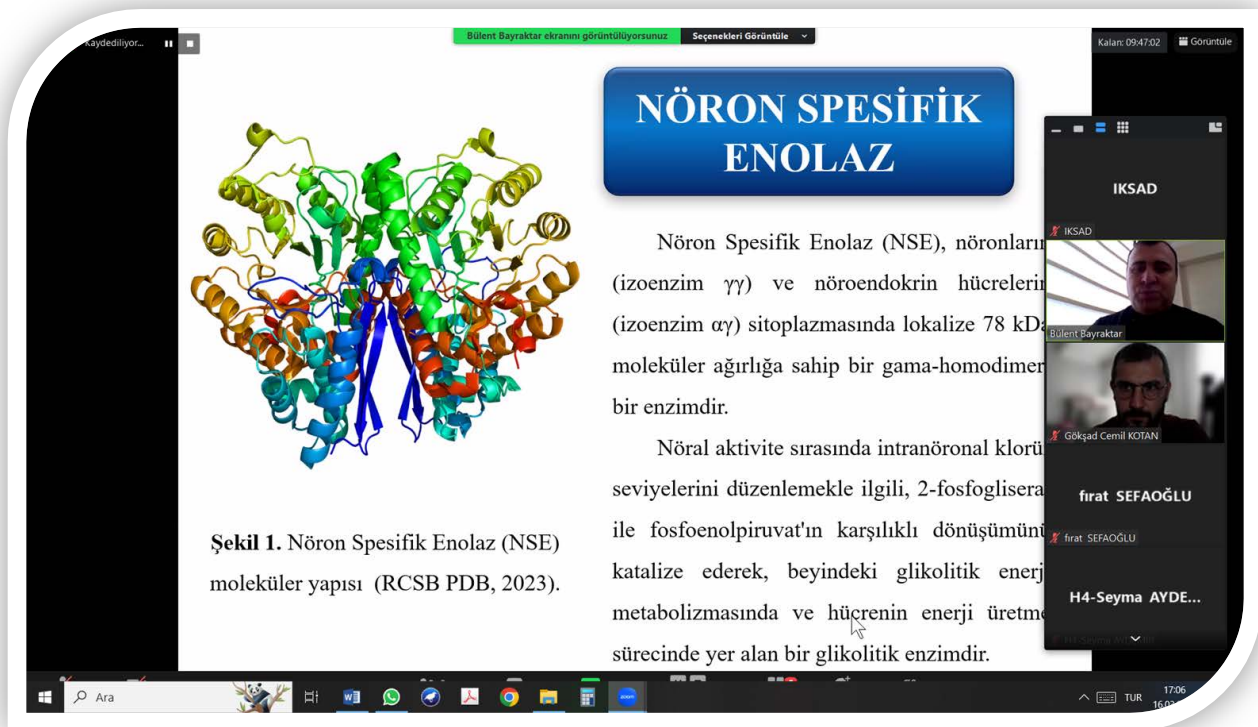
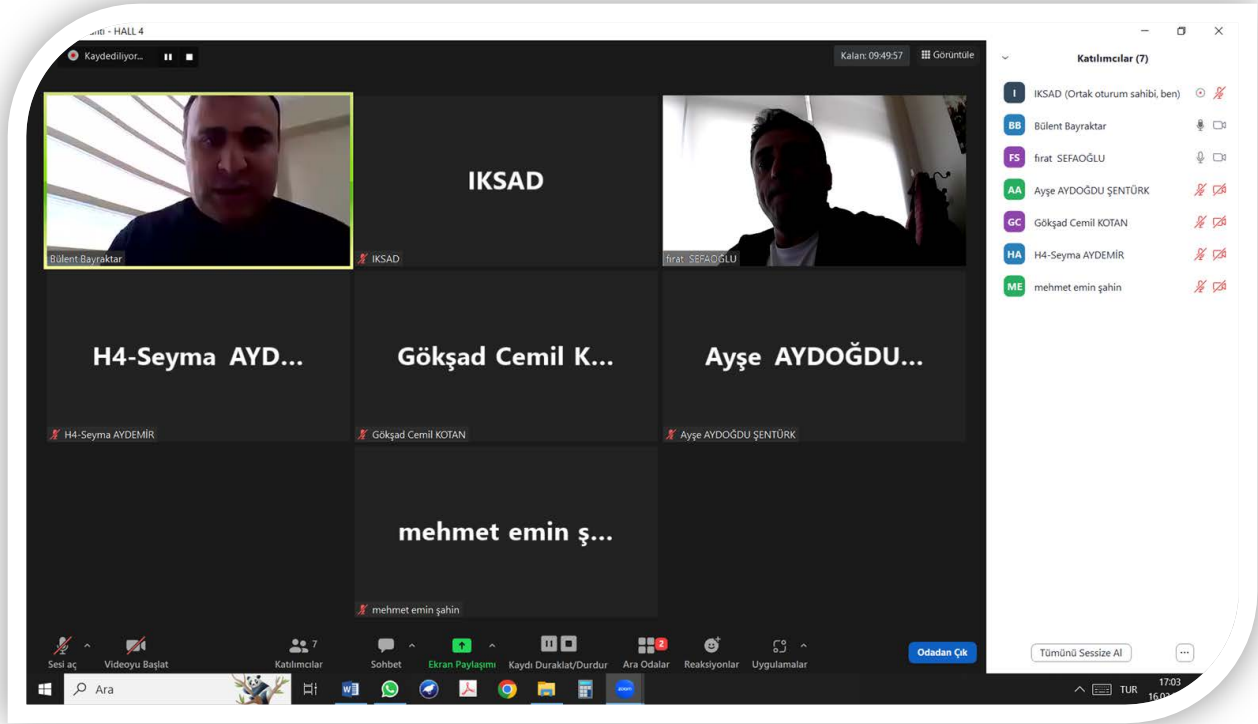
- 24.Saat fotoğraflarında görüldüğü üzere 10 µM E + 50 µM V kombinasyonundan itibaren ilaç kombinasyonunun etkili bir şekilde hücrelerin metastazını etkilediği ve öldürdüğü gözlemlenmiştir.
- 48.Saat fotoğraflarına bakıldığında ise en yüksek doz kombinasyonu olan 10 µM E + 100 µM V ilaç kombinasyonunun da hücrelerin büyümesini engellediği ve 24.saate nazaran etkisinin güçlü bir şekilde tesir ettiği gözlemlenmiştir.
- 72.Saat fotoğraflarına bakıldığında 10 µM E + 100 µM V kombinasyonunun hücre ölümünde diğer dozlara göre hücreleri daha iyi öldürdüğü söylenebilir.
- As seen in the 24th hour photographs, it has been observed that the drug combination effectively affects and kills the metastasis of cells starting from the combination of 10 µM E + 50 µM V.
- Looking at the 48th hour photographs, it was observed that the highest dose combination, 10 µM E + 100 µM V drug combination, also inhibited the growth of cells and had a stronger effect compared to the 24th hour.
- Looking at the 72nd hour photographs, it can be said that the combination of 10 µM E + 100 µM V kills cells better than other doses in cell death.

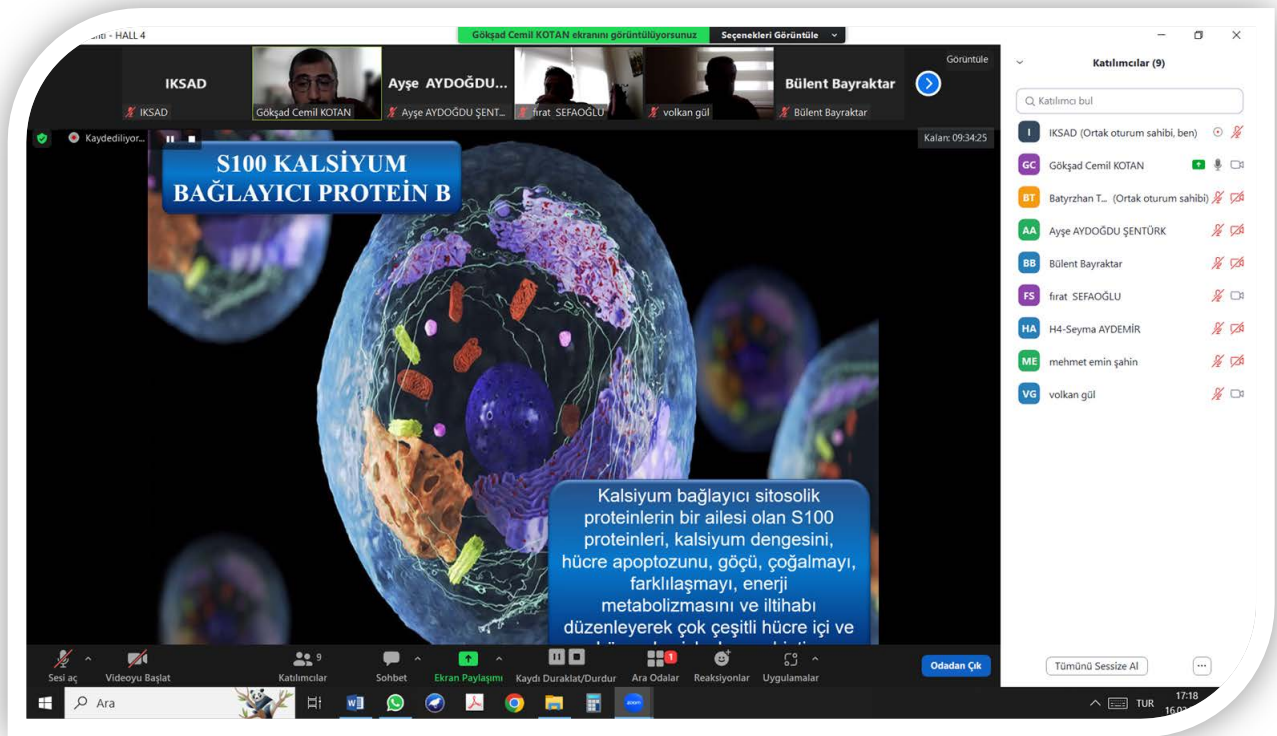
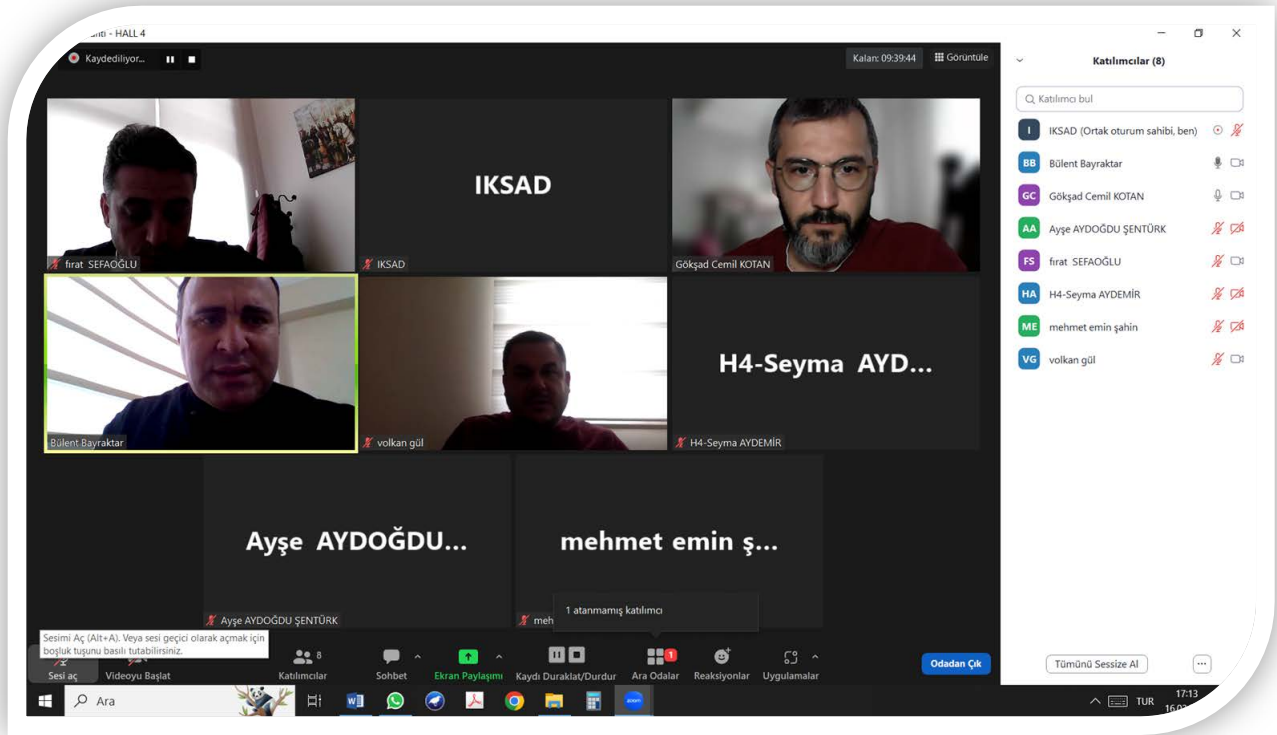
H3 - Mehtemhan YILDIRIM Ekranını görüntüleyiniz

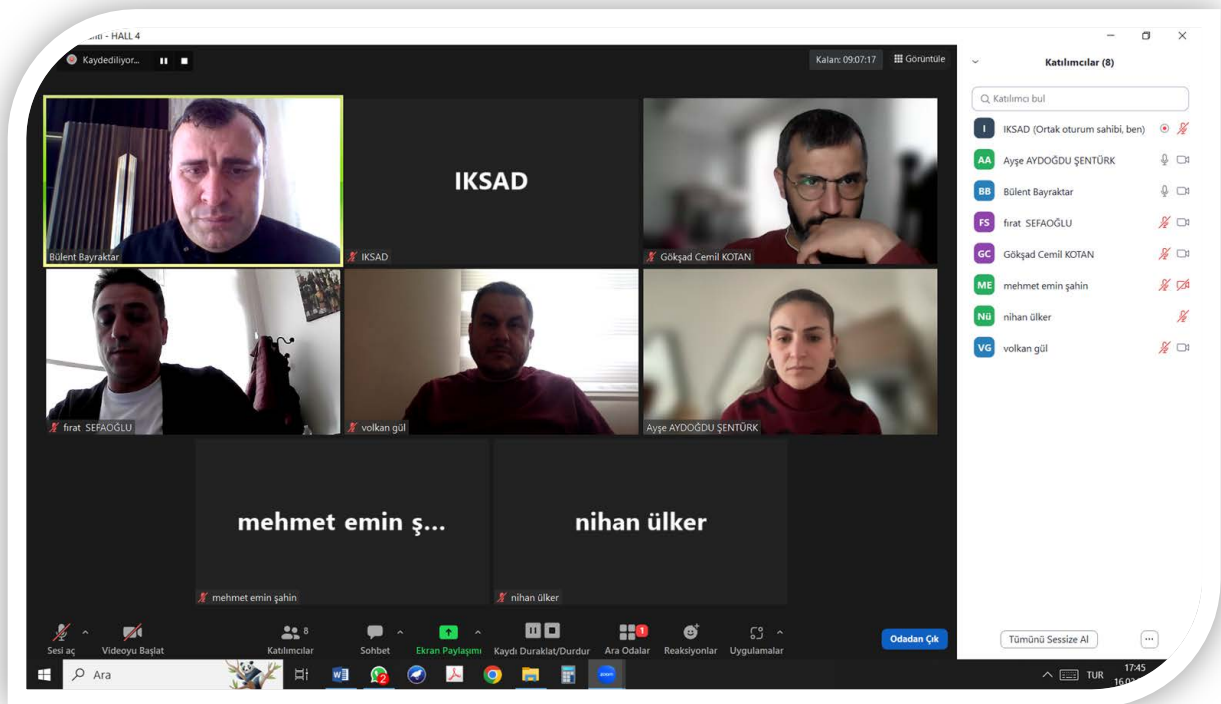
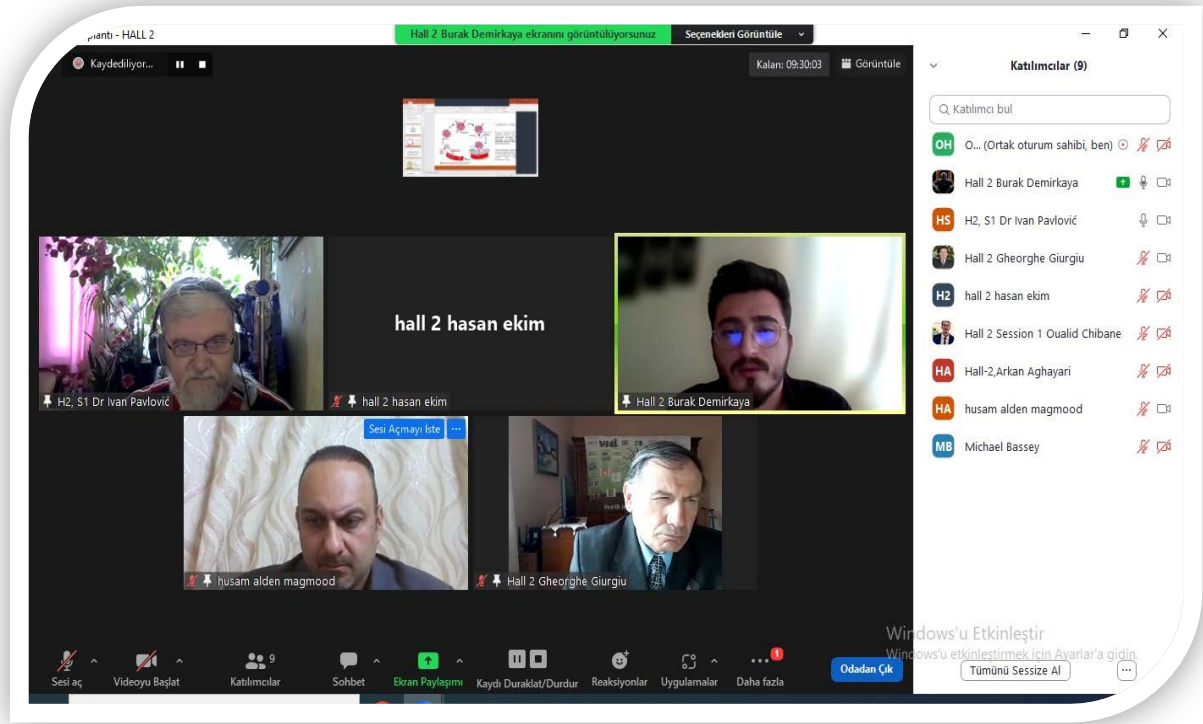
H3 - Mehtemhan YILDIRIM

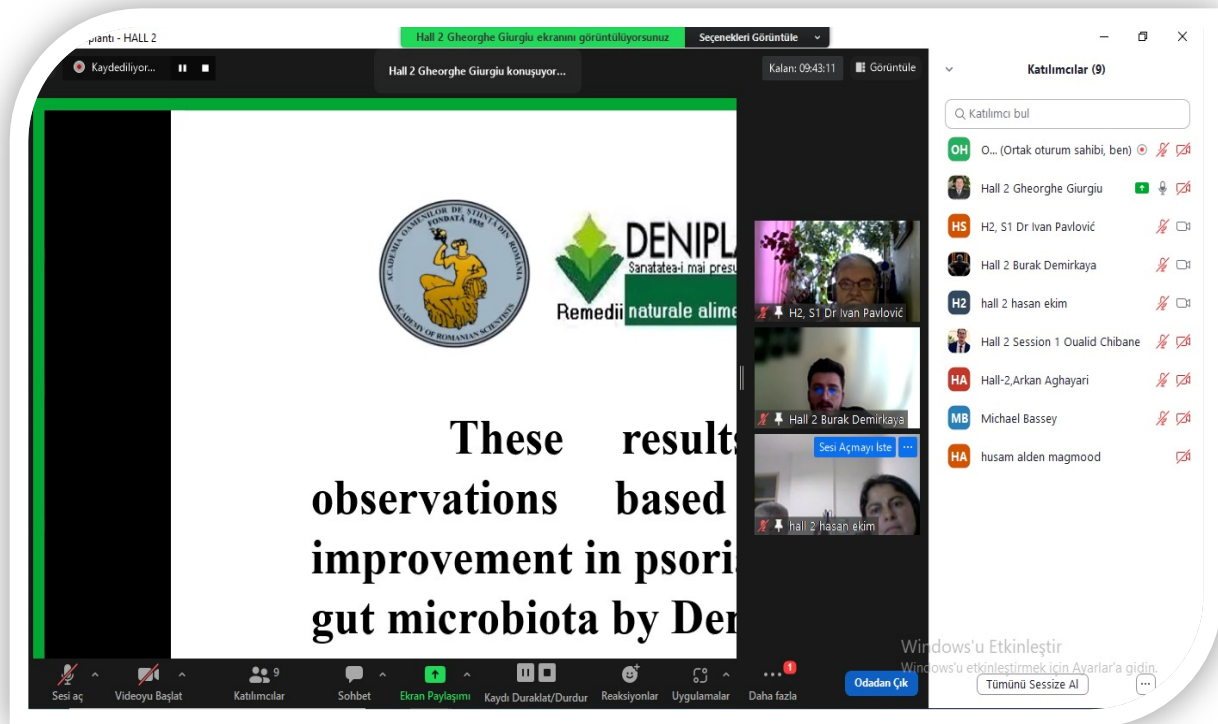
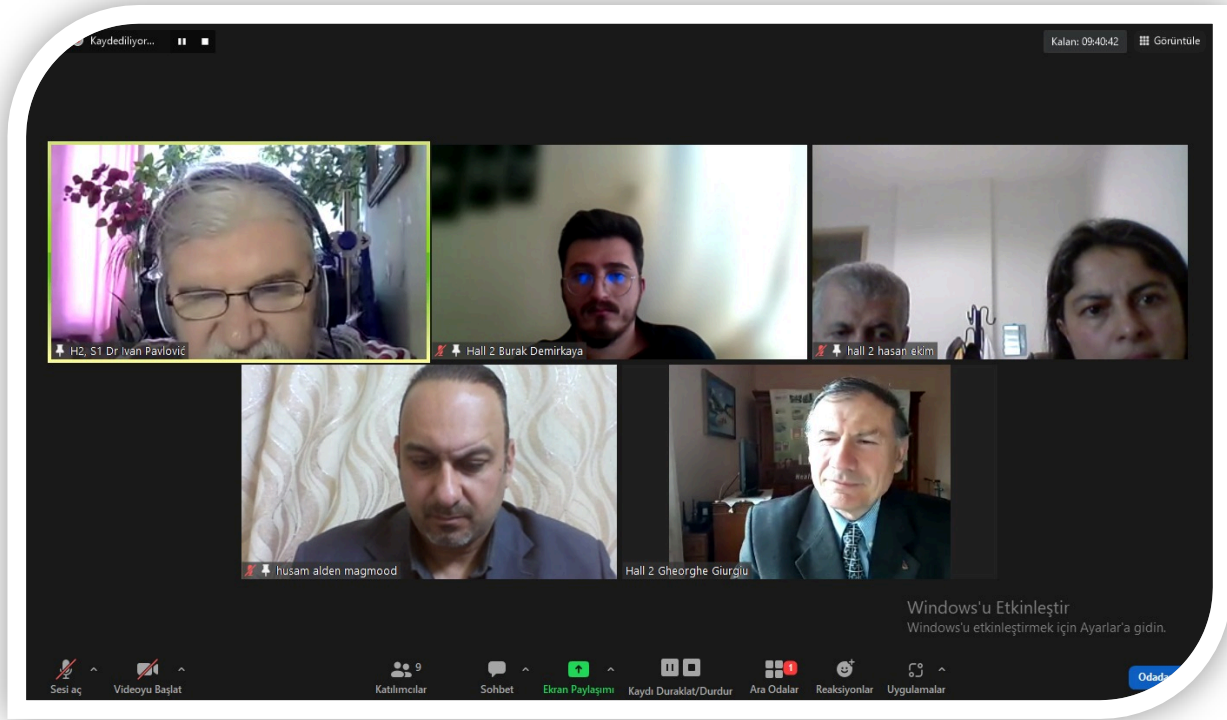
dr.nabila hall 3

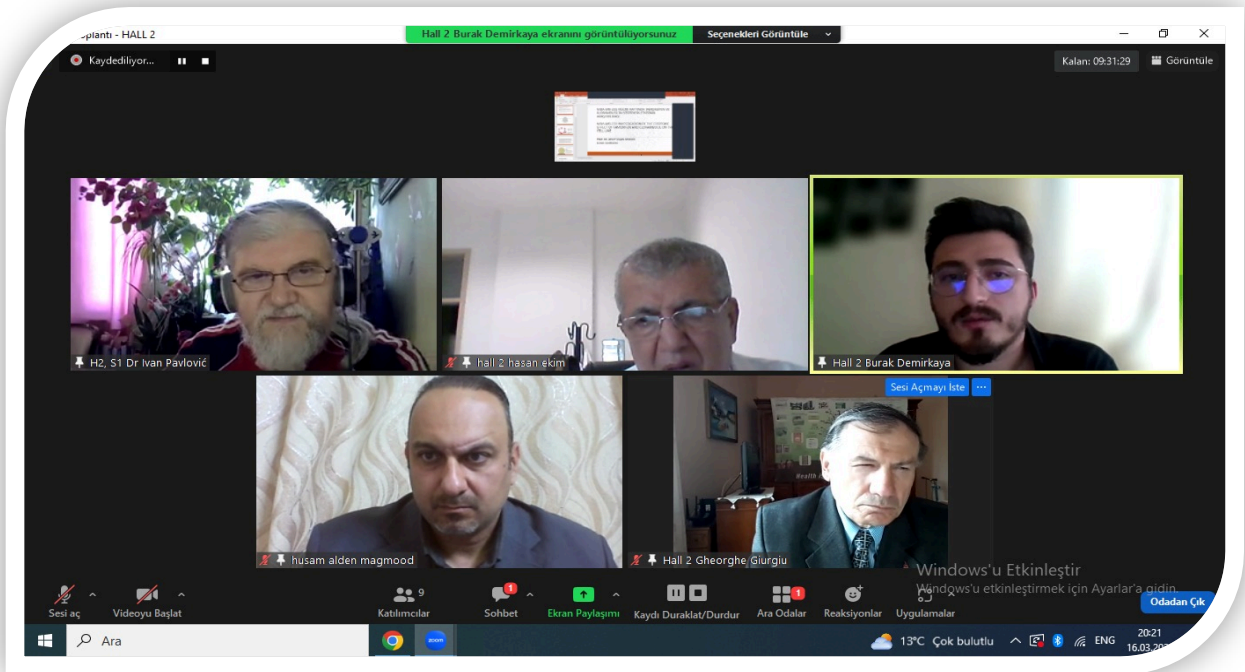
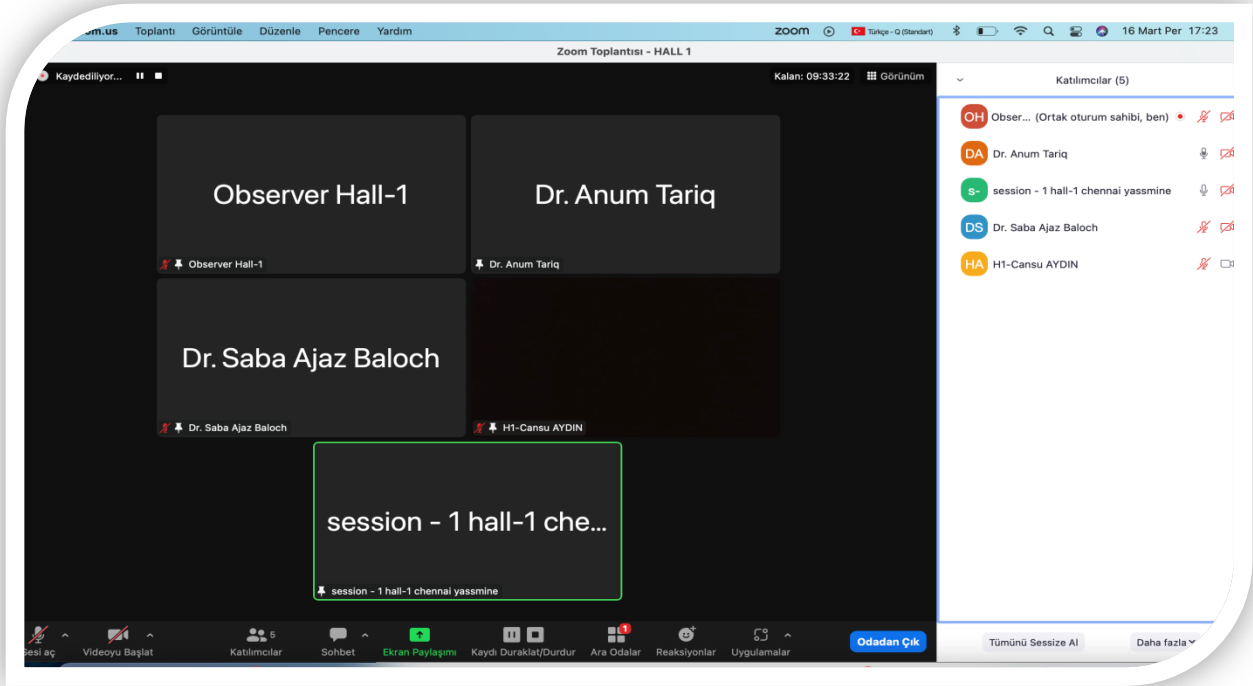
Dr. Nabila Sher











SCIENTIFIC COMMITTEE

Dr. Cyrille Feybesse - University of Paris

Dr. Almaz AHMEDOV - Bakü State University

Dr. Afaq Ahmad - Sultan Qaboos University

Dr. Hülya ÇİÇEK - Gaziantep University

Dr. Başak Hanedan - Atatürk University

Dr. Bülent BAYRAKTAR - Bayburt University

Dr. Houda BOUZIANE - University Mohamed the first.

Dr. Badran Hussein - Université Islamique

Dr. AIT DAOUD Mariya - Sidi Mohamed Ben Abdellah Fes University

Dr. Maaroufi Fatiha - University Mohamed the first.

Dr. Oussama Mustapha - Islamic University of Lebanon

Dr. Riham Fouzi Zahalan - Damascus University

Dr. Mohamad Ghassani - Lebanese university

Dr. İsmail ALTINTOP - Kayseri State Hospital

Dr. Gani ISSAYEV - Ahmet Yesevi University

Dr. Volkan GÜL - Bayburt University

Dr. Mehriban EMEK - Adiyaman University

Dr. Nilgün ULUTAŞDEMİR - Gümüşhane University

Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU - Siirt University

Dr. N. Didem KAHYA - Ankara University

Dr. Mehmet Kerim GÜLLAP - Atatürk University

Dr. K.R.PADMA - Sri Padmavati Mahila Visvavidyalayam Women's University

Dr. TUĞRUL OKTAY - Erciyes University

Dr. Zafer Cengiz ER - Bozok University

Dr. Şeyma AYDEMİR – Hitit University

E J O N S
**15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON
MATHEMATIC, ENGINEERING AND
NATURAL SCIENCES**
March 16-18, 2023
Buenos Aires, Argentina

**CONFERENCE
PROGRAM**

Online (with Video Conference) Presentation

Participating Countries:

Turkiye, Pakistan, Algeria, Romania, Iran, Serbia, Nigeria, Morocco,
India, Bulgaria, Slovenia, France,
Azerbaijan

Date / 16.03.2023

Buenos Aires Local Time / 11:00-13:30

Ankara Local Time / 17:00-19:30

Head of Session: Prof. Dr. Huma Ali & Dr. Anum Tariq

Hall-1 / Session-1

Zoom Meeting ID: 839 9319 6566

Zoom Password: 491844

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Prof. Dr. Huma Ali Dr. Saba Ajaz Baloch Dr. Yousra Shafiq	Faculty Development Initiatives: Need Mentorship and Strategies to Improve Effective Communication	<i>Institute of Pharmaceutical Sciences Jinnah Sindh Medical University Karachi Pakistan.</i>
Dr. Anum Tariq Prof. Dr. Huma Ali	Capacity Building Strategies Towards Better Understanding and Quality Education: Faculty and Students Engagement	<i>Institute of Pharmaceutical Sciences Jinnah Sindh Medical University Karachi Pakistan.</i>
Faryal Gohar Humaira Muzaffar Usman Haider Wania Nasir Nabeel Ahmad Wafa Majeed Najeeb Ullah Khan Muhammad Naeem Faisal	Effect of Ocimum Tenuiflorum and Lepidium Meyenii Herbal Extract in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome in Rat Model	<i>Department of Physiology, Government College University, Faisalabad, Pakistan. Institute of Physiology and Pharmacology, University of Agriculture Faisalabad, Pakistan.</i>
Chennai Yasmine Ouassaf Mebarka	Contribution to drug discovery through computational analysis of several series of heterocyclic molecules	<i>Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, Algeria.</i>
Chennai Yasmine Ouassaf Mebarka	Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of CK2 inhibitors	<i>Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, Algeria.</i>
Chennai Yasmine Belaidi Salah	Antibacterial and anti-oxidant activities of extracts from medicinal	<i>University of Biskra, Chimie Prmaceutique, Biskra, Algeria.</i>
Chennai Yasmine Belaidi Salah	QSAR modeling using Gaussian process applied for a series of flavonoids as potential antioxidants	<i>Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, Algeria.</i>
Chennai Yasmine Belaidi Salah	Simulation and 2D QSAR studies of several series of heterocyclic molecules	<i>Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, Algeria.</i>
Cansu AYDIN Assist. Prof. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN	Investigation of the Cytotoxic Effect of Deltamethrin and Acetamiprid in thle 2 Cell Line	<i>Kırşehir Ahi Eoran University, Türkiye.</i>

Date / **16.03.2023**
Buenos Aires Local Time / **11:00-13:30**
Ankara Local Time / **17:00-19:30**
Head of Session: **Dr. Ivan Pavlovic**

Hall-2 / Session-1
Zoom Meeting ID: **839 9319 6566**
Zoom Password: **491844**

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Major Gheorghe GIURGIU Prof. Dr. Manole COJOCARU	The Therapeutic Effects of Deniplant Nutraceuticals on the Gut Microbiome in Patients with Psoriasis	<i>Deniplant-Aide Sante Medical Center, Biomedicine, Bucharest, Romania. Academy of Romanian Scientists Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest, Romania.</i>
Arkan Aghayari	An Overview of Different Treatment Protocols for Acne and its Response to Treatment	<i>Urmia University of Medical Sciences, Faculty of medicine, Urmia, Iran.</i>
HUSAM ALDAIN MHMOOD SABRY SABRY Durmuş Burak DEMİRKAYA Serap Yalçın AZARKAN	Investigation of the Cytotoxic Effect of Atorvastatin on Breast Cancer	<i>Kırşehir Ahi Evran University, Türkiye.</i>
Durmuş Burak DEMİRKAYA Serap Yalçın AZARKAN	MDA-MB-231 Investigation of the Citotoxic Effect of Tamoxifen and Clorambucil on the Cell Line	<i>Kırşehir Ahi Evran University, Türkiye.</i>
Ivan Pavlovic Violeta Caro Patrovic Nemanja Zdravkovic Aleksandra Tasic Jovan Bojkovski Marija Pavlovic	Gastrointestinal Helminths of Small Ruminants in Hilly and Mountainous Part of Serbia	<i>Scientific Institute of Veterinary Medicine of Serbia, Belgrade, Serbia. Institute for Animal Husbandry, Belgrade, Serbia. Faculty of Veterinary Medicine, Belgrade, Serbia.</i>
Assoc. Prof. Dr. Meral EKİM Prof. Dr. Hasan EKİM	The Importance of Healthy Nutrition in Earthquake Victims	<i>Yozgat Bozok University, Türkiye.</i>
Assoc. Prof. Dr. Meral EKİM Prof. Dr. Hasan EKİM	Benefits of the Mediterranean Diet for our Health	<i>Yozgat Bozok University, Türkiye.</i>
Michael Okon Bassey Aniekan Essienubong Ikpe Victor Okon David	Failure Analysis of Vehicular Camshaft Component with Variable Materials Subjected to Multi-translated Non-proportional Loading Conditions in its Duty Cycle	<i>Department of Mechatronics Engineering, Akwa Ibom State Polytechnic, Ikot Osurua, PMB 1200, Nigeria.</i>
Oualid CHIBANE Karima SMILI Allaoua RAHMANI Ouarda CHIBANE Lazhar HEROUZ	Experimental Study on Insulating Material Charging	<i>Laboratory of electromechanics university Badji Mokhtar, Annaba, Algeria. Laboratory of technologies energetics systems, ENSTI-Annaba, Algeria. Laboratory of Electrical engineering, University of Béjaïa, Algérie.</i>

Date / 16.03.2023

Buenos Aires Local Time / 11:00-13:30

Ankara Local Time / 17:00-19:30

Head of Session: **Assoc. Prof. Dr. Nabila Sher &
Dr. Gulnaz Begum**

Hall-3 / Session-1

Zoom Meeting ID: **839 9319 6566**

Zoom Password: **491844**

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Salma ELAMIRI Soumia ABOUL-HROUZ Achraf CHAKIR Mohamed ZAHOUILY	Synthesis and Characterization of Novel Hydrogel Based on Alginate Grafted with Polyacrylamide for Slow-Controlled Release Fertilizer	<i>Laboratory of Materials, Catalysis and Valorization of natural resources, Hassan II University - Casablanca, Morocco. VARENA Center, MAScIR Foundation, Rabat Design, Rabat, Morocco.</i>
Dr. Abubakar Sani Umar Rabiou Belo	Phytochemical Screening and Antimicrobial Activities of Leaves Extracts of Dodonaea Viscosa Linn.	<i>Umaru Musa Yar'adua University Katsina State Nigeria Faculty of Natural and Applied Sciences Department of Pure and Industrial Chemistry, Nigeria.</i>
Demet Darcan Şafak METİN Ali Rıza DİNÇER	Investigation of the Change of Pollution Parameters as a Result of Mixing and Reaction of Textile Waste Water with Organic Peroxide Containing Waste Water	<i>Akpa Kimya, İstikbal Kurtpınar OSB Mah. Atatürk Cad:23/1 Muratlı, Tekirdağ, Türkiye. Namık Kemal Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü, Çorlu, Tekirdağ, Türkiye.</i>
Assoc. Prof. Dr. Nabila Sher Dr. Kalsoom Tariq Dr. Gulnaz Begum	Effect of Lipid-Based Multiple Micronutrients Supplementation in Underweight Primigravida Pre-Eclamptic Women on Maternal and Pregnancy Outcomes: Randomized Clinical Trial	<i>Biochemistry Department, Khyber Girls Medical College, Peshawar 25000, Pakistan.</i>
Mehmethan YILDIRIM Serap YALÇIN AZARKAN	Investigation of Vincristine and Etoposide Cytotoxic Effect on MDA-MB-231 Cell Line	<i>Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Kırşehir, Türkiye. Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Kırşehir, Türkiye.</i>
K.R.Padma K.R.Don	Artificial Photosynthesis with Gold Nanostructures Incorporation in Non-Photosynthetic Bacteria	<i>Assistant Professor, Department of Biotechnology, Sri Padmavati Mahila Visvavidyalayam (Women's) University, Tirupati. Reader, Department of Oral Pathology and Microbiology, Sree Balaji Dental College and Hospital, Bharath Institute of Higher Education and Research (BIHER) Bharath University, Chennai, Tamil Nadu, India.</i>
Abbasova Nahidə Şavaat qızı	Prophylactic Control Measures Against Field Mice in Irrigated and Dry Grain Crops	<i>Scientific Research Institute of Plant Protection and Technical Plants, Azerbaijan.</i>
Assist. Prof. Dr. Tarık Güneş Res. Assist. Sıla Kale	An Investigation to Determine the Role and Effect of Maintenance Factors in Aircraft Accidents	<i>İstanbul Nişantaşı University, School of Civil Aviation, Department of Aviation Electric and Electronics, Istanbul, Türkiye.</i>

Date / 16.03.2023

Buenos Aires Local Time / 11:00-13:30

Ankara Local Time / 17:00-19:30

Head of Session: **Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR**

Hall-4 / Session-1

Zoom Meeting ID: **839 9319 6566**

Zoom Password: **491844**

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Lect. Gökşad Cemil KOTAN	PHYSIOLOGY OF NEURONAL DAMAGE MARKER NEURON-SPECIFIC ENOLASE	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program.</i>
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Lect. Gökşad Cemil KOTAN	ASTROCYTIC AND BRAIN DAMAGE MARKER S100 CALCIUM BINDING PROTEIN B (S100B) PHYSIOLOGY	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program.</i>
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Lect. Gökşad Cemil KOTAN	PHYSIOLOGY OF ESSENTIAL INTERMEDIATE FILAMENT PROTEIN OF ASTROCYTES AND ASTROCYTIC ACTIVITY MARKER GLIAL FIBRILAR ACIDIC PROTEIN (GFAP)	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program.</i>
Asst. Prof. Şeyma AYDEMİR Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR	THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE KISSPEPTIN/GPR54 SYSTEM IN THE REPRODUCTIVE SYSTEM	<i>Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program. Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation.</i>
Asst. Prof. Şeyma AYDEMİR Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR	INVESTIGATION OF THE PHYSIOLOGY OF THE FUNCTIONAL SPERMA MARKER A-KINASE BINDING PROTEIN-4 PRECURSOR PROTEIN (ProAKAP4)	<i>Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program. Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation.</i>
Asst. Prof. Şeyma AYDEMİR Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Lect. Gökşad Cemil KOTAN	INVESTIGATION OF METABOLIC, ADIPOKINE (IRISIN, SPEXIN, VISFATIN) AND ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS (GRP78) RESPONSE IN MONTOPHONE CATTLE WITH DIFFERENT CONDITION SCORE IN PREGNANCY AND LACTATION PERIOD	<i>Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program. Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Hitit University, Alaca Avni Çelik Vocational School, Laboratory and Veterinary Program.</i>
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Postgraduate Student Ayşe AYDOĞDU ŞENTÜRK	RELATIONSHIP OF GM2 GANGLIOSIDE ACTIVATOR (GM2A) PROTEIN AND ALZHEIMER'S DISEASE	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Bayburt University, Faculty of Applied Sciences, Department of Organic Agricultural Management.</i>

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Food Technologist Mehmet Emin ŞAHİN	RELATIONSHIP WITH FABKIN HORMONE PHYSIOLOGY AND DIABETES	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Bayburt University, Faculty of Applied Sciences, Department of Organic Agricultural Management.</i>
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Veterinarian Şeref Hakan AKTÜRK	TYPE B NATRIURETIC PEPTIDE PHYSIOLOGY AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR DISEASES	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Bayburt University, Faculty of Applied Sciences, Department of Organic Agriculture and Management.</i>
Assoc. Prof. Bülent BAYRAKTAR Postgraduate Student Zeynep Nihan ÜLKER	THE PHYSIOLOGY OF NEUROFILIN-1 AND ITS ROLE IN SARS-CoV-2 (COVID-19) INFECTION	<i>Bayburt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation. Bayburt University, Faculty of Applied Sciences, Department of Organic Agricultural Management.</i>
Assoc. Prof. Volkan GÜL Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU	INVESTIGATION OF SALEP PLANT, WHICH HAS A MIRACLE EFFECT ON IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING AND RESPIRATORY SYSTEM DISEASES	<i>Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture Department of Genetics and Bioengineering</i>
Assoc. Prof. Volkan GÜL Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU	INVESTIGATION OF EUCALYPTUS PLANT WITH ANTIBACTERIAL EFFECT	<i>Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture Department of Genetics and Bioengineering</i>
Assoc. Prof. Volkan GÜL Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU	INVESTIGATION OF A NATURAL BIOTATTENANT PLANT STEVIA	<i>Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture Department of Genetics and Bioengineering</i>
Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU Assoc. Prof. Volkan GÜL	INVESTIGATION OF NETTLE PLANT WITH IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING EFFECT	<i>Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture Department of Genetics and Bioengineering Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing</i>
Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU Assoc. Prof. Volkan GÜL	INVESTIGATION OF ROSE HAND PLANT WITH ANTI-CANCEROGENIC EFFECT	<i>Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture Department of Genetics and Bioengineering Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing</i>
Asst. Prof. Fırat SEFAOĞLU Assoc. Prof. Volkan GÜL	INVESTIGATION OF ASPIR PLANT WITH	<i>Kastamonu University Faculty of Engineering and Architecture</i>

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
	ANTIDIABETIC EFFECT	<i>Department of Genetics and Bioengineering Bayburt University, Aydıntepe Vocational School, Department of Food Processing</i>

Date / 16.03.2023
Buenos Aires Local Time / 11:00-13:30
Ankara Local Time / 17:00-19:30
Head of Session: Dr. Hasbi Ibrahim

Hall-5 / Session-1
Zoom Meeting ID: 839 9319 6566
Zoom Password: 491844

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Fattouche Maroua Belaidi Salah Hochlaf Majdi Chtita Samir Abchir Oussama	EVALUATION IN SILICO DE L'ACTIVITE INHIBITRICE DE CERTAINS DERIVES D'ISOTHIAZOLE D'INTERET PHARMACEUTIQUE	<i>Groupe de Chimie Computationnelle et Pharmaceutique, Laboratoire LMCE, département de Chimie, Faculté des sciences, Université de Biskra, 07000, Biskra, Algérie. Groupe de chimie théorique du Laboratoire de modélisation et simulation multi-échelles, professeur à l'Université Paris-Est Marne-la-Vallée, France. Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux, Faculté des Sciences Ben M'Sik, Université Hassan II de Casablanca, BP7955, Sidi Othmane, Casablanca, Marocco</i>
Ikhlass Benamara Sofiane Amara	MODELLING AND SIMULATION OF COFFEE HUSK PYROLYSIS FOR BIO-OIL PRODUCTION	<i>Materials and Renewable Energy Research Unit (URMER) Abou bekr belkaid University Tlemcen (Algeria).</i>
Hichem BELAID Mohammed HIMEUR Hassina ZIOU	Validation of finite element membrane for bending behavior with shear	<i>University May 8, 1945, Faculty technology, Department of Civil and Hydraulic Engineering, Guelma, 24000, Algeria. National Centre for Studies and Integrated Research on Building (CNERIB), Algiers, 16000, Algeria</i>
Yusma Indah Jayadi S. Gz. M. Kes Yudi Adnan S. Kep. M. Kes Dr. Hasbi Ibrahim SKM.M.Kes Futri Alifia Rezkiyanti Nirvana Putri Awaliah	EDUCATION OF LOCAL FOOD SOURCES AND IODIZED SALT IN MACCINI BAJI VILLAGE, TAKALAR DISTRICT	<i>Alauddin State Islamic University Makassar</i>
Abderrahmane RAHOU Mostafa LAYACHI Mustapha AKODAD Najib EL OUAMARI Ali SKALLI Brahim OUDRA Asmae AKNAF Mitja KOLAR Jernej IMPERL Petranka PETROVA Mourad BAGHOUR	Quality and safety of the edible seaweed <i>Ulva lactuca</i> (Chlorophyta) from the Marchica lagoon (NE Morocco, Mediterranean)	<i>Mohammed the first University, multidisciplinary faculty, departement of biology, Nador, Morocco. Regional Center of INRH-Nador, Morocco. Cadi Ayyad University, Faculty of Sciences Semlalia, departement of biology, Marrakech, Morocco. University of Ljubljana, Faculty of Chemistry and Chemical Technology, Ljubljana, Slovenia. South West University, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Department of Chemistry, Blagoevgrad, Bulgaria.</i>

AUTHORS	PRESENTATION TITLE	AFFILIATION
Rehab K. Al-Shemary	Microwave synthesis of Schiff base from medication and 8-hydroxyquinoline / 1,10-phenanthroline as a co-ligand with complexes: cytotoxic, antibacterial, and DNA interaction efficacy	<i>University of Baghdad, College of Education for pure science Ibn Al-Haitham</i>
Rehab K. Al-Shemary	Synthesis of some Schiff base metal complexes involving trimethoprim and 2'-amino-4-chlorobenzophenone: Spectral, thermal, DNA Cleavage antimicrobial, antifungal and Cytotoxic activity studies	<i>University of Baghdad, College of Education for pure science Ibn Al-Haitham</i>

CONTENT

CONGRESS ID	i
PHOTO GALLERY	ii
SCIENTIFIC COMMITTEE	iii
PROGRAM	iv
CONTENT	v

FULL TEXTS BOOK

Bülent BAYRAKTAR & Ayşe AYDOĞDU ŞENTÜRK <i>RELATIONSHIP OF GM2 GANGLIOSIDE ACTIVATOR (GM2A) PROTEIN AND ALZHEIMER'S DISEASE</i>	1
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU <i>INVESTIGATION OF EUCALYPTUS PLANT WITH ANTIBACTERIAL EFFECT</i>	10
Yusma Indah Jayadi S. Gz, M. Kes, Yudi Adnan, S. Kep., M. Kes, Hasbi Ibrahim, SKM.M.Kes, Futri Alifia Rezkiyanti, Nirvana Putri Awaliah <i>EDUCATION OF LOCAL FOOD SOURCES AND IODIZED SALT IN MACCINI BAJI VILLAGE, TAKALAR DISTRICT</i>	16
Rehab K. Al-Shemary <i>MICROWAVE SYNTHESIS OF SCHIFF BASE FROM MEDICATION AND 8-HYDROXYQUINOLINE / 1,10-PHENANTHROLINEAS A CO-LIGAND WITH COMPLEXES: CYTOTOXIC, ANTIBACTERIAL, AND DNA INTERACTION EFFICACY</i>	29
Rehab K. Al-Shemary <i>SYNTHESIS OF SOME SCHIFF BASE METAL COMPLEXES INVOLVING TRIMETHOPRIM AND 2'-AMINO-4-CHLOROBENZOPHENONE: SPECTRAL, THERMAL, DNA CLEAVAGE ANTIMICROBIAL, ANTIFUNGAL AND CYTOTOXIC ACTIVITY STUDIES</i>	46
Bülent BAYRAKTAR & Gökşad Cemil KOTAN <i>NEURONAL DAMAGE MARKER NEURON-SPECIFIC ENOLASE PHYSIOLOGY</i>	60
Durmuş Burak DEMİRKAYA & Serap YALÇIN AZARKAN <i>MDA-MB-231 HÜCRE HATTINDA TAMOKSİFEN VE KLORAMBUSİL'İN SİTOKSİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI</i>	67
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU <i>INVESTIGATION OF A NATURAL BIOTATTENANT PLANT STEVIA</i>	76
Michael Okon Basse, Aniekan Essienubong Ikpe, Victor Okon David <i>FAILURE ANALYSIS OF VEHICULAR CAMSHAFT COMPONENT WITH VARIABLE MATERIALS SUBJECTED TO MULTI-TRANSLATED NON- PROPORTIONAL LOADING CONDITIONS IN ITS DUTY CYCLE</i>	82
Cansu AYDIN, Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU, Serap YALÇIN AZARKAN <i>INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC EFFECTS OF DELTAMETHRIN</i>	101

AND ACETAMIPRID ON THLE-2 CELL LINE	
Şeyma AYDEMİR & Bülent BAYRAKTAR THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE KISSPEPTIN/GPR54 SYSTEM IN THE REPRODUCTIVE SYSTEM	112
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU INVESTIGATION OF THE SALEP PLANT, WHICH HAS A MIRACLE EFFECT ON IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING AND RESPIRATORY SYSTEM DISEASES	118
Fırat SEFAOĞLU & Volkan GÜL INVESTIGATION OF ASPİR PLANT WITH ANTIDIABETIC EFFECT	123
Şeyma AYDEMİR & Bülent BAYRAKTAR INVESTIGATION OF THE PHYSIOLOGY OF THE FUNCTIONAL SPERMA MARKER A-KINASE BINDING PROTEIN-4 PRECURSOR PROTEIN (ProAKAP4)	129
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU INVESTIGATION OF THE SALEP PLANT, WHICH HAS A MIRACLE EFFECT ON IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING AND RESPIRATORY SYSTEM DISEASES	136
Bülent BAYRAKTAR & Mehmet Emin ŞAHİN RELATIONSHIP WITH FABKIN HORMONE PHYSIOLOGY AND DIABETES	141
Bülent BAYRAKTAR & Zeynep Nihan ÜLKER THE PHYSIOLOGY OF NEUROPILIN-1 AND ITS ROLE IN SARS-CoV-2 (COVID-19) INFECTION	147
Bülent BAYRAKTAR & Gökşad Cemil KOTAN ASTROCYTIC AND BRAIN DAMAGE MARKER S100 CALCIUM BINDING PROTEIN B (S100B) PHYSIOLOGY	153
Bülent BAYRAKTAR & Gökşad Cemil KOTAN PHYSIOLOGY OF ESSENTIAL INTERMEDIATE FILAMENT PROTEIN OF ASTROCYTES AND ASTROCYTIC ACTIVITY MARKER GLIAL FIBRILAR ACIDIC PROTEIN (GFAP)	158
Bülent BAYRAKTAR & Şeref Hakan AKTÜRK BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE PHYSIOLOGY AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR DISEASES	162
Fırat SEFAOĞLU & Volkan GÜL INVESTIGATION OF NETTLE PLANT WITH IMMUNITY STRENGTHENING EFFECT CAUSED	167
Fırat SEFAOĞLU & Volkan GÜL INVESTIGATION OF ROSE HAND PLANT WITH ANTI-CANCEROGENIC EFFECT	173
Demet Darcan, Şafak METİN, Ali Rıza DİNÇER INVESTIGATION OF THE CHANGE OF POLLUTION PARAMETERS AS A RESULT OF MIXING AND REACTION OF TEXTILE WASTE WATER WITH ORGANIC PEROXIDE CONTAINING WASTE WATER	179
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU INVESTIGATION OF EUCALYPTUS PLANT WITH ANTIBACTERIAL	190

<i>EFFECT</i>	
HUSAM ALDAİN MHMOOD SABRY SABRY, Durmuş Burak DEMİRKAYA, Serap Yalçın AZARKAN <i>INVESTIGATION OF CYTOTOXIC EFFECT OF ATORVASTATIN ON BREAST CANCER</i>	196
Mehmethan YILDIRIM & Serap YALÇIN AZARKAN <i>INVESTIGATION OF VINCRISTINE AND ETOPOSIDE CYTOTOXIC EFFECT ON MDA-MB-231 CELL LINE</i>	202
Volkan GÜL & Fırat SEFAOĞLU <i>INVESTIGATION OF A NATURAL BIOTATTENANT PLANT STEVIA</i>	211
Meral EKİM & Hasan EKİM <i>THE IMPORTANCE OF HEALTHY NUTRITION IN EARTHQUAKE VICTIMS</i>	217
Meral EKİM & Hasan EKİM <i>BENEFITS OF THE MEDITERRANEAN DIET FOR OUR HEALTH</i>	223

GM2 GANGLİOSİD AKTİVATÖRÜ (GM2A) PROTEİNİ ve ALZHEİMER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

RELATIONSHIP OF GM2 GANGLIOSIDE ACTIVATOR (GM2A) PROTEIN AND
ALZHEIMER'S DISEASE

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Ayşe AYDOĞDU ŞENTÜRK

Yüksek Lisans Öğrencisi, Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimleri Fakültesi, Organik
Tarım İşletmeciliği Bölümü

ORCID ID: 0000-0001-7706-5433

ÖZET

Ganglioside GM2 aktivatörü (GM2A), GM2 geni tarafından kodlanan, lizozomal enzim Beta (β)-heksosaminidaz A için substrata özgü bir kofaktör olarak işlev gören glikosillenmiş formda bulunan ve 17.6 kDa moleküler ağırlığına sahip bir lizozomlarda lokalize bir glikolipid taşıma proteindir.

GM2A, β -heksosaminidaz A işlevi için gerekli, toksik maddelerin parçalanarak, geri dönüşümünde lizozomal faaliyeti ve fonksiyonları beyin ve omurilikte kritik bir rol oynayan proteindir. GM2A, gangliyoitleri bağlayarak, gangliyoit GM2 bozunmasını uyardır.

β -heksosaminidaz A tarafından sadece gangliyoit GM2 ve glikolipid GA2'nin parçalanmasını uyardır. GM2A geninde meydana gelen olası mutasyonlar, GM2A aktivitesini bozarak, β -heksosaminidaz A'nın GM2 gangliyoitini parçalamasını engellemektedir. Gangliyoitlerin birikmesi ile beyin, omurilik ve nöronlarda GM2A birikimiyle birlikte toksik etki oluşur ve nörit bütünlüğünün kaybına neden olan ve spontan nöronal aktiviteyi azaltarak, nöronal hasar oluşumuna ve lizozomal faaliyetin neden olmaktadır. Bu nedenle, Alzheimer lizozomal depo hastalıkları olan Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığının ortaya çıkmasında rolü bulunan bir proteindir.

Bu kapsamda, GM2 gangliyoit aktivatörü proteini (GM2A) fizyolojisi ve Alzheimer hastalığı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle GM2A'yı Alzheimer ve lizozomal depo hastalıklarını hedefleyen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: GM2 gangliyoit aktivatörü proteini, β -heksosaminidaz A, Alzheimer, Lizozomal Depo Hastalığı, Nöron

ABSTRACT

Ganglioside GM2 activator (GM2A) is a glycolipid transport protein localized in lysosomes with a molecular weight of 17.6 kDa, located in glycosylated form, which acts as a substrate-specific cofactor for the lysosomal enzyme Beta (β)-hexosaminidase A, encoded by the GM2 gene.

GM2A is a protein essential for the function of β -hexosaminidase A, and its lysosomal activity and functions play a critical role in the brain and spinal cord in the breakdown and recycling of toxic substances. GM2A stimulates ganglioside GM2 degradation by binding gangliosides. It only stimulates the degradation of ganglioside GM2 and glycolipid GA2 by β -hexosaminidase A. Possible mutations in the GM2A gene disrupt GM2A activity, preventing β -hexosaminidase A from degrading GM2 ganglioside. With the accumulation of gangliosides, a toxic effect occurs with the accumulation of GM2A in the brain, spinal cord and neurons, and it causes neuronal damage and lysosomal activity by reducing spontaneous neuronal activity, which causes loss of neurite integrity. Therefore, Tay-Sachs disease, which is Alzheimer's lysosomal storage diseases, is a protein that has a role in the emergence of Sandhoff disease.

In this context, it is aimed to examine the physiology of GM2 ganglioside activator protein (GM2A) and its relationship with Alzheimer's disease. In addition, it is thought that the development of therapeutic interventions specifically targeting GM2A, Alzheimer's and lysosomal storage diseases and the data to be obtained by combining what has been done in this field will be a valuable resource for future studies.

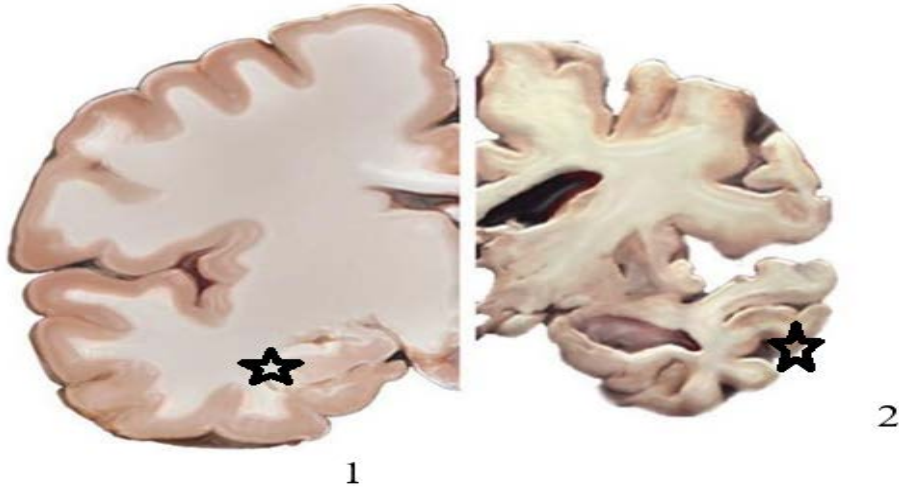
Keywords: GM2 ganglioside activator protein, β -hexosaminidase A, Alzheimer's, Lysosomal Storage Disease, Neuron

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), β -amiloid ($A\beta$) içeren hücre dışı plaklar ve tau içeren hücre içi nörofibriller yumaklar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, yavaş ilerleyen çoğunlukla medial temporal lobu ve birleştirici neokortikal yapıları etkileyen kronik seyirli bir hastalıktır (De-Paula ve ark., 2012).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda AH kademeli bir şekilde ilerleyen bilişsel, davranışsal ve işlevsel değişikliklere sebep olan ve beyinde amiloid ve tau proteininin birikimi ile ilişkili nörodejeneratif bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır AH'de tipik olarak belirgin amnestik bilişsel bozulma ile kendini gösterir, ancak daha az sıklıkla amnestik olmayan bilişsel bozukluk olarak da ortaya çıkabilir. AH'nin kısa süreli hafıza güçlüğü durumu en yaygın olarak görülen durumlardan birisidir ancak ifade edici dil gecikmesi, görsel uzamsal işleme ve yürütücü (zihinsel çeviklik) işlevlerde de bozulma meydana gelmektedir (Castellani ve ark., 2010).

Alzheimer hastalığı (AH), protein agregatlarının birikmesi ile karakterize edilen nörodejeneratif hastalıklardır (Alzheimer's Association, 2017; Kalia ve Lang, 2015). AH'de kümelenmiş halde amiloid β ($A\beta$) peptit (Masters ve ark., 1985) ve hiperfosforillenmiş tau proteini (P-Tau) (Grundke-Iqbal ve ark., 1986) içeren plaklar ve düğüm birikimi meydana gelmektedir.



Şekil 1. Sağlıklı ve Alzheimer hastalığı durumunda beyin görünülerinin karşılaştırmalı görünümü (NIH, 2023).

(1:Sağlıklı Beyin; 2:Alzheimer Hastalığında Beyin)

AH'nın patogenizinde A β birikimi, ilerlemiş hastalıkta inflamasyona, oksidatif hasara ve metabolik başarısızlığa yol açarak yaygın nöronal ölüm ve serebral atrofiye yol açmasıyla önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Mattson, 2004). AH'ı beyinde ilk olarak düşünme ve konuşma merkezi olan beyin hipokampus bölümünde başlar, nöronal hasarla birlikte şekillenen nöron ölümü ve beyinde küçülmeye başlamaktadır (Şekil 1). AH'nın semptomları ise, hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte prelinik veya presemptomatik, hafif ve demans aşaması olarak sınıflandırılmaktadır. AH'nın semptomları aşamalara göre DSM-5 sınıflandırmasından farklılık göstermektedir. En sık görülen formu, uzun süreli belleğin göreceli olarak korunmasıyla birlikte epizodik kısa süreli bellek kaybıdır ve çoğu hastada başvuru semptomu olmasa bile ortaya görülebilmektedir. Kısa süreli hafıza bozukluğunu problem çözme, muhakeme, yürütücü işlevler, motivasyon eksikliği ve dağınıklık takip eder, bu da çoklu görev ve soyut düşünme ile ilgili sorunlara yol açmaktadır. Erken aşamalarda, yürütme işlevindeki bozulma hafiften önemliye değişmektedir. Akabinde konuşma bozukluğu ve görsel uzamsal becerilerde bozulma belirtileri görülmektedir. Apati, sosyal geri çekilme, disinhibisyon, ajitasyon, psikoz ve gezinme gibi nöropsikiyatrik belirtiler de orta ila geç aşamalarda yaygın olarak görülmektedir. Öğrenilmiş motor görevleri yerine getirmede güçlük (dispraksi), koku alma bozukluğu, uyku bozuklukları, distoni, akatizi gibi ekstrapiramidal motor belirtiler ve parkinson semptomları hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Bunu ilkel refleksler, idrar kaçırma ve tam olarak bakım gerektiren evre izlemektedir. AH, başlangıçta yalnızca bozulmuş hafıza ile ilişkilidir, ancak zamanla kişi depresyon, kaygı, öfke, sinirlilik, uykusuzluk ve paranoya gibi ciddi bilişsel ve davranışsal belirtiler geliştirebilmektedir. Hastalık ilerlemesine bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin çoğunda yardıma ihtiyaç duymaya başlamaktadır. Hastalığın son evresine doğru yürümek bile zorlaşır ve birçoğu yemek yiyemeyebilir veya aspirasyon pnömonisine yol açan yutma güçlükleri gelişebilmektedir (Maccioni ve ark., 2018; Zilberzwige-Tal ve Gazit, 2018; Tang ve ark., 2019). AH'nın teşhisinden ölüme kadar geçen süre değişkenlik göstermektedir. Bazı hasta bireyler beş yıl içinde ölebilir ve diğerleri on yıl hayatta kalabilmektedir. Ancak hastalığa bağlı olarak hasta bireyin genel olarak yaşam kalitesi çok düşüktür. AH'nın kesinleşen bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığa bağlı olarak

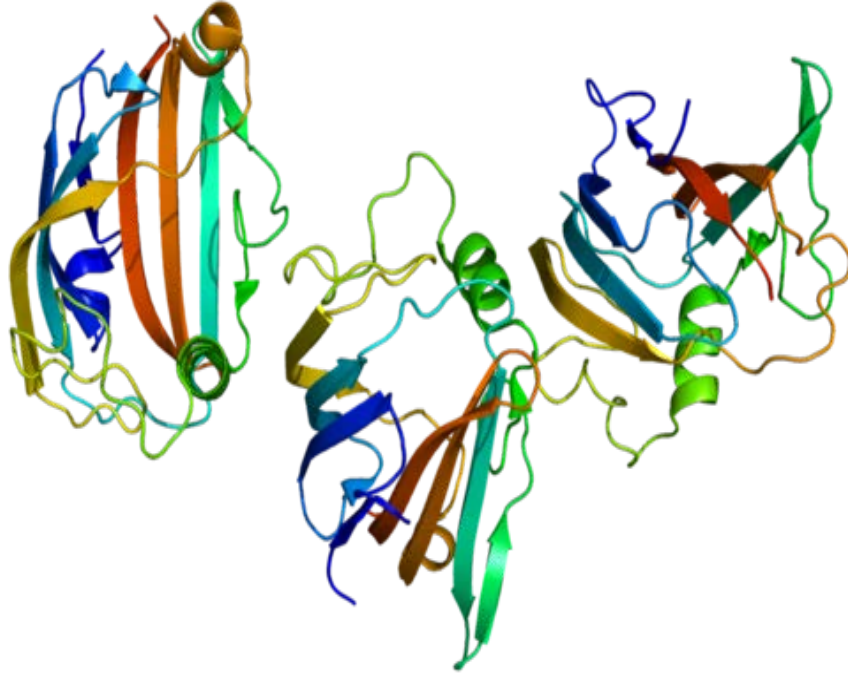
görülen semptomlar doğrultusunda yani sadece semptomatik tedavi uygulanabilmektedir. AH tedavisi için iki ilaç kategorisi onaylanmıştır: kolinesteraz inhibitörleri ve kısmi N-metil D-aspartat (NMDA) antagonistleri kullanılmaktadır (Maccioni ve ark., 2018; Adlimoghaddam ve ark., 2018). AH'nın başlangıç döneminde görülen patolojik değişiklikler intranöronal genişlemiş erken endozomların, pre-lizozomal otofajik veziküllerin birikimi gözlenmektedir (Cataldo ve ark., 1997; Cataldo ve ark., 2000; Nixon ve ark., 2005). Ayrıca son zamanlarda gerçekleştirilen araştırma sonucunda AH' hastalığı ile GM2A proteini ilişkisi bildirilmekle birlikte hastalıkta GM2A düzeyi önemli oranda arttırdığı bildirilmektedir (Heywood ve ark., 2015).

2. GM2A (GANGLİOSİD GM2 AKTİVATÖR) PROTEİNİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Alzheimer hastalığının (AH) ortaya çıkması ve başlamasında, çözünür, toksik olmayan amiloid β -proteininin ($A\beta$), β -tabakaları açısından zengin, kümelenmiş, toksik bir forma dönüştürülmesi süreci önemli bir adımı oluşturmaktadır. $A\beta$ 'nin kolesterol, fosfolipidler ve gangliyositler gibi zar bileşenleri ile etkileşimlerinin bir sonucu olarak nöronal zar akışkanlığında değişikliklere neden olduğu, membran akışkanlığındaki $A\beta$ değişiklikleri, peptidin kolesterol, fosfolipidler ve gangliyositler gibi membran bileşenleri ile kimyasal etkileşimleri tarafından indüklenebildiği bildirilmektedir (Eckert ve ark., 2010). Gangliositler $A\beta$ 'lere güçlü bir afiniteye sahip olduklarından (Ariga ve ark., 2001), membran akışkanlığında $A\beta$ 'yi bağlayarak $A\beta$ 'lerin konformasyonel değişikliklerine katılabilirler. Bu nedenle gangliosid metabolizmasının AH patogenezi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Mutoh ve ark., 2006; Ariga ve ark., 2008). AH beyinlerinde "GA β " olarak adlandırılan bir GM1 ve $A\beta$ kompleksi tanımlanmış ve AH bireylerin beyinlerinde anormal gangliosid metabolizması da meydana gelmektedir. Ayrıca, Molander-Melin ve ark. (2005) tarafından AH'nda yüksek düzeyde gangliosid GM1 ve GM2 içerdiğini bildirmiştir (Molander-Melin ve ark., 2005). AH erken aşamasında GM1 ve GM2 düzeyleri, yavaş yavaş membransal bozulmalarına neden olan ve böylece bu tür zar alanlarının varlığına bağlı olan hücrel fonksiyonları etkileyen $A\beta$ plaklarının oluşumunu hızlandırıcı etki göstermektedir (Mutoh ve ark., 2006; Mutoh ve ark., 2006).

GM2 gangliosid aktivatörü proteini (GM2A), glikosillenmiş formunda 17.6 kDa moleküler ağırlığa sahip, GM2'nin terminal GalNAc'sinin yanı sıra asialo-GM2'nin (GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer) (GA2) β - N -asetilheksosaminidaz A tarafından bölünmesini uyaran GM2 geni tarafından kodlanan, lizozomal enzim β -heksosaminidaz A için substrata özgü bir kofaktör görevi gören lizozomlarda lokalize bir glikolipid taşıma proteindir. GM2A, GM2'nin bozunmasında yer alan β -heksosaminidaz A'nın (HexA, $\alpha\beta$ heterodimer) bir ko-faktörü olarak görev almaktadır (Smiljanic-Georgijev ve ark., 1997; Zarghooni ve ark., 2004).

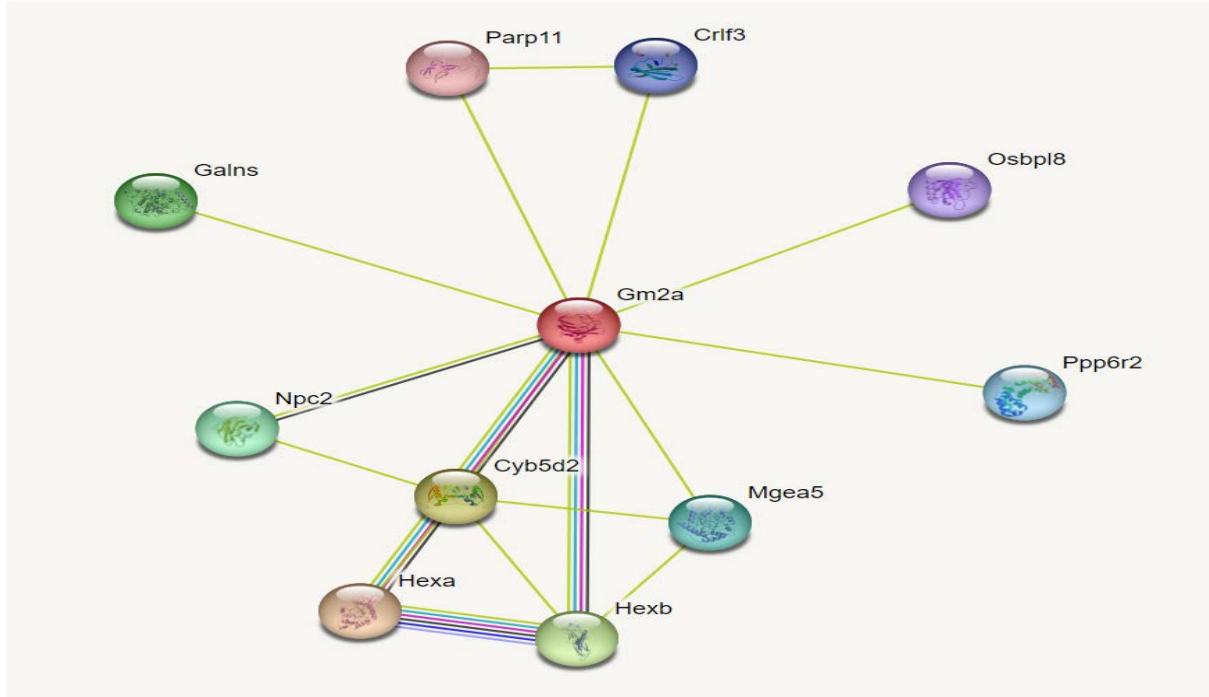
Gangliosidler AH'nda plazma membranında $A\beta$ agregasyonunu etkileyen GM1 ve AH ile ilişkili gangliozide bağlı $A\beta$ seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (Ariga ve ark., 2011). GM2 gangliyosidozları, sırasıyla insan lizozomal β -heksosaminidaz (Hex) α - ve β -alt birimlerini ve GM2 aktivatör proteinini (GM2A) kodlayan HEXA ,HEXB ve GM2A genlerindeki mutasyonları, GM2 gangliyosidozları, aşırı GM2 birikimi Tay-Sachs hastalığı (TSD, varyant B), Sandhoff hastalığı (SD, varyant O) ve GM2 gangliosid (GM2) aktivatör proteini (GM2A) eksikliği (varyant AB) dahil olmak üzere ilişkili nörodejeneratif lizozomal depo hastalıkların ortaya çıkmasında rolü bulunmaktadır (Gravel, 2001). GM2A, diğer sfingolipid aktivatör proteinleri ile birlikte diğer gangliyozidlerin ve glikosfingolipidlerin degradasyonuna da yardımcı olmaktadır (Breiden ve Sandhoff, 2019).



Şekil 1. Gangliosid GM2 Aktivatör (GM2A) moleküler yapısı (PDB, 2022).

GM2A, GM2'yi β -heksosaminidaz A'ya sunarak gangliozit GM2 bozunmasını uyarır. β -heksosaminidaz A, GM2A ile birlikte, gangliozit GM2'nin ve terminal N-asetil heksozaminleri içeren diğer moleküllerin bozunmasını katalize etmektedir. GM2A, gangliozid GM2 degradasyonuna bağlanan ve onu uyan bir lipit taşıma proteindir ve bu gendeki mutasyonlar, GM2 gangliosidoz, AB varyantı ile sonuçlanmaktadır (Breiden ve Sandhoff, 2019).

GM2A, nöronal ateşlemeyi azaltabilen ve nörit bütünlüğü kaybına neden olması nedeniyle Alzheimer hastalığına neden olan ve hastalığın ilerlemesinde etkili yeni bir protein olarak tanımlanmıştır. GM2A'yı AH'nda insan beyninde yükselen ve insan nöronları üzerinde nörotoksik etkiler gösterebilen bir faktör olarak bildirilmektedir (Hsieh ve ark., 2022).



Şekil 2. GM2 gangliosid aktivatörü (GM2A) proteini ile bazı proteinlerin etkileşimi (Sinobiological, 2023).

***GM2:** GM2 gangliosid aktivatörü ;**HEXA:** Heksozaminidaz A; **Hexb:** Beta-heksosaminidaz alt birimi beta; **Cyb5d2:** 2 İçeren Sitokrom B5 Alanı; **Npc2:** NPC Hücre İçi Kolesterol Taşıyıcı 2; **Ppp6r2:** Serin/treonin-protein fosfataz 6 düzenleyici alt birim 2; **Crif3:** Sitokin reseptörü benzeri faktör 3; **Osbpl8:** Oksisterol bağlayıcı proteinle ilişkili protein 8; **Parap11:** Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) 11

AH'ında GM2A'nın serum ve beyin omurilik sıvısındaki düzeyi yükseldiği bildirilmektedir (Hsieh ve ark., 2022). GM2A, gangliosid dönüşümünde kilit bir rol oynamaktadır. GM2A, insan nöronlarının ortalama ateşleme hızını ve nörit bütünlüğünü azaltmak için yeterlidir. GM2A, nöronların kendi içindeki ekspresyon ile yükselecek ve lizozomların salınmasını takiben hem lizozomlarda hem de hücre dışı boşlukta GM2A'nın yükselmesine neden olmaktadır (Mencarelli ve ark., 2005; Breiden ve Sandhoff, 2019).

3. SONUÇ

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel yetenekteki düşüşün en yaygın nedenidir. Dil, hafıza, kavrama, dikkat, muhakeme ve muhakeme ile ilgili olan ve genellikle 65 yaş üstü kişilerde görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Gangliosid GM2 aktivatörü (GM2A), nöronal ateşlemeyi azaltabilen ve nörit bütünlüğü kaybına neden olması nedeniyle Alzheimer hastalığına neden olan ve hastalığın ilerlemesinde etkili yeni bir proteindir. Ayrıca AH'ında beyin ve nöronlar üzerinde nörotoksik etki gösterebilen bir faktör olan lizozomal enzim beta-heksosaminidaz A için substrata özgü bir kofaktör görevi gören küçük bir glikolipid taşıma proteindir. GM2A, nöronal savunmayı etkileyen proteinlerin keşfi ile Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve lizozomal depo hastalıklara yönelik terapiler içerisinde umut

vaat eden moleküllerden birisidir. Ancak, GM2A fizyolojisi ile hastalıklardaki fizyolojik rolünün aydınlatılmasına yönelik araştırma ve çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

Adlimoghaddam, A., Neuendorff, M., Roy, B., & Albensi, B. C. (2018). A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(10), 876-888.

Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Glia—more than just brain glue. *Nature*, 457(7230), 675-677.

Alzheimer's Association. (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 325-373.

Ariga, T., Kobayashi, K., Hasegawa, A., Kiso, M., Ishida, H., & Miyatake, T. (2001). Characterization of high-affinity binding between gangliosides and amyloid β -protein. *Archives of biochemistry and biophysics*, 388(2), 225-230.

Ariga, T., McDonald, M. P., & Robert, K. Y. (2008). Thematic Review Series: Sphingolipids. Role of ganglioside metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease—a review. *Journal of lipid research*, 49(6), 1157-1175.

Ariga, T., Wakade, C., & Yu, R. K. (2011). The pathological roles of ganglioside metabolism in Alzheimer's disease: effects of gangliosides on neurogenesis. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011.

Breiden, B., & Sandhoff, K. (2019). Lysosomal glycosphingolipid storage diseases. *Annual review of biochemistry*, 88, 461-485.

Breiden, B., & Sandhoff, K. (2019). Lysosomal glycosphingolipid storage diseases. *Annual review of biochemistry*, 88, 461-485.

Cataldo, A. M., Barnett, J. L., Pieroni, C., & Nixon, R. A. (1997). Increased neuronal endocytosis and protease delivery to early endosomes in sporadic Alzheimer's disease: neuropathologic evidence for a mechanism of increased β -amyloidogenesis. *Journal of Neuroscience*, 17(16), 6142-6151.

Cataldo, A. M., Peterhoff, C. M., Troncoso, J. C., Gomez-Isla, T., Hyman, B. T., & Nixon, R. A. (2000). Endocytic pathway abnormalities precede amyloid β deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations. *The American journal of pathology*, 157(1), 277-286.

Dehay, B., Martinez-Vicente, M., Caldwell, G. A., Caldwell, K. A., Yue, Z., Cookson, M. R., ... & Bezdard, E. (2013). Lysosomal impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(6), 725-732.

Deloulme, J. C., Helies, A., Ledig, M., Lucas, M., & Sensenbrenner, M. (1997). A comparative study of the distribution of α - and γ -enolase subunits in cultured rat neural cells and fibroblasts. *International journal of developmental neuroscience*, 15(2), 183-194.

Doetsch, F. (2003). The glial identity of neural stem cells. *Nature neuroscience*, 6(11), 1127-1134.

Eckert, G. P., Wood, W. G., & Muller, W. E. (2010). Lipid membranes and β -amyloid: a harmful connection. *Current Protein and Peptide Science*, 11(5), 319-325.

- Gravel, R. A. K. M. (2001). The GM2 gangliosidoses. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 3827-3876.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(13), 4913-4917.
- Heywood, W. E., Galimberti, D., Bliss, E., Sirka, E., Paterson, R. W., Magdalinou, N. K., ... & Mills, K. (2015). Identification of novel CSF biomarkers for neurodegeneration and their validation by a high-throughput multiplexed targeted proteomic assay. *Molecular neurodegeneration*, 10, 1-16.
- Hsieh, Y. C., Negri, J., He, A., Pearse, R. V., Liu, L., Duong, D. M., ... & Young-Pearse, T. L. (2022). Elevated ganglioside GM2 activator (GM2A) in human brain tissue reduces neurite integrity and spontaneous neuronal activity. *Molecular neurodegeneration*, 17(1), 61.
- Hsieh, Y. C., Negri, J., He, A., Pearse, R. V., Liu, L., Duong, D. M., ... & Young-Pearse, T. L. (2022). Elevated ganglioside GM2 activator (GM2A) in human brain tissue reduces neurite integrity and spontaneous neuronal activity. *Molecular neurodegeneration*, 17(1), 61.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912.
- Maccioni, R. B., González, A., Andrade, V., Cortés, N., Tapia, J. P., & Guzmán-Martínez, L. (2018). Alzheimer s disease in the perspective of neuroimmunology. *The open neurology journal*, 12, 50.
- Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., & Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(12), 4245-4249.
- Mencarelli, S., Cavalieri, C., Magini, A., Tancini, B., Basso, L., Lemansky, P., ... & Sonnino, S. (2005). Identification of plasma membrane associated mature β -hexosaminidase A, active towards GM2 ganglioside, in human fibroblasts. *FEBS letters*, 579(25), 5501-5506.
- Molander-Melin, M., Blennow, K., Bogdanovic, N., & Dellheden, B. Månsson, JE, Fredman, P., 2005. Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development, increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J. Neurochem*, 92, 171-182.
- Mutoh, T., Hirabayashi, Y., Mihara, T., Ueda, M., Koga, H., Ueda, A., ... & Yamamoto, H. (2006). Role of glycosphingolipids and therapeutic perspectives on Alzheimer's disease. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 5(4), 375-380.
- National Institutes of Health (NIH), 2023. Healthy Brain compared to a brain suffering from Alzheimer's Disease. (<https://www.nih.gov>), (İnternet Erişim Tarihi:12.03.2023).
- Nixon, R. A., Wegiel, J., Kumar, A., Yu, W. H., Peterhoff, C., Cataldo, A., & Cuervo, A. M. (2005). Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 64(2), 113-122.
- PDB, (2023). Gangliosid GM2 Aktivator (GM2A) moleküler yapısı. (<https://www.rcsb.org/structure/2ag4>), (İnternet Erişim Tarihi: 10.03.2023).
- Sinobiological, (2023). GM2 gangliosid aktivatörü (GM2A) proteini ile bazı proteinlerin etkileşimi. (<https://www.sinobiological.com/category/gm2a>), İnternet Erişim Tarihi:10.03.2023.

Smiljanic-Georgijev, N., Rigat, B., Xie, B., Wang, W., & Mahuran, D. J. (1997). Characterization of the affinity of the GM2 activator protein for glycolipids by a fluorescence dequenching assay. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1339(2), 192-202.

Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839-840.

STRING, (2023). GM2 gangliosid aktivatörü (Gm2A) proteini ile bazı proteinlerin etkileşimi (<https://string-db.org/network/10090.ENSMUSP00000000608>), (İnternet Erişim Tarihi: 12.03.2023)

Tang, Y., Lutz, M. W., & Xing, Y. (2019). A systems-based model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(1), 168-171.

Zarghooni, M., Bukovac, S., Tropak, M., Callahan, J., & Mahuran, D. (2004). An α -subunit loop structure is required for GM2 activator protein binding by β -hexosaminidase A. *Biochemical and biophysical research communications*, 324(3), 1048-1052.

Zilberzwige-Tal, S., & Gazit, E. (2018). Go with the flow—Microfluidics approaches for amyloid research. *Chemistry—An Asian Journal*, 13(22), 3437-3447.

ANTİBAKTERİYEL ETKİYE SAHİP OKALİPTUS BİTKİSİNİN İNCELENMESİ INVESTIGATION OF EUCALYPTUS PLANT WITH ANTIBACTERIAL EFFECT

Volkan GÜL

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Fırat SEFAOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve
Biyomühendislik Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

Türkiye doğal zenginliği ile dünyanın en fazla endemik ve bitki çeşitliliği olan ülkelerden bir tanesidir. Bu özelliği sağlayan en önemli faktör ülkemizin dünya üzerinde bulunduğu coğrafik konumu ve buna bağlı olarak oluşan iklim tiplerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle ormanlarımız diğer ekosistemlere nazaran daha az müdahale edilmiş ve doğal yapısını halen koruyan doğal bölgelerimizdir. Bu özelliği ile ülkemiz ve dünya genelinde büyük öneme sahip biyolojik çeşitliliği de bünyesinde barındırmaktadır. Ormanlarımız genellikle sahil şeridinde veya yakınlarında yayılış gösteren ve ülkemiz yüzölçümünün ortalama %27 sini oluşturmaktadır. Ormanlar dünya genelinde önemli su, toprak, enerji, biyoçeşitlilik gibi kaynakları bünyesinde bulunduran önemli yaşam alanlarından bir tanesidir. Bitki örtüsü kadar ormanlarda yetişen ağaç türlerinin de yaşam döngüsü içerisinde birçok yararlı yönleri bulunmaktadır. Ağaçlar kereste, yakacak, kâğıt, boya, kozmetik, gıda, tıbbi, sosyal ve kültürel gibi çok geniş alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Önemli ağaçlardan bir tanesi olan ve ülkemizin Ege ve Akdeniz kıyı bölgelerinde yoğun olarak yetişen okaliptüs Myrataceae familyasına ait her dem yeşil boylu ağaç olan odunsu bitkilerden bir tanesidir. Ülkemize ilk olarak 1885 yılında Mersin Adana demir yolu yapımında çevre yolu süsü olarak Fransızlar tarafından getirilmiştir. Okaliptüs ağacı parfümeri, eczacılık, bataklik kurutma, inşaat, tıbbi boyacılık gibi çok geniş alanlarda kullanımı mevcuttur. Okaliptüs ağacının yapraklarından su buharı distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağlar antiviral, antibakteriyel ve antifungal gibi tedavi edici etkilerinden dolayı önemli tıbbi bitkilerden bir tanesidir. Okaliptüsten elde edilen uçucu yağı genellikle aromatik, kafura benzer kokuya sahip, açık sarı renkte ferahlatıcı ve yakıcı bir özelliği bulunmaktadır. Ayrıca okaliptüs yapraklarından elde edilen uçucu yağların bileşiminde bulunan fellandren ve aldehit içerikleri en yaygın uçucu yağlar olup, tıbbi kullanıma uygun yağlardır. Bir diğer yaygın bulunan citronellal içeriği ise parfümeri sanayisinin önemli maddelerinden birisidir. Son olarak α -fellandren'ce ve piperiton içerikleri endüstriyel uçucu yağ olarak kullanılmaktadır.

Önemli bir ağaç olan okaliptüs ağacının genellikle orman endüstrisi kullanımının yanında tıbbi amaçlı değerlendirilmesi göz ardı edilmemelidir. Özellikle ağacın yapraklarından elde edilen uçucu yağının şifa kaynağı olduğu unutulmayıp, bu konuda geniş bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu bilinmelidir. Bizim bu derlemedeki amacımız; bu ve buna benzer değerli tıbbi bitkilerin daha iyi anlaşılır olabilmesi için bitkiler hakkında genel bilgiler vermek ve bilimsel çalışmalara ışık tutmaktır.

Anahtar kelimeler: Antibakteriyel, antifungal, okaliptüs, uçucu yağ, 1,8-sineol

ABSTRACT

Turkey is one of the world's most endemic and plant diversity countries with its natural richness. The most important factor that provides this feature is the geographical location of our country in the world and the climate types formed accordingly. In particular, our forests are natural regions that have been less intervened than other ecosystems and still preserve their natural structure. With this feature, it also contains biological diversity, which is important in our country and worldwide. Our forests generally spread on or near the coastline, constituting 27% of our country's surface area. Forests are important habitats that contain important resources such as water, soil, energy, and biodiversity worldwide. Tree species that grow in forests and vegetation have many valuable aspects in their life cycle. Trees are widely used in many areas, such as timber, fuel, paper, paint, cosmetics, food, medical, social and cultural. Eucalyptus, one of the important trees that grow intensively in our country's Aegean and Mediterranean coastal regions, is one of the warm evergreen trees belonging to the Myrtaceae family. The French first brought it to our country in 1885 as a ring road ornament in the Mersin-Adana railway construction. Eucalyptus wood is used in various areas, such as perfumery, pharmacy, swamp drying, construction, and medical dyeing. Essential oils obtained from the leaves of the eucalyptus tree by steam distillation are important medicinal plants due to their therapeutic effects such as antiviral, antibacterial and antifungal. The essential oil obtained from eucalyptus is generally aromatic, has a camphor-like odor, has a light yellow color, and has refreshing and burning properties. In addition, the most common essential oils in the composition of essential oils obtained from eucalyptus leaves, phelandrene and aldehyde are oils suitable for medical use. Another widely found citronellal content is one of the important substances in the perfumery industry. Finally, α -felandrene and piperitone contents are used as an industrial essential oil.

The eucalyptus tree, an important tree, is generally used for medicinal purposes and forest industry use. It should not be forgotten that the essential oil obtained from the leaves of the tree is a source of healing, and it should be known that extensive scientific studies are needed on this subject. Our aim in this review; To give general information about plants and to shed light on scientific studies so that these and similar valuable medicinal plants can be better understood.

Keywords: Antibacterial, antifungal, eucalyptus, essential oil, 1,8-cineol

1. GİRİŞ

Tıbbi ve aromatik bitkiler gıda, kozmetik, baharat, ilaç gibi çok geniş alanlarda, geçmişten günümüze değişik amaçlar için kullanılmaktadır. Bu bitkiler genellikle doğadan toplama yolu ile elde edilse de çok az kısmı kültüre alınarak yetiştiriciliği yapılmaktadır. Her ne kadar çok fazla kullanım alanı olsa da günümüz modern tıbbında kullanılan sentetik ilaçların birçok zararlı yan etkilerinin ortaya çıkması ile birlikte tıbbi ve aromatik bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı ön plana çıkmıştır. Genellikle bu tarz tedavi yöntemlerine dünya genelinde alternatif tedavi, geleneksel tedavi, doğal tedavi, tamamlayıcı tedavi gibi çok farklı isimler kullanılmaktadır (Demirezer, 2010). Bu yöntemleri genellikle tek başına bilimden uzak bir yaklaşım şeklinde değerlendirmek doğru olmayacağı gibi modern tıp dışında tutulması da oldukça yanlıştır. Kısacası doğada insanlığa hayat veren bitkilerin etken maddeleri tıbbın ana kaynağını oluşturup, onu her daim tamamlayıcı rolde olduğu unutulmamalıdır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (WHO) alternatif tıbbi: fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, tanı koyma, iyileştirici veya tedavi edici özelliğinin yanı sıra insan sağlığının devamlılığını sağlama, farklı kültürlerle özgülü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı izahı yapılabilen veya

yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamaların bir bütünün oluşturduğu şekilde tanımlamaktadır (Anonim, 2017).

Ormanlarımız doğal özelliklerini koruyan ve daha az müdahale edilmiş nadir bölgelerimizden bir tanesidir. Bu özelliği sayesinde ülkemizde doğal bitki örtüsü zenginliğini bünyesinde barındırmaktadır. Ormanlarımızı içerisinde otsu bitkilerin yanı sıra çeşitli ağaç türleri de bulunmaktadır. Genellikle ormanda bulunan ağaç türleri kereste, yakacak, kâğıt gibi endüstriyel amaç için kullanılmaktadır. Ayrıca bu ağaç türlerinin odun dışı orman ürünleri olarak kullanımının dışında değerli bir tıbbi ve aromatik özelliği gösterdiği bilinmektedir. Ülkemiz için önemli orman ürünlerinden birisi de okaliptüs ağacıdır. Okaliptüs ağacının anavatanı Avustralya'da ve güneyinde bulunan Tasmanya adası olarak bilinmektedir. Ülkemize gelişi ve yayılışı 1885 yıllarında Mersin-Adana demiryolu inşaatını yapan Fransızlar tarafından çevre düzenlemesi için getirilmiştir. Daha sonra ülkemizde Tarsus Karabucak bataklığını kurutmak amacıyla ve Zonguldak Taşkömürü Madenlerinin işletmesinin maden direğine duyulan acil ihtiyacı için 1939 yılında demonstrasyon alanları olarak dikimi gerçekleştirilmiştir (Baytop, 1963; Gürses, 1993). Su ihtiyacı fazla olduğu için ülkemizde genellikle Ege ve Akdeniz bölgesinde yoğun olarak yetişen okaliptüs Myrataceae familyasına ait yılın her mevsimi yeşil yapraklara sahip büyük ağaç formunda odunsu bitkidir. Bu ağaçlar genellikle 8-10 yıl gibi kısa bir sürede kesim çağına gelebilmektedir.

Okaliptüs ağacı kazık köklü olup, ağaç kökleri yan taraflara doğru geniş bir yayılım göstermektedir. Bu özelliği sayesinde toprak derinliklerinde bulunan sulardan bile yararlanma özelliği bulunmaktadır. Yaprakları daima yeşil kalabilen, düz kenarlı, sade görünümde, mızrak şeklinde ve aşağıya doğru sarkık görünümündedir. Yapraklar 15-30 cm uzunluğunda, 2-5 cm genişliğinde sert ve gevrek yapılı olup, sarıdan yeşil tonuna doğru geçiş gösteren renk formundadır. Çiçekleri tek ya da şemsiye görünümlü salkımlar şeklinde sarı, kırmızı ve beyaz görünümlüdür. Meyveleri kapsüle benzer şekilde ilk oluşumunda yeşilken olgunlaştıkları zaman kahverengi görünümü almaktadır. Kabuklar kök kısmından başlayarak gövde ve dalları saran birkaç tabakadan oluşan katmanlardır. İç ve dış kabuktan oluşan okaliptüs ağacının iç kabukları kambiyumda üretilen genç vecanlı floem hücrelerinden meydana gelmektedir. Dış kabuk iç kabuğun zamanla yaşlanarak ölmesinden oluşmaktadır (Şekil 1). Dış kabuk; mantar, böcek, kuş, soğuk, sıcak, kuraklık gibi olumsuz etkilere karşı korumaktadır (Gökmen, 1977; Kayacık, 1982; Ducatez-Boyer & Majourau, 2019; Kircı, 2000).



Şekil 1. Okaliptüs ağacının çiçek, dal, yaprak, meyve, gövde ve kök görüntüleri

Okaliptüs iyi işlenmiş, besin değeri yüksek ve su tutma kapasitesi yüksek topraklarda daha iyi yetişebilmektedir. Yağış olarak suyu seven bir bitki olduğu için yıllık yağışın yüksek, sıcaklığın -2 °C geçmediği yerlerde gelişimini sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmektedir. Suyu çok sevdiği için genellikle taban suyu yüksek olan topraklarda gelişim gösterdiği için bataklık ağacı olarak isimlendirilmektedir (Ayata, 2008). Okaliptüs ağacının yetiştiği

topraklarda taban suyu yüksekliği ortalama 80-140 cm, orta derecede tuzlu, pH derecesi 7,1-7,8 olan toprakları tercih etmektedir (Avcıoğlu, 1990).

Okaliptüs ağacının dış kabuğunun kimyasal içeriğinde holoselüloz %76,34, Alfa Selüloz %38,62, Selüloz %45,62, Lignin %25, 99 ve Kül %4,09 bulunmaktadır. Okaliptüs ağacının yapraklarından su buharı distilasyon yöntemi ile kafura benzer kokuya sahip, hafif sarı renkli uçucu eterik yağı bulunmaktadır (Şekil 2). Eterik yağ içerisinde monoterpen ve seskiterpen adı verilen kimyasallar mevcuttur. (Gülbaba, 1990; Giamakis ve ark., 2001). Okaliptüs yağından elde edilen 1,8-sineol maddesi ilaç sektöründe kullanılmaktadır (Baytop, 2001). Bu bileşiklerin yanı sıra esterler, alkoller, aldehitler, fenoller, kükürt ve azot içeren bileşikler de yapıda yer almaktadırlar (Kılıç, 2008).



Şekil 2. Okaliptüs Uçucu yağı

2. OKALİPTÜSÜN KULLANIM ALANLARI

Okaliptüs ağacı genel olarak mobilya, kâğıt, kimya ve kozmetik alanında kullanılmaktadır. Okaliptüs ağacı dünya genelinde ağırlıklı olarak kâğıt üretiminde kullanılmaktadır. Ülkemizde genellikle ambalaj ve yakacak odun olarak kullanılmaktadır (Özkurt, 2002). Okaliptüs ağacı kereste, kaplama, kontrplak, kompozit levha, yonga levha, mobilya üretiminde, ağaç malzeme üretimi endüstrinin çok geniş alanlarında kullanılmaktadır (Nacar, ve ark., 2005).

Endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılan okaliptüs ağacı en önemli özelliklerinden bir tanesi de biyolojik ve tıbbi özellikleri sayesinde tıp ve eczacılık alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Dhakad ve ark., 2018). Okaliptüs ağacı yapraklarından elde edilen yağı antiseptik, antioksidan, kemoterapötik, antibiyotik, solunum ve gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan önemli bir kimyasal bileşiktir (Dhakad ve ark., 2018). Yaralanmalarda meydana gelen kanamanın hızlı bir şekilde durdurulmasında, şiddetli baş ve migren ağrılarında, solunum yolları enfeksiyonlarında, bronşit, öksürük, tüberküloz rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Genellikle diş eti ve ağız hastalıkları tedavisinde okaliptüs yaprakları çiğneyerek kullanılmaktadır. Ayrıca sıtma, yaralarda ve iltihaplarda pansuman yağı olarak kullanılmaktadır. Biyolojik mücadelede böcek öldürücü veya kovucu olarak kullanılmaktadır (Burrow ve ark., 1983; Sadlon & Lamson, 2010; Ben-Arye ve ark., 2011; Bachir & Benali, 2012).

Okaliptüs yağının bir başka özelliği sakinleştirici, dinlendiricidir. Bu özelliği sayesinde insanda zihin açıklığı ve berraklığı artırarak beyindeki sisi kaldırmaktadır. Günümüzde çeşitli

sebeplerden dolayı ortaya çıkan kepek sıkıntısına karşı antifungal, antiseptik özellik göstermektedir (Borda & Wikramanayake, 2015).

SONUÇ

İnsanoğlunun geçmişten günümüze bitkilere olan ilgisi ve doğadan elde ettiği bilgiler sayesinde birçok ihtiyaçlarını karşılamaya çalışmıştır. Özellikle sağlık sorunlarının tedavisinde bitkilerin şifasından yararlanmış ve bu bilgileri günümüze kadar ulaştırmışlardır. 19 yüzyılda sanayileşme ile birlikte kimyasal ve sentetik ilaçların ortaya çıkışı doğal tedavinin önüne geçse de zamanla bu ilaçların ortaya çıkan yan etkileri ciddi sağlık sorunları ortaya çıkarmıştır. Sağlık sorunları insanların tıbbi ve aromatik bitkiler olan ilgisini daha da artırmıştır. Son yıllarda tıbbi ve aromatik bitkilere olan ilgi ve ülkemiz coğrafi konumu itibari ile zengin bitki örtüsüne sahip olması ve bu zenginlikten verimli bir şekilde faydalanabilmesi için tıbbi ve aromatik bitkilerinin faydalı yönlerinin gün yüzüne çıkarılması hem ülke ekonomisine hem de alternatif tıpta faydası yönünden büyük katkılar sağlayacaktır. Bu bitkilerden bir tanesi de okaliptüs ağacıdır. Okaliptüs ağacı ana vatanı Avustralya olup, ülkemize 1885 yılında çevre düzenlemesi amacı ile getirilmiştir. Ülkemizde genellikle Ege ve Akdeniz bölgesinde yoğun olarak gelişim göstermiş değerli bir endüstri ve tıbbi bitki olarak gelişim göstermiştir. Okaliptüs ağacı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de. Kereste, odun, mobilya kâğıt, boya maddesi gibi çok geniş alanlarda kullanılmaktadır. Bu özelliğinin yanı sıra asıl bilinmesi gereken biyolojik ve tıbbi alanda da oldukça değerli bir bitki olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle yapraklarından elde edilen uçucu yağ tıp, eczacılık ve biyolojik herbisit yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Okaliptüs ağacının yapraklarından elde edilen uçucu yağı antiseptik, antioksidan, kemoterapötik, antibikrobal, solunum ve gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan değerli bir maddedir. Her ne kadar bitkinin tıbbi yönü bilinse de bununla ilgili ülkemizde yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Bu denli önemli bir bitki olan okaliptüs ağacının sadece odun ve kereste olarak değil, tıbbi yönünde ön plana çıkartılarak değerlendirilmesi maçı ile yapılan bu derleme gelecekte yapılması planlanan araştırmalara ışık tutacağını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Anonim, 2017. WHO, <http://who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>, Erişim Tarihi: 15.02.2023
- Avcıoğlu, E. (1990). Okaliptüs: Yetiştiriciliği, İşletmesi, Kavak ve Hızlı Gelişen Yabancı Tür Orman Ağaçları. *Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1-21.
- Bachir, R. G., & Benali, M. (2012). Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(9), 739-742.
- Baytop, T. (1963). Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İstanbul Üniv. Yay. *İstanbul*.
- Baytop, T. (2001). Anadolu Dağları'nda 50 Yıl, ilaveli ikinci baskı. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 12.
- Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., *İstanbul*, 344.
- Ben-Arye, E., Dudai, N., Eini, A., Torem, M., Schiff, E., & Rakover, Y. (2011). Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2011.

- Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, 3(2).
- Burrow, A., Eccles, R., & Jones, A. S. (1983). The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. *Acta otolaryngologica*, 96(1-2), 157-161.
- Demirezer, L. Ö. (2010). Bitkilerin tıpta kullanılması konusundaki sorumluluklarımız. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*, 5(6), 87-88.
- Dhakad, A. K., Pandey, V. V., Beg, S., Rawat, J. M., & Singh, A. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of Eucalyptus leaf essential oil: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833-848.
- Ducatez-Boyer, L., & Majourau, P. (2017). The multiple functions of tree bark. *Google Scholar*.
- Giamakis, A., Kretsi, O., Chinou, I., & Spyropoulos, C. G. (2001). Eucalyptus camaldulensis: volatiles from immature flowers and high production of 1, 8-cineole and β -pinene by in vitro cultures. *Phytochemistry*, 58(2), 351-355.
- Gökmen, H. (1973). Kapalı tohumlular. *Şark Matbaası. Ankara, 1*, 186-190.
- Gül Baba, G. (1990). Okaliptüs yapraklarından elde edilen eterik yağlar, kullanım yerleri ve yaprak işletmeciliği. *Türkiye'de Okaliptüs Yetiştiriciliğinin*, 50, 51-64.
- Gürses, M. K. (1993). Okaliptüsün Türkiye Ormancılığı Açısından Önemi ve Bazı Öneriler, Orman Bakanlığı, 1. *Ormancılık Şurası Tebliğler ve Ön Çalışma Gurubu Raporları*, 1, 456-463.
- Kayacık, H. (1982). Orman ve Park Ağaçlarının Özel Sistematiği. III. Cilt. Angiospermae (Kapalı Tohumlular).
- Kılıç, A. (2008). Uçucu yağ elde etme yöntemleri. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, 10(13), 37-45.
- Kırcı, H. (2000). Kâğıt Hamuru Endüstrisi Ders Notları. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Orman Fakültesi, Ders Notları Yayın*, (63).
- Nacar, M., Hiziroglu, S., & Kalaycioglu, H. (2005). Some of the properties of particleboard panels made from eucalyptus. *Am J Appl Sci*, (Special Issue), 5-8.
- Özkurt, A. (2002). Türkiye'deki okaliptüs plantasyonları: problemler, yönetim ve fırsatlar. *Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Müdürlüğü, DOA Dergisi*, (8), 15.
- Sadlon, A. E., & Lamson, D. W. (2010). Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Alternative medicine review*, 15(1), 33-43.
- Şengül, B. E. (2021). *Okaliptus uçucu yağının Saccharomyces cerevisiae ile enkapsülasyonu ve tekstil materyaline uygulanarak antibakteriyel özellik kazandırılmasının araştırılması* (Master's thesis, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

EDUCATION OF LOCAL FOOD SOURCES AND IODIZED SALT IN MACCINI BAJI VILLAGE, TAKALAR DISTRICT

Yusma Indah Jayadi S. Gz, M. Kes, Yudi Adnan, S. Kep., M. Kes,

Dr. Hasbi Ibrahim, SKM.M.Kes, Futri Alifia Rezekiyanti, Nirvana Putri Awaliah

Public Health Study Program, Alauddin State Islamic University Makassar

Abstract

In Indonesia, the nutritional problem that still occurs is iodine deficiency which can cause IDD. Iodine deficiency occurs when iodine consumption is less than recommended. The impact that can result from a lack of iodine in the body is very broad and varied which is bad for humans, namely reduced levels of intelligence, slowed growth, goiter, reduced mental and psychological abilities, increased prenatal mortality, and delays in children's physical development. The purpose of this study was to describe the knowledge and attitudes and actions of the community regarding local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency.

This research is a quantitative research with purposive sampling technique. This study used a quasi-experiment with a one-group pre-test and post-test design. The population in this study is the community in Dusun Maccini Baji as many as 30 people. This data was collected on 15-16 December 2022. This study used a descriptive analytical type with the Wilcoxon test.

The results of research conducted related to counseling regarding local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet found that the knowledge of the local community before the intervention was carried out by 16 respondents (53.3%) and after the intervention increased to 23 respondents (76.7%). In the attitude category it increased from 17 respondents (56.7%) to 27 respondents (90%). Furthermore, the distribution of actions taken by the local community increased from 3 respondents (10%) to 25 respondents (83.3%).

It is hoped that the Government will increase the number of extension workers by providing them with comprehensive knowledge and understanding as well as extension techniques. In addition, it is hoped that cross-sectoral and local communities can build good cooperation and support so that the long-term program from the Government, namely iodized salt fortification can improve the quality of life of the community.

Keywords: IDD, iodine, local food sources, iodized salt.

BACKGROUND

One of the nutritional problems in Indonesia is the occurrence of iodine deficiency which can cause IDD (Iodine Deficiency Disorders). IDD is a serious public health problem because the impact it causes can affect the survival and quality of human resources (Damanik, 2019). Iodine deficiency can occur when iodine consumption is less than recommended (WHO, 2001).

based on data (WHO, 2003), amounting to 1.9 billion population from 192 countries in the world suffer from iodine deficiency. As much as 36.5% of the population of school-age children (6-12 years) in the world suffer from iodine deficiency. With the highest data in Europe (59.9%) and the lowest in America (10.1%). Meanwhile in Southeast Asia it was 39.9%.

The results of Basic Health Research (RISKESDAS, 2013) show that the percentage of households in Indonesia consuming salt with sufficient iodine content is 77.1% and tends to

increase compared to (RISKESDAS, 2007) which is 62.3%. Lack of iodine by 14.8% and not iodized by 8.1%(RI Ministry of Health, 2013). Nationally, this figure has not yet reached the Universal Salt Iodization (USI) target, namely a minimum of 90% of households consuming salt with sufficient iodized content and the target coverage of households consuming iodized salt in 2022 as stated in the Achievement of Performance Indicators for Community Nutrition Development Activities for 2020- 2025 is 86%(WHO, UNICEF, 2014;Republic of Indonesia Ministry of Health, 2020).

The impact that can be caused by a lack of iodine in the body is very broad and varied, some of the symptoms are easily visible while others are difficult to detect. Iodine deficiency can cause goiter and cretinism, mental retardation, birth defects, less intelligent children and miscarriages in pregnant women (Sudargo et al., 2018).

Iodine deficiency can be prevented by consuming iodized salt. Salt that has been supplemented with iodine minerals as KIO₃ in packaged iodized salt which is commonly used as a food additive to fulfill nutritional balance(Safitri, 2019). Iodine is a mineral needed by the body in relatively small amounts and has a very important role in the formation of the hormone thyroxine. Thyroxine hormone plays a very important role in metabolism in the body. One of them plays a role in bone growth and the development of brain function(Samsudin et al., 2017).

Iodine content can be obtained in addition to salt, it can also be obtained from the sea, because the sea is the main source of iodine. Iodine is abundant in seafood such as fish, shrimp, and shellfish as well as sea algae which are good sources of iodine(Permenkes, 2014). Iodine content in food can be reduced if the processing is carried out by cooking in the form of sautéing, boiling, baking and frying, so that iodine in food sources will be more easily oxidized. In order to optimize the levels of iodine absorbed in the body, it is best if the cooking process is done as short as possible and the cooking container must be closed (Picauly in Fitridina, 2013). In addition, iodized salt is not ground together with spices and added after the food is cooked or the stove/stove is turned off(Mutalazimah et al., 2021).

The monitoring program for the use of fortified salt with potassium iodate (KIO₃) is still being carried out in Indonesia and is one of the output indicators in the Ministry of Health's 2015-2019 Strategic Plan. The addition of iodine to all consumption salt has been agreed as a safe, effective and sustainable way to achieve optimal iodine consumption for all households and communities.(Ministry of Health RI, 2019). When viewed from these conditions, it should be ensured that the salt circulating and used in households should be iodized. However, the fact is that not all households use iodized salt. One of the efforts that can be made to increase the use of iodized salt in households is by providing education. Counseling with poster media is an effort to increase knowledge through writings and pictures about a material. So that media that contains messages in the form of material and is packaged in an attractive way will expose people who listen so that they experience a greater increase in knowledge than someone who is not exposed to information.(Aprilya Winingsih et al., 2020). The use of video media has more impact on health education, namely by relying on the hearing and sight of the target, the message conveyed is interesting so that the message conveyed is quick and easy to remember and can develop thoughts.(Wijayanti et al., 2020).

Based on primary data obtained in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency, from the results of taking salt samples as well as examining iodine levels using the Iodine Test, it is known that out of 135 RTs, around 87 RTs (64.4%) used salt that was not labeled with iodine with Iodine Test results and examination shows a white color (not iodized). This means that more than half of the households in Maccini Baji Hamlet use non-iodized salt packaging and a small number still use iodized salt packaging.

The low level of use of iodized salt at the household level is a factor in health behavior problems that are not in accordance with nutritional guidelines (Miko, 2019). Knowledge is an important thing in shaping behavior because with knowledge a person will feel more compelled to determine attitudes and behavior every day. In addition, behavior that is based on knowledge can last longer than that which is not based (Notoatmodjo, 2012). This is in line with research (Oktaviasari & Firdausya, 2021) which shows that most of the knowledge of housewives on iodized salt in Tosaren Village, Kediri City is mostly good. Where most of the attitudes of housewives agree with the use of iodized salt and the behavior of almost all housewives have used iodized salt for daily consumption. That is, good knowledge is in line with attitudes and behavior in the use of iodized salt in housewives.

It's the same with research (Syahraini, 2017) who also stated that there is a relationship between knowledge and the use or consumption of iodized salt. People who have good knowledge about the definition of iodine, the function of iodine, sources of iodine, the impact of iodine deficiency, and prevention if there is a deficiency of iodine will lead to the behavior or action of consuming foods that contain high iodine. In addition, people who have good knowledge will tend to be more active in preserving food, one of which is consuming high levels of iodine (Riyanto, 2011).

Study (Prawini & Ekawati, 2013) about the description of the knowledge, attitudes and behavior of housewives towards iodized salt shows that there is a lack of understanding and a negative attitude towards iodized salt affects most of the behavior of housewives so they do not consume iodized salt. It is suggested that there is a need for more intensive outreach about the importance of iodized salt and how to use iodized salt to increase the knowledge and understanding of housewives so that in the end they are expected to have positive behavior towards iodized salt.

Based on the studies above, it shows that knowledge, attitudes and actions are internal factors of the community which are the basis for the consumption behavior of sources of iodine and iodized salt in these households. Therefore, this study aims to measure specifically related to the description of knowledge and attitudes and community actions regarding local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency.

RESEARCH METHODS

This research is a quantitative research with purposive sampling technique. This activity uses a quasi-experiment with a one group pre test and post test design which aims to describe knowledge, attitudes, and actions in using local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency. The population in this study is the community in Dusun Maccini Baji as many as 30 people. This data was collected over 2 days, namely December 15-16 2022. Apart from that, this activity was also supported by the availability of several facilities such as the tools and materials below.

1. The questionnaire used for the data collection process, both pre-test and post-test (attached) was obtained from research results conducted by Dr. Krenni Sepa, S. Ked entitled "Effectiveness of Counseling on Knowledge, Attitudes, and Behavior of Mothers Regarding Disorders Due to Iodine Deficiency (GAKY) in the Working Area of the Baturiti I Health Center December 2017"
2. Poster and Video is a collection of learning materials distributed to the public
3. Laptops, LCDs, and chairs as supporting facilities when counseling is carried out
4. Mobile as evidence or documentation of extension activities

5. Banner of community outreach activities

This research method refers to a model or form of education for the community in Maccini Baji Hamlet in the form of education about local food sources and iodized salt through an extension by utilizing the work of servants in the form of posters of iodized salt and videos on managing local food sources. The contents of the poster media distributed to the public, namely:

1. Definition

Iodized salt is salt that has been enriched with iodine which is needed for growth and intelligence. Iodized salt used for consumption must comply with the Indonesian National Standard (SNI), including containing 30-80 ppm of iodine. Iodine requirements vary according to age and certain conditions. The need for infants (first 12 months) per day is around 50 micrograms, children (2-6 years) are around 90 micrograms per day, school-age children (7-12 years) are around 120 micrograms per day, adults (over 12 years) are around 150 micrograms per day, pregnant and lactating women around 200 micrograms per day.

2. Benefit

Consuming iodized salt greatly affects the process of growth and development of the human body, which helps in terms of the body preventing excess fat storage, the body's metabolic system to maximize the utilization of calcium, the process of growth and maturity of the reproductive organs, keeping us away from goiter, hearing loss, midgets and mental retardation, eliminating toxins in the body, and able to increase immunity by preventing the development of bacteria that harm the body.

3. Target group and impact

Several groups of people who are vulnerable and have an impact on IDD problems. Pregnant women are at risk of having a miscarriage. The impact on the fetus is stillbirth, birth defects that increase mortality. In children and adolescents can be affected by goiter, impaired growth of physical and mental functions. In adults, the impact is experiencing hypothyroidism and impaired mental function.

4. Foodstuffs contain iodine

Iodine is abundant in seafood such as fish, shrimp, and shellfish as well as sea algae which are good sources of iodine.

5. Preventive measure

The use of iodized salt in food consumed in daily life is carried out by adding iodized salt correctly, which is used when ready-to-eat food is placed on the table and covered so it does not evaporate. Meanwhile, consumption of food made from iodium-sourced foodstuffs, both those that have not gone through the cooking process (seaweed) or are in the cooking process (fish, shrimp, shellfish) should be kept as short as possible and the cooking container must be covered so that the iodium is maintained.

The research instrument was a questionnaire using the Guttman scale. The researcher will give a score of 1 if the respondent answers the question with the correct answer, and a score of 0 will be given if the respondent answers the question with the wrong answer and does not know. The value used in determining people's knowledge, attitudes and actions towards local food sources and iodized salt is the median value with standard 2 categories, which is said to be sufficient if $X > \text{median}$ and it can be said to be insufficient if $X < \text{median}$ (Azwar, 2012).

The data processing in this study includes editing, coding, entry and tabulating stages. Data analysis begins with conducting descriptive analysis, namely describing objects through the

data in the samples studied based on their variability. Some of the statistics used in this analysis are the frequency distribution, minimum, maximum, mean and deviation. In the prerequisite analysis test, the data on the independent and dependent variables must be normally distributed and homogeneous. Testing the normality of the data used the Shapiro Wilks test

Normality test	Amount (N)	Significant
Knowledge Pre Test	30	0.000
Knowledge Post Test	30	0.000
Attitude Pre Test	30	0.000
Attitude Post Test	30	0.000
Action Pre Test	30	0.000
Action Post Test	30	0.000

Based on the table above, the test results show that data from 30 respondents obtained significant values from all normality test results, namely $0.000 < 0.05$. So that it can be concluded that the data is not normally distributed, then the next test is carried out using the Wilcoxon test.

RESULTS

Sanrobone District is one of the Districts in Takalar Regency which consists of 6 villages which are geographically included in the Sanrobone District area, namely Ujung Baji Village. Sanrobone District and Ujung Baji Village have an area of 29.46 km² with a percentage of 5.18%. Maccini Baji Hamlet is one of the Ujung Baji Villages which is located at an altitude above sea level.

This study used a quasi-experiment with a one group pretest-post test design which aims to determine knowledge, attitudes, and actions in using local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency. As for this research, there are 30 people in Maccini Baji Hamlet. The people selected by purposive sampling were those who were considered representative enough to represent the Dusun Maccini Baji area.

Characteristics of Respondents

The results of research on population demographic data are as follows:

Table 1. Distribution of Respondents by AgeAt Extension of Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Age Respondents	Frequency (n)	Percent (%)
10-29	12	40.0
30-49	14	46.7
>50	4	13.3
Total	30	100

Source: Primary Data 2022

Based on table 1 of 30 respondents, the majority of respondents were aged 30-49 years, namely 14 respondents (46.7%). There were 12 respondents (40.0%) aged 10-29 years and 4 respondents (13.3%) aged > 50 years.

Table 2. Distribution of Respondents Based on Gender in Counseling on Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Gender	Frequency (n)	Percent (%)
Man	7	23.3
Woman	23	76.7
Total	30	100

Source: Primary Data 2022

Based on table 2, it describes the distribution of the characteristics of respondents based on gender which shows that there were more female respondents, namely 23 respondents (76.7%) and male respondents amounting to 7 respondents (23.3%).

Table 3. Distribution of Respondents Based on Education in Extension of Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Education	Frequency (n)	Percent (%)
SD	5	16.7
JUNIOR HIGH SCHOOL	7	23.3
SENIOR HIGH SCHOOL	13	43.3
D1/D2/D3	3	10.0
S1	2	6.7
Total	30	100

Source: Primary Data 2022

Based on table 3 of the 30 respondents, there were 5 (16.7%) who graduated from elementary school, 7 respondents (23.3%) who graduated from junior high school, 13 respondents (43.3%) who graduated from high school, 3 respondents (10.0%) who graduated D1/D2/D3 and 2 respondents (6.7%) graduated from university.

Table 4. Distribution of Respondents Based on Occupation in Counseling on Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Work	Frequency (n)	Percent (%)
Doesn't work	1	3.3
School	3	10.0
civil servant	1	3.3
Private employees	1	3.3
Self-employed	3	10.0
Fisherman	3	10.0
IRT	16	53.3

Tutor	1	3.3
Village Staff	1	3.3
Total	30	100

Source: Primary Data 2022

Based on table 4 of 30 respondents, there were 16 respondents (53.5%) who became IRT (housewives), 3 respondents (10.0%) who became fishermen, 3 respondents (10.0%) who became entrepreneurs, 3 respondents who were still at school, 1 respondent (3.3%) who are not working, 1 respondent (3.3%) is a civil servant, 1 respondent (3.3%) is a private employee, 1 respondent (3.3%) is a Koran teacher, and 1 respondent (3.3%) is a staff village.

Custom Data

The results of research on special data are as follows:

Table 5. Distribution of Respondents Based on Level of Knowledge on Extension of Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Knowledge	Before		After	
	n	%	n	%
Enough	16	53.3%	23	76.7%
Not enough	14	46.7%	7	23.3%
Total	30	100%	30	100%

Source: Primary Data 2022

Based on the table of 30 respondents, the level of public knowledge regarding local food sources and iodized salt was in the sufficient category before the intervention was carried out by 16 respondents (53.3%) and after the intervention increased to 23 respondents (76.6%). On the other hand, the lack of knowledge decreased from 14 respondents (46.7%) to 7 respondents (23.3%).

Table 6. Average Level of Knowledge Before and After Education on Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Variable	Min	Max	Means	SD	P
Pre-test	1	12	6.50	2,583	0.020
Post test	10	12	11.73	0.521	

Source: Primary Data 2022

The results of the statistical test analysis showed a significance value of $0.020 < 0.05$ so it can be concluded that there is a significant difference between the community's knowledge regarding local food sources and iodized salt. This means that there is an increase in public knowledge after counseling on local food sources and iodized salt.

Table 7. Distribution of Respondents Based on Attitudes on Extension of Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Attitude	Before		After	
	n	%	n	%
Good	17	56.7%	27	90%
Bad	13	43.3%	3	10%
Total	30	100%	30	100%

Source: Primary Data 2022

Based on the table of 30 respondents, community attitudes regarding local food sources and iodized salt were in the good category before the intervention was carried out by 17 respondents (56.7%) and after the intervention increased to 27 respondents (90%). On the other hand, people's attitudes regarding local food sources and iodized salt were categorized as bad, decreasing from 13 respondents (43.3%) to 3 respondents (10%).

Table 8. Average Attitude of Respondents Before and After Education on Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Variable	Min	Max	Means	SD	P
Pre-test	1	5	3.60	0968	0.002
Post test	4	5	4.90	0.305	

Source: Primary Data 2022

The results of the statistical test analysis showed a significance value of $0.002 < 0.05$ so it can be concluded that there is a significant difference between people's attitudes regarding local food sources and iodized salt. This means that there is an increase in people's attitudes after counseling on local food sources and iodized salt.

Table 9. Distribution of Respondents Based on Actions in Extension of Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Action	Before		After	
	n	%	n	%
Good	3	10%	25	83.3%
Bad	27	90%	5	16.7%
Total	30	100%	30	100%

Source: Primary Data 2022

Based on the table of 30 respondents, community actions related to local food sources and iodized salt were in the good category before the intervention was carried out by 3 respondents (10%) and after the intervention increased to 25 respondents (83.3%). On the other hand, community actions related to local food sources and iodized salt were categorized as bad, decreasing from 27 respondents (90%) to 5 respondents (16.7%).

Table 10. Average Actions of Respondents Before and After Education on Local Food Sources and Iodized Salt in Maccini Baji Hamlet

Variable	Min	Max	Means	SD	P
Pre-test	2	4	2.93	0.521	0.000
Post test	4	5	4.83	0.379	

Source: Primary Data 2022

The results of the statistical test analysis showed a significance value of $0.000 < 0.05$ so it can be concluded that there is a significant difference between community actions regarding local food sources and iodized salt. This means that there is an increase in community action after counseling on local food sources and iodized salt.

DISCUSSION

The purpose of conducting counseling on local food sources and iodized salt is to find out the description of knowledge, attitudes and actions regarding local food sources and iodized salt in the community in Maccini Baji Hamlet. As for the results of the counseling activities on local food sources and iodized salt, there was an increase in knowledge after being given counseling, but there were also some residents who had low knowledge. From the test results after counseling on local food sources and iodized salt obtained a significant value of $0.020 < 0.05$, so it can be concluded that the results of knowledge before and after being given counseling regarding local food sources and iodized salt there is an increase in knowledge in the sufficient category, namely from 53.3% to 76.7%.

In the distribution of respondents based on attitudes there was a significant increase in the provision of counseling before and after related to local food sources and iodized salt. From the results of the tests carried out, it obtained a significant value of $0.002 < 0.05$ so it can be concluded that the results of attitudes before and after being given counseling showed an increase regarding local food sources and iodized salt, where attitudes in the good category experienced a significant increase, namely from 56.7% before given counseling to 90% after being given counseling related to local food sources and iodized salt.

As for the results based on the actions of extension activities on local food sources and iodized salt there was a significant increase before and after being given counseling. From the results of the tests carried out, a significant value was obtained of $0.000 < 0.05$, so it can be concluded that the results of the actions before and after being given counseling there was an increase regarding local food sources and iodized salt with a good category experiencing a significant increase, namely from 10% before being given counseling to 83.3% after being given counseling related to local food sources and iodized salt.

The results above are in line with research(Miko, 2020)which shows that there is a significant difference (p value = 0.000) (p -value < 0.05) between the knowledge, attitudes and actions of mothers before training and after training on the use of iodized salt in the household.

Based on research results(Djajanti et al., 2016)the results before health education was carried out as much as 49% had a good level of knowledge, 20% had a sufficient level of knowledge and 31% had a poor level of knowledge. After health counseling, 96% had a good level of knowledge and 4% had a poor level of knowledge. The results of the Wilcoxon signed rank tests show that the value of $p = 0.000$ is less than $\alpha = 0.05$ and $Z_{table} = \pm 1.96$ is less than $Z_{count} = -4.144$, so H_0 is rejected, which means that there is an effect of counseling on the mother's level of knowledge about Iodine Deficiency Disorders.

The same is true of research conducted by (Ekawanti et al., 2022) The results showed that there was an increase in the knowledge of Posyandu cadres with an increase in the average pre-test score from 31.25 to 83.75 during the post-test. From this value it can be concluded that there is an increase in knowledge with the counseling activities carried out. The activity was also attended enthusiastically by the participants marked by the many questions at the end of the event and ended with examples of safe food processing and being a source of iodine for coastal communities affected by gold mine pollution.

In addition, research conducted by (Sofiana et al., 2021) that the questionnaire distributed before the training (Pre-Test) showed that as many as 60% of the participants had heard of functional food and processed products from seafood and 40% knew that fishery products were rich in protein, the amino acids cystine and methionine, as well as omega fatty acids. 3 and omega 6. The evaluation (Post-Test) conducted at the end of the activity showed that 90% of participants understood that consumption of fish, shellfish and seaweed can prevent malnutrition in children, pregnant and lactating women. In addition, all participants (100%) stated that this socialization activity could increase knowledge and understanding of functional food and the diversification of processing of marine-based food products.

Results of research conducted by (Princess et al., 2022) showed that based on the Kuskal-Wallis test, the behavior of high iodine consumption based on the knowledge of the respondents obtained a significant difference, p value $0.000 < 0.050$. The Spearman correlation test shows that there is a unidirectional relationship between consumption of foods high in iodine. The correlation coefficient value obtained is 0.583, which means that the level of strength of the relationship is moderate.

Counseling can be successful depending on how the extensionist tries to convey the message to the community. The extension worker uses the local language that the people of Dusun Maccini Baji use every day as a way for the community to understand the message properly and correctly. This is appropriate (Nurhayati et al., 2021) which states that the success of an extension that is carried out depends on the creativity of the instructor so that the message conveyed can be well received and can be applied in everyday life. In addition, another factor in the success of the counseling that was carried out was that some people, especially housewives in Maccini Baji Hamlet, knew about the dangers of consuming salt that was not labeled iodized and the benefits of iodized salt, where they learned this information from families who had good knowledge about the content of iodine. Similar to research (Mariza, 2015) that knowledge and attitudes and actions possessed by mothers can affect the use of iodized salt in the household, because mothers get information about the benefits of iodized salt both directly from health workers,

Likewise with this research through counseling by providing education about local food sources and iodized salt in Maccini Baji Hamlet, it was found that as a whole it had a very good influence on changes in knowledge, attitudes and community actions before and after counseling. This shows that counseling on local food sources and iodized salt is quite effective for the people in Maccini Baji Hamlet.

CONCLUSION

After carrying out counseling activities related to providing education about local food sources and iodized salt to the community in Maccini Baji Hamlet, Takalar Regency, it can be concluded that as a whole it has a very good influence on changes in knowledge, attitudes and community actions after counseling.

There is an increase in public knowledge related to counseling on local food sources and iodized salt with a significant value of $0.020 < 0.05$. The increase in the moderate category with an average pre-test score from 53.3% to 76.7% at the time of the post test showed an increase in knowledge after counseling on local food sources and iodized salt.

Based on the attitude of the people in Maccini Baji Hamlet, there was an increase in the provision of counseling on local food sources and iodized salt with a significant value of $0.002 < 0.05$. Community attitudes experienced an increase in the good category from 56.7% before being given counseling to 90% after being given counseling.

Community actions or behavior have increased towards providing counseling on local food sources and iodized salt with a significant value of $0.000 < 0.05$. This means that there was an increase in the good category from 10% to 83.3% after being given counseling.

SUGGESTION

Outreach activities carried out for the community in Maccini Baji Hamlet have been able to change the knowledge, attitudes and actions of the community for the better regarding with local food sources and iodized salt. Here are some things that need to be done to achieve the national coverage target of 90%.

1. The government needs to increase the number of outreach instructors conducted by health workers to the community to increase knowledge about the importance of iodine, the risk of IDD, and sources of iodine.
2. Health workers must be equipped with knowledge and understanding as well as comprehensive counseling techniques so that they can increase knowledge and change people's attitudes towards a positive attitude about the importance of iodine.
3. Building good cooperation and support between cross-sectoral and local communities so that the long-term program from the Government, namely iodized salt fortification can improve the quality of life of the people.

REFERENCES

- Aprilya Winingsih, P., Sulandjari, S., Indrawati, V., & Dewi Soeyono, R. (2020). The Effectiveness of Posters as Media for Socializing the Nutrition Awareness Family Program (Kadarzi) About Diverse, Nutritious, Balanced, Safe (B2SA) in TK Kartika Bojonegoro. *Journal of Catering*, 9(2), 887–894. <https://ejournal.unesa.ac.id/index.php/jurnal-tata-boga/>
- Azwar, S. (2012). *Preparation of the Psychology Scale 2nd Edition*. Yogyakarta: Student Library.
- Damanik, YS (2019). The Relationship between Knowledge and Attitudes of Housewives with the Use of Iodized Salt. *Public Health Research Journal*, 1(2), 54–57. <https://doi.org/10.36656/jpksy.v1i2.166>
- Djajanti, CW, Prastyawati, IY, & Astrid, M. (2016). Effect of Health Counseling on Mother's Level of Knowledge (Know) About Disorders Due to Iodine Deficiency (GAKY). STIKES Catholic St. Vincentius a Paulo Surabaya.
- Ekawanti, A., Irawati, D., Cholidah, R., Nurbaiti, L., Ayunda, RD, Arsy, L., Agustina, S., Abida, AN, & Putra, BP (2022). Education on Safe Fish Selection and Processing as a Source of Iodine for Coastal Communities in the Mine Circle of Buwun Mas Village. *Journal of Service Master of Science Education*, 2015, 2–5.

- Republic of Indonesia Ministry of Health. (2020). Action Plan for Directorate of Community Nutrition Activities 2020-2025. In the Indonesian Ministry of Health.
- RI Ministry of Health, 2013b. (2013). Basic Health Research (Riskesmas) 2013. Indonesian Ministry of Health, 7(5), 803–809. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.5.803>
- Indonesian Ministry of Health. (2019). 2015-2019 Activity Action Plan. Research and Development Center for Iodine Deficiency Disorders, 4(1), 88–100.
- Miko, A. (2019). Increasing Mother's Knowledge, Attitudes and Actions Regarding Iodine Content in Household Consumption in Coastal and Mountain Areas. *Action Journal: Aceh Nutrition Journal*, 4(2), 99–110.
- Miko, A. (2020). The Importance of Using Iodized Salt to Overcome Short Children. *SAGO Journal of Nutrition and Health*, 1(2), 139–145.
- Mutalazimah, M., Isnaeni, FN, Mardiyanti, NL, Pujiani, KN, & Pratiwi, SB (2021). Education on Prevention of Disorders Due to Iodine Deficiency (IDD) Based on Flipchart Learning Media. *LPM Warta Journal*, 24(4), 752–762. <http://journals.ums.ac.id/index.php/warta>
- Mariza. (2015). Analysis of Factors Associated with Use of Iodized Salt in Households. Aceh Ministry of Health Health Polytechnic Thesis.
- Nurhayati, Irwan, I., & Miko, A. (2021). Counseling on Iodized Salt on Changes in Knowledge of Housewives in the Use of Iodized Salt. *SAGO Journal of Nutrition and Health*, 2(2), 178. <https://doi.org/10.30867/gikes.v2i2.490>
- Oktaviasari, DI, & Firdausya, FA (2021). Knowledge and Behavior of Housewives in Using Iodized Salt in Tosaren Village, Kediri City. *Pena Medika Health Journal*, 11(1), 66–74.
- Permenkes. (2014). Balanced Nutrition Guidelines. Regulation of the Minister of Health of the Republic of Indonesia, 12(2007), 703–712. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>
- Prawini, GAM, & Ekawati, NK (2013). Description of Knowledge, Attitudes and Behavior of Housewives towards Iodized Salt in Lodtunduh Village Working Area of UPT Public Health Ubud I Year 2013. *Community Health*, 1(2), 122–130.
- Putri, MC, Adiputra, FB, & Indria, DM (2022). Relationship between Knowledge and Socio-Economy on Iodine Deficiency Prevention Behavior and High Iodine Food Consumption Behavior in Women of Reproductive Age 15-49 Years. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 1–9.
- Riyanto. (2011). Basics of Iodine Disorders, Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 46-48.
- Sudargo, T., Kusmayanti, NA, & Hidayati, NL (2018). Iodine Deficiency, Iron, and Intelligence. UGM PRESS.
- Safitri, R. (2019). Analysis of Iodine Levels in Kitchen Salt from Various Brands in Sukaramai Market, Medan. Medan Ministry of Health Health Polytechnic.
- Samsudin, M., Kusriani, I., Nurcahyani, YD, Ashar, H., Asturingtyas, IP, Musoddaq, MA, & Hidayat, T. (2017). Surveillance To Overcome Iodine Deficiency Problems. In the Issuing Institute for Health Research and Development (PLB).
- Sofiana, MSJ, Yuliono, A., Warsidah, & Safitri, I. (2021). Socialization of the Utilization of Marine Food Products and the Diversification of Processed Products as an Effort to Overcome Stunting in Toddlers in West Kalimantan. *Journal of Community Engagement in*

Health, 4(1), 103–112.

Syahraini. (2017). Factors Associated with the Use of Iodized Salt by Housewives in Pallengu Village, Bangkala District, Jeneponto Regency. Public Health Thesis of UIN Alauddin Makassar, 53(9), 1689–1699.

WHO, UNICEF, I. (2014). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, 28(2), 1–108.

WHO. (2001). Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders., 80(3), S67–S68.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70899430>
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(12\)00880-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(12)00880-1)

WHO. (2003). Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Department Of Nutrition For Health and Development.

Wijayanti, N., Triyanta, T., & Ani, N. (2020). The Effectiveness of Conscious Health Counseling with Video Media on Knowledge of Young Women at Muhammadiyah Vocational High School Cawas Klaten. *Periodic Journal of Public Health Sciences*, 2(1), 49. <https://doi.org/10.32585/jikemb.v2i1.816>

MICROWAVE SYNTHESIS OF SCHIFF BASE FROM MEDICATION AND 8-HYDROXYQUINOLINE / 1,10-PHENANTHROLINE AS A CO-LIGAND WITH COMPLEXES: CYTOTOXIC, ANTIBACTERIAL, AND DNA INTERACTION EFFICACY

Rehab K. Al-Shemary

University of Baghdad, College of Education for pure science Ibn Al-Haitham

Abstract

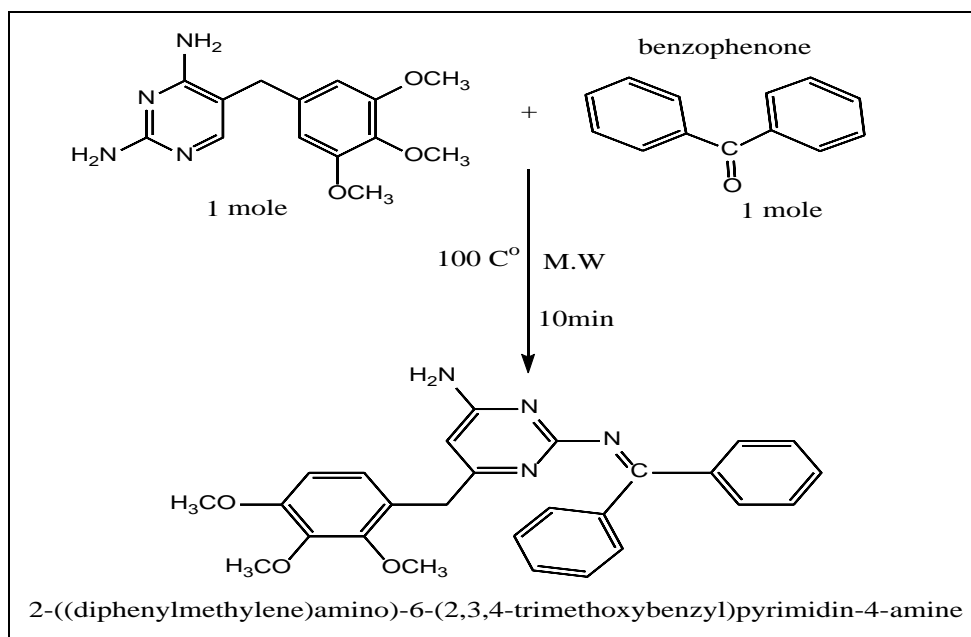
The N_2O donor ligand's Schiff-base is created by mixing benzophenone and trimethoprim in a 1:1 molar ratio. The ligand is described using various spectroscopies. With Ni(II), Co(II), and Cu(II) ions, multiple new mixed ligand complexes of two ligands are formed, where Schiff-base = (L1) (1,10-Phen) and deprotonated (8-HQ = (L2). (MO)Metal oxide is the last product of heat breakdown for specific complexes, according to research. Additionally, the water molecules linked to the complexes are found to be coordinated or crystalline by thermal gravimetric measurement (TGA). The Schiff base preparation technique yields complexes of Co(II), Ni(II), and Cu(II) with octahedral geometry (for 1,10-Phen). In addition, antimicrobial mixed ligand complexes were tested against pathogenic strains of four fungi: *A. fumigatus*, *S. racemosum*, *G. candidum*, and *C. albicans*. Two Gram (-); *P. aeruginosa* and *E. coli* and two Gram (+) bacteria; *B. subtilis*, and *S. pneumoniae*. A549, HaCaT, and MCF-7 anticancer cell lines were investigated. The outstanding result of mixed Cu(II) complexes was highlighted.

Introduction

In the public mechanism for the Schiff base preparation, the carbonyl interacts with aromatic amine components via nucleophilic.[1] Several processes have been utilized for Schiff base preparation.[2] Greener procedures of preparation Schiff bases have also been noticed. However, all of these methodologies have some drawbacks such as drying agent cost,[3] long reaction time,[4] special devices,[5] special situations, etc.[6] The reactions were extensively investigated with the help of a microwave, as mentioned in the initial research.[7] Microwave methods have been commonly utilized to prepare Schiff base by synthesizing organic. They have many utilities such as lower perilous,[8] better atomic economy,[9] ecological kindly, etc.[10] They have many implementations in many fields, including medicine, [11]life sciences,[12] and chemical sciences [13]containing chemistry of analytical[14] and inorganic.[15] Chemists of organic are attentive to prepare Schiff bases attributed to such considerable activities of biological.[16]Cancer,[17] metal-mediated antibiotics,[18] antiviral, [19]radio sensitizers,[20] antibacterial,[21], and antiparasitic research are all underway[22]. We characterize, manufacture, and test benzophenone and trimethoprim coupled with 1,10-phenanthroline/8-hydroxyquinoline mixed-metal complexes for their cytotoxicity, antibacterial activity, and DNA interaction effectiveness.

Synthesis of ligand

Trimethoprim (0.05 mmol) is mixed with benzophenone (0.05 mmol) in a 1:1 proportion molar, and the solution is ground in a ceramic mortar. In addition, for 10 minutes, the ingredients are exposed to microwave radiation at (100 da C). Finally, a small fraction of dry C_6H_6 cleaned the output.



Scheme 1. The Schiff base's preparation course

Synthesis of complexes

Refluxing (25 ml) ethanol solution of Schiff base and metal(II) chloride for 2 hours with 4 drops of KOH solution added to set pH >9 resulted in complexes. The precipitated solids were filtered under suction, washed with ethanol, and dried over silica gel [Co(II), Ni(II), Cu(II)].

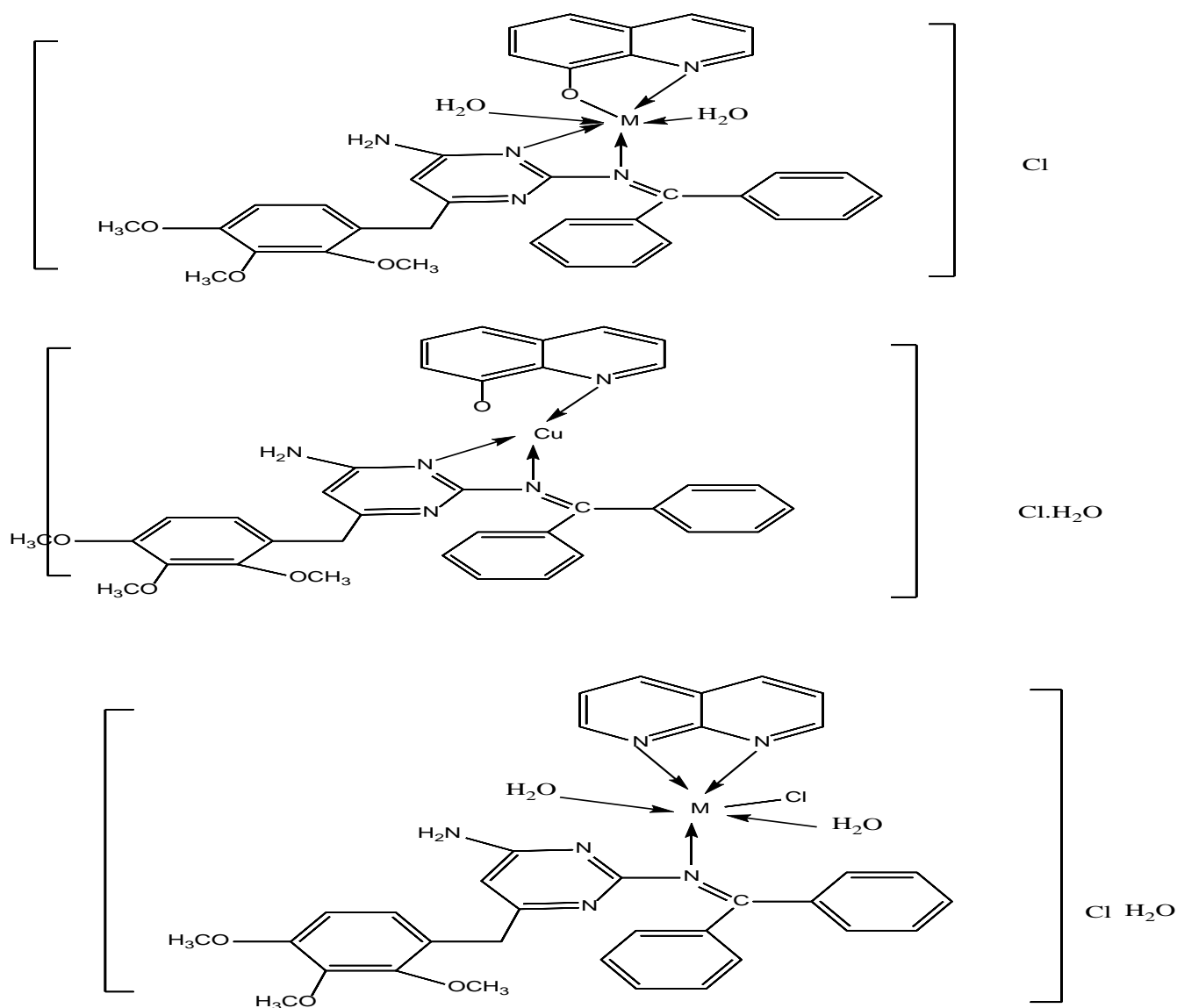


Figure 2. Suggested structure for mixed ligand complexes

Evaluation of the biological activity of the compounds

Fusarium solani served as the experiment's screen fungus. From each mixed complex, 1ml of *Cercospora cucurbitacin* solution (0.01g/ml) was made. PDA (sterile molten potato dextrose agar) in the amount of 15 ml was aseptically allowed to solidify at room temperature and combined with it before being poured onto plates. They used to control as Benlate. Using a sterile 4mm cork borer, they were injected in the middle of the plates. The evolution of mycelia was tested at 24 hours while all plates were cultured incubated hrs at 27°C for 48.

Moreover, the bacteria utilized for this experience contained *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Staphylococcus aureus*. They were incubated at 37°C for 18-24 hrs and were seeded on (NA) plates containing 8mm wells. An of each complexes concentration.

Cytotoxicity studies

Cell culture and treatment

HaCaT normal human keratinocytes and the cells of L132 human lung embryonic cells and the cell lines A549 and MCF7 human cancer were used. They were cultivated in NUNC T-cell flasks with (100 units/mL) penicillin, (100g/mL), streptomycin and (5 % CO₂ and 95 % O₂) (2.5 g/ml) amphotericin B. They were used for experimental purposes and subcultured when they had been trypsinized to a confluence of between 70-80 %. The cytotoxicity of the compounds on cancer and normal cell lines was assessed using the MTT test. Cell viability was assessed in this test using the method developed by Mabley et al. to transform yellow With DMEM culture media, the complexes were introduced to the cells after they had been plated on 96 healthy plates at a density of 4X10⁴ per well. The complexes were then treated at varied concentrations starting at 2 μM, 5 μM, and 10 μM. The MTT assay was carried out in triplicates. Following a 24-hour incubation period, the cells were studied with a phase-contrast microscope to determine their morphology and were then captured on camera by Leica systems. The medium was then taken out. The cells were then cultured for 4 hours in a CO₂ incubator with 0.5 mg/ml of MTT. After four incubations with the MTT solution, the solution was discarded, and 200 L of DMSO was used to dissolve the blue formazan crystal. Using a Bio Rad ELISA plate reader, the absorbance was calculated at 570 nm.

Cellular morphology assessment. (AO)/ (PI) dual staining

HaCaT and A549 cells were plated at 5104 density in 6-well plates. They were elevated to increase in a dampened CO₂ incubator at 37°C until they were 80–70% confluent. They were also treated for 24 hours with varied, complex doses (2 l, and 0.5 M). The culture was gently rinsed twice with PBS at 25°C after being douched from each cell. The volumes of egalitarian cells from the metallic moiety and the control were stained.

Table 1. The some of physical properties and microanalysis of all prepared products

Compound	Empirical Formula	(Formula wt.)	Yield %	Colour	Elemental Analyses				
					Found (Calc.) %(calculated)				
					C	H	N	M	Cl
[L]	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃	454.53	77	Off white	70.87 (71.35)	5.31 5.77)(12.01 12.33)(-	-
[Co(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl. H ₂ O	C ₃₆ H ₃₆ CoN ₅ O ₆ Cl	729.10	82	brown	59.06 (59.31)	4.21 (4.98)	8.89 (9.61)	7.76 (8.08)	4.35 (4.86)
[Ni(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl. H ₂ O	C ₃₆ H ₃₆ NiN ₅ O ₆ Cl	728.86	78	green	59.244 (59.33)	4.58 4.98)(9.49 9.61)(7.88 8.05)(4.45 (4.86)
[Cu(L)(Q)] Cl.H ₂ O	C ₃₆ H ₃₄ CuN ₅ O ₅ Cl	714.64	67	Reddish -brown	59.76 (60.42)	4.37 4.79)(9.22 9.79)(8.12 8.88)(4.76 (4.95)
[Co(L)(PH H))(H ₂ O) ₂	C ₃₅ H ₃₂ CoN ₆ O ₃ Cl	679.06	82	Olive	61.23 (61.91)	12.08 (12.38)	8.52 (8.86)	8.52 (8.86)	5.32 (5.22)

Cl]Cl. H ₂ O)			
[Ni(L)(PH H))(H ₂ O) ₂ Cl]Cl. H ₂ O	C ₃₆ H ₃₂ NiN ₆ O ₃ Cl	678.82	78	Pale green	61.21 (61.91)	4.62 4.75)(11.55 12.38)(8.11 8.65)(
[Cu(L)(PH H) (H ₂ O) ₂ Cl] Cl. H ₂ O	C ₃₆ H ₃₂ CuN ₅ O ₄ Cl	683.68	67	Green	61.32 (61.49)	4.12 4.72)(9.38 10.04)(8.76 9.29)(4.85 (5.19)

Results and Discussion

FT-IR Spectra

The specific bands of the IR spectra of prepared compounds are summered in table 3. The IR spectra of complexes appear bands around 3276–3486 cm⁻¹ assigned to (OH) molecules of H₂O associated with the complexes. From 1627–1659 cm⁻¹, complexes' (C=N) band is shifted towards lower wavenumbers than the free ligand band at 1676 cm⁻¹[9]. This change shows that the two groups of (C=N) have coordinated with the metal ions. The presence of a (C–O) band at substantially lower frequencies (1210–1220 cm⁻¹) than the ligand (1236 cm⁻¹) shows that the Schiff-hydroxyl base's groups coordinate with metal ions. In the Schiff base spectra, the two peaks at found at (3421–3421) cm⁻¹ and (3377–3421)cm⁻¹ that were assigned to stretching of ν_{sym} and ν_{asy} (NH₂). No change in frequencies indicated no coordination of metal ions through N atoms of NH₂ groups in the complexes. The bands observed at (1576) cm⁻¹, and (1572) cm⁻¹ which were due to C=N imine groups in rings for [Phen], and [8HQ] ligands, respectively. While these bands were shifted to lower frequencies in range (1560–1550)cm⁻¹ and (1526–1496) cm⁻¹ due to the reduction of ν C=N bond of imine group and indicates that band of the ligands (8-HQ and Schiff base) coordinate to metal ions through N-azomethine groups in rings. New bands in the (524–610)cm⁻¹ and (454–498)cm⁻¹ ranges are tentatively ascribed to (M–O) and (M–N), respectively. Indicating that the O-phenolic atoms and N-atoms of C=N [8]. Additionally, the latter complexes lacked the broad stretching vibration at 3253cm⁻¹ caused by the (O-H) group of 8-HQ ligand, indicating that an M-O bond had been formed with 8-HQ. Thus 8-HQ functions as a bidentate chelating ligand in all of the compounds.

Table 2. All of the produced compounds' FT-IR spectral data (cm⁻¹)

Compound	$\nu(\text{OH})_Q$	$\nu(\text{N-H})_{sym}$ $\nu(\text{N-H})_{asym}$	$\nu(\text{C=N})_{Pyr.}$ $\nu(\text{C=N})_Q$	$\nu(\text{C=N})$ imine	$\delta(\text{H}_2\text{O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{M-N})$	$\nu(\text{M-O})$
[L]	3253	3421 3377	1576 -	1667	-	-		-
[8HQ]	3182		- 1572	-	-	1236	-	-
PPH			1566	-	-	-	-	-
[Co(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl.H ₂ O	3276	3468	1562 1526	1639	603	122	603	498

		3391						
[Ni(L)(Q) H ₂ O]2]Cl.H ₂ O	3486	3455 3389	1563 1512	1640	578	1236		481
[Cu(L)(Q)]Cl. H ₂ O	-	3468 3396	1560 1508	1636	610	1236	578	454
[Co(L)(PHH)) (H ₂ O)2Cl]Cl. H ₂ O	3265	3460 3398	1558 1496	1638	564			465
[Ni(L)(PHH)) (H ₂ O)2Cl]Cl. H ₂ O	3258	3468 3386	1553 1419	1636	572		610	472
[Cu(L)(PHH) (H ₂ O)2Cl]Cl. H ₂ O	3282	3452 3364	1550 1498	1634	585			488

NMR Spectra

In d₆-DMSO, the ¹H-NMR spectrum of the ligand [L] was observed. The ¹H-NMR spectra of [L] exhibit three signals due to protons of (OCH₃) group as a singlet at δ 3.67, 3.72, 3.80 ppm for (9H). The singlet signal is due to the proton of the (-CH₂) group at δ 3.67 ppm (2H). The protons of (NH₂) group as a signal at δ 6.84 ppm (2H). The aromatic protons as a multiplet at (6.48-8.34) ppm (13H). The DMSO signal appeared at 2.49 ppm [9], figure (1). ¹³C NMR spectrum of ligand shows a peak at (176.7) ppm and (162.3) ppm indicate to (C=N) and (=C-NH₂) groups, respectively. At (158.8) ppm and (159.6) ppm were the chemical shifts attributed to two (C=N) groups in ring, respectively. Signals attached to (C=C) aromatic carbon were attached in region (103.43-134.2) ppm. The chemical shift of (CH₂) appeared at (35.3) ppm. The three chemical shifts at (58.4) ppm (59.8) and (61.8) ppm were referred to as CH₃O, respectively.

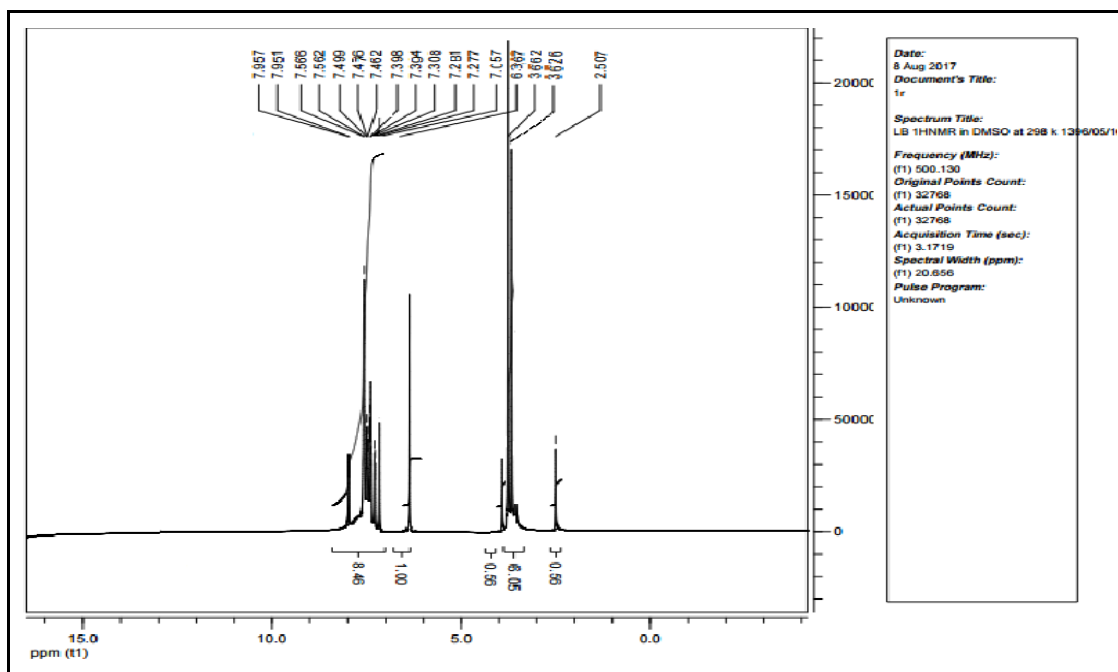


Figure 1. ^1H NMR spectra of ligand [L]

UV-Vis Spectroscopic, magnetic moment studies

ligands spectra appeared two absorption bands in the 200–220 nm and 231–237 nm. The former band is for the absorption of ($n-\pi^*$) transmission of the $\text{C}=\text{N}$ moiety after chelation. The last broad peak is designated to the intermolecular CT and $n-\pi^*$ transmission from the ligand to the metal ions[10]. The complexes spectra exhibited various absorption peaks, containing absorption peaks of the ligands and $d-d$ transmissions of the metal ions. Spectra of the complexes, the 1st band of the ligands (200–220 nm), are autonomous of complexation. The 2nd peak for the complexes places in the reign (274–286)nm. The 3rd peak is ascribed to $\pi\rightarrow\pi^*$ transmissions participating $\text{C}=\text{N}$ found at 345–365nm. The peak at 390–430nm is designated to CT transmissionsThe spectra of the $[\text{Co}(\text{L})(\text{PPH})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}]$ and $[\text{Co}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ complexes appear two $d-d$ transmissions peaks in the 515–650 nm. The two peaks are designated to the $^4\text{T}_{1g}\rightarrow^4\text{T}_{1g(\text{P})}$ and $^4\text{T}_{1g}\rightarrow^4\text{T}_{1g(\text{F})}$ transmissions of the octahedral system [11]. The β data are lower than unity suggesting strong bonds of M-L covalent. Depended on the 10Dq data, the base kind has a large impact on transmission energy. The arrangement is empirically proposed to be as follows: 1,10-Phen >8-HQ[12]. The molar conductance data for $[\text{Co}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$, $[\text{Ni}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, and $[\text{Cu}(\text{L})(\text{Q})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in DMF solution (10^{-3} M). DMF shifting the chelated chloride ions indicates that these complexes are 1:1 electrolytes. Further, the molar conductance data of $[\text{Co}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{L})(\text{PPH})\text{Cl}]$, and $[\text{Cu}(\text{L})(\text{PPH})\text{Cl}]$ proposes the non-electrolytic nature of the complex. The $[\text{Ni}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ complex spectrum appears band at 470nm is designated to the $^3\text{A}_{2g}\rightarrow^3\text{T}_{1g(\text{P})}$ transition in $[\text{Ni}(\text{L})(\text{PPH})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ complex at the same region. The latter transmission is a less peak around 640 nm, attributed to the existence of the octahedral system. It is ascribed to the $^3\text{A}_{2g}\rightarrow^3\text{T}_{2g}$ transmission. These complexes' β and 10Dq data have been determined, and the 10Dq data suggest which bases follow the arrangement: 8-HQ > 1,10-Phen.. The total magnetic moments for the Ni(II) complexes are in the reign (4.61–4.86) BM. and for the Cu(II) complexes are in the reign (1.78–1.81) BM. while for the Co (II) complexes are in the reign (4.72-4.87) BM. In (10^{-3}M) of DMSO complexes have molar conductances of (33.21 -75.1) $\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$, with all complexes

being 1:1 electrolytes. The magnetic moments and UV spectra of complexes can determine whether the metal ions have an octahedral structure excepted [Cu(L)(Q)(H₂O)]Cl.

Table 3. UV-Vis spectral and magnetic moments values (nm) of the compounds in DMSO

Compounds	Δmohm $\cdot\text{cm}^2$ molar^{-1}	λ nm	ν cm^{-1}	ϵ_{max} (molar^{-1} $\cdot\text{cm}^{-1}$)	Transitions	μ_{eff} (BM)	geometry
[L]		217 235	46,082 42,553	2045 2354	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	-	-
8HQ		220 231	45,454 43,290	834 1821	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	-	-
PPH		210 237	47,619 42,194	1123 1871	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	-	-
[Co(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl.H ₂ O	60.67	218 274 356 430 698 787	45,871 36,231 28,089 14,326 12,706	2478 1831 1427 58 30	L.F L.F C.T ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$ ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}(F)$	4.87	Octahedral
[Ni(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl	70..1	227 286 360 640	44,052 34,843 27,777 15,625	2343 1878 1365 20	L.F L.F C.T ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$	4.61	Octahedral
[Cu(L)(Q)]Cl .H ₂ O	56.2	226 284 365 412 710	44,247 35,211 21,505 24,271 14,084	2278 1982 1234 32 27	L.F L.F C.T ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ $B_{1g} \rightarrow {}^2A_{2g}$	1.78	Tetrahedral
[Co(L)(PHH)(H ₂ O) ₂]Cl. H ₂ O	33.21	230 245 357 396 762	43,478 40,816 28,089 25,252 13,123	1943 1582 582 325 38	L.F L.F C.T ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4A_{1g}(G), E_g(G)$ ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}(G)$	4.72	Octahedral
[Ni(L)(PHH)(H ₂ O) ₂]Cl. H ₂ O	43.5	234 247 344 470	42,735 40,485 29,069 21,276	2143 1854 1342 45	L.F L.F C.T ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$	4.86	Octahedral
[Cu(L)(PHH) (H ₂ O) ₂]Cl. H ₂ O	75.1	233 271 354 423 821	42,918 36,900 28,248 23,640 12,180	2278 1789 1345 827 32	L.F L.F C.T ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$	1.81	Octahedral

Thermal analysis

Thermal degradation of $[\text{Co}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ complex has been carried out utilizing TGA) and DrTGA analysis[12]. The TGA-curve of $[\text{Co}(\text{L})(\text{Q})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ complex appears, which the 1st step with 7.28% lack of the overall weight is attributed to the elimination of lack of Cl moiety and H₂O lattice between 50–120°C. The 2nd step at 120–230°C coincides with the lack of 2.45%, attributed to eliminating the H₂O chelated molecule. The 3rd step of degradation coincides with the lack of 23.19% at 250–300°C attributed to the lack of L moiety. The final step at 300–460°C, the lack of 28.25% of the overall weight, is attributed to the degradation of the complex and forming of CoO at <500°C. The curve of DrTGA of the $[\text{Cu}(\text{L})(\text{PHH})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ complex appears a peak at 110°C, coinciding with lattice rearrangement[13]. However, the mighty peak at 280–320°C may be designated to degrade the anhydrous complex by lacking the organic molecule and forming CuO at <500°C. The thermal degradation is indicated to conduct as next: The curve of TGA for $[\text{Cu}(\text{L})(\text{PPH})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ appears three steps. First, the absence of 10.12% of the complex's overall weight indicates the absence of 3H₂O crystalline molecules at 50–210 C. At 210–320 C, the second step corresponds to the absence of 13.35 % due to two Cl moieties. The final step coincides with the loss of 60.78% at 320–440°C attributed to the degradation of the complex[14]. The remains were 15.75% of the overall molecular weight attributed to the forming of CuO at <500°C. The degradation at 440–500°C emphasizes the fractional oxidation of the O⁻². Therefore, the curve of DrTGA of the hydrated coordinate appears two peaks. The 1st peak at 145°C is probably attributed to lack of H₂O, but the 2nd peak at 330°C coincides with the anhydrous complex's melting. Therefore, the degradation of the complex happens in the reign 440–500°C[15].

Biological evaluation Antimicrobial activity

The metal chelates have been tested with diverse selected pathogens to evaluate their properties of biological. Bacteria included (E. coli), B.subtilis and Enterobacter S. aureus. In comparison, antifungal strains included F. solani and C. cucurbitacin. The ligands with 1,10-ph and 8-HQ using well diffusion method in DMSO by nutrient agar at (10⁻³) mole/liter were prepared by dissolving the compound. Due to depositing electrons on aromatic rings, residual complexes were more efficient (weakly/moderately) than predicted bonding in lowering metal atom polarity. This is growing the lipophilic character, favoring its penetration into the membrane of the bacterial reason the death of living organisms[16]. The outcomes are specified which the complexes were moderately efficient with all the fungi and bacteria .

On the other hand, the Cu(II) complexes were highly efficient with the bacteria and fungi tested with diameters of inhibitory area 19.0-35.0 mm/mg. This more efficacy may be due to the increased Cu (II) absorption through the cell wall/membrane[17]. At the same time, the Co(II) complex was low efficient towards the strains of fungal and bacterial with diameters of inhibitory zone 13-23 mm/mg. The ligands and complexes display chelation, enhancing biological efficacies. When the biological efficiency of the complexes has been tested, the following main factors must be taken into account

- i) The coordinate influence of the ligands.
- ii) The kind of the N- granter ligands.
- iii) The overall charge of the complex.
- iv) The kind and ion equalizing presence of the ionic complex.
- v) The nuclearity center of metal in the complex.

This is perhaps one of the causes for the complexes' various biological efficacy. At the same time, the metal ion-coordinating kind of ligand L may have an important role in this variety[18].

Table 4. Ligands and their metal complexes have antibacterial action.

No.	Compound	Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Eterobactern	Escherichia Coli	Fusarium	Cercospora cucurbitacin
1	[Co(L)(PHH)]Cl. H ₂ O	16	18	20	23	23	26
2	[Ni(L)(PPH)]Cl.H ₂ O	12.0-28.0	18	22	27	27	
3	[Cu(L)(PPH)]Cl .H ₂ O	19	21	26	35	33	35
4	[Co(L)(Q)(H ₂ O) ₂]Cl	13	17	20	23	28	30
5	[Ni(L)(PPH)(H ₂ O) ₂]Cl	15	19	23	24	26	28
6	[Cu(L)(PPH)(H ₂ O) ₂]Cl .H ₂ O	20	23	25	28	30	32
C	DMSO	-	-	-	-	-	-

Studies of DNA linking

UV-Vis spectroscopy has been used to carry out studies of DNA binding. Electronic absorption titration experiments were done at (pH 7.54) in 10 mM Tris-HCl with extra amounts of (CT-DNA) with the complex concentration fixed at 2.5 10⁻⁴ M. [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂]Cl compounds with and without CT-DNA absorption spectra. Both the complexes on the addition of CT-DNA appear a reduction in molar absorptivity (hypochromism of 64 % for [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂C 1] .H₂O and 87 % or [Cu(L)(Q)(H₂O)₂ Cl]Cl of the $\pi \rightarrow \pi^*$ band suggesting powerful linking of the DNA to complexes[19]. Intercalated complexes of stacked DNA base pairs and aromatic chromophore In order to compute the quantitative rapprochement of the DNA linking capacity, we used Eq. (1).

$$\frac{[DNA]}{(\epsilon_a - \epsilon_f)} = \frac{[DNA]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)} \quad (1)$$

Where [DNA] is the CT-DNA concentration utilized, A plot of [DNA]/($\epsilon_a - \epsilon_f$) against yields of [DNA] a slope = 1/($\epsilon_b - \epsilon_f$), and the intercept = 1/K_b($\epsilon_b - \epsilon_f$), ϵ_a , ϵ_f , and ϵ_b coincide with coefficients of apparent extinction for the complex, i.e., Abs/[complex] in the DNA existence, non-attendance, and bound DNA. The linking constant K_b is calculated from the proportion of the slope to the intercept. The K_b values are 1.89 x 10⁵ M⁻¹ for [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂]Cl .H₂O and 3.76 x 10⁵ M⁻¹ for [Cu(L)(Q)(H₂O)₂]Cl, respectively. These outcomes are similar to those of a traditional intercalator. (pH 7.33) like EB (K_b = 1.40 10⁵ M⁻¹) in a Tris-HCl 25 mM buffer. The more hypochromism proportion (78.6%) and the more data of K_b for [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂]Cl .H₂O compared to Cu(L)(Q)(H₂O)₂]Cl suggests its more linking. The resulting slope is due to the 4 square chalets planar structure of [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂]Cl .H₂O[21].

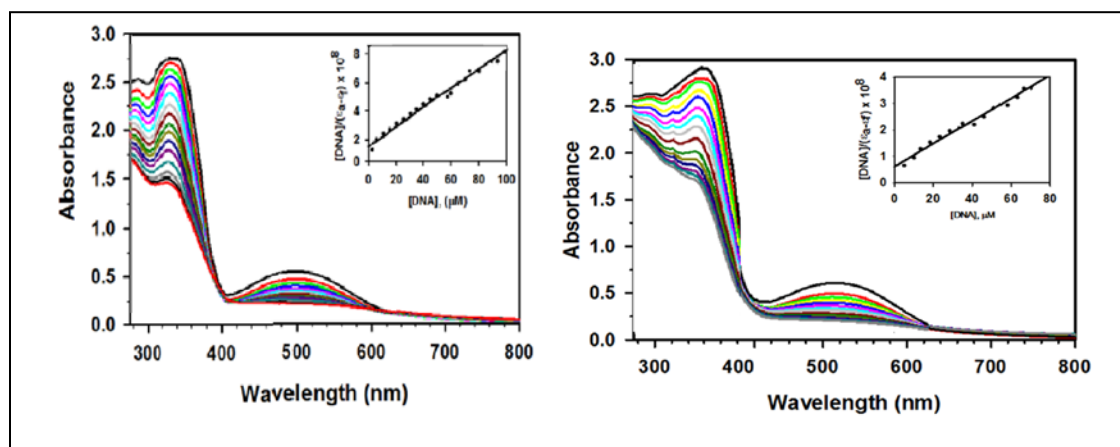


Fig. 1 (a) Titration with CT-DNA (0–90 M) diluted in 10 mM Tris– HCl buffer results in a change in the electronic absorption spectra of 1 [2.5 10 4 M] (pH 7.54). (b) After titrating with CT-DNA (0-85 M) dissolved in 10 mM Tris-HCl solution, the electronic absorption spectra of 2 [2.5 10 4 M] changed (pH 7.54). (c) After titrating with CT-DNA (0-70 M) dissolved in 10 mM Tris-HCl solution, the electronic absorption spectra of 3 [2.5 10 4 M] changed (pH 7.54). An increase in CT-DNA concentration causes the absorbance to drop, as indicated by the arrow. The graphic in the inset displays how [DNA]/(a f) vs [DNA] fits linearly.

Fluorescence spectral study for competitive DNA binding

(EB.) is a very helpful probe of DNA structure that exhales intensive fluorescence when linking to DNA in the range 600 nm through robust interpolation between neighboring base pairs of DNA. This fluorescence may be put out by adding various molecules which may substitute bound EB. Experiences of competitive linking were performed on CT-DNA bound to EB in a Tris - HCl 10 mM solution buffer by changing the complexes concentration in pH 7.9. It is displayed which in the existence of all complexes, the intensity of fluorescence for DNA -bound EB reduced at 595 nm as the compound concentrations grew[21]. This reduction in fluorescence intensity upon adding complexes indicates that the complexes compete with EB to link to DNA and replace this separator, thus minimizing fluorescence intensity. The constants of quenching were determined utilizing the subsequent neutralization of Stern - Volmer:

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{SV}[Q] \quad (2)$$

Where K_{SV} is the constant of Stern–Volmer quenching and F and F_0 are the emission intensities of CTDNA bound EB in the existence and obscurity of the quencher concentration of complex $[Q]$, respectively. K_{SV} was determined from the slope of $[complex]$ between the F_0/F plot. Data of K_{SV} were shown to be 1.89×10^4 , 2.05×10^4 , 0.86×10^4 , 3.55×10^4 , 4.76×10^4 , and $5.85 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ for the complexes.

The apparent linking constant K_{app} was determined utilizing the following equation:

$$K_{EB} \times [EB] = K_{app} \times [complex]_{50} \quad (3)$$

Where $[compound]_{50}$ is the concentration of compound quenching at 50% of the intensity of emission for the complexes bound of EB, the values for complexes were 14.67×10^5 , 13.45×10^5 , 12.98×10^5 , 15.54×10^5 , 16.65×10^5 , and $17.50 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Viscosity measurements

As a backing up guide to spectroscopic analyses of DNA insertion displayed by all the components, measurements of viscosity on CT-DNA by changing the concentration of the appended compound was led. Typically, it is noticed which η_{rel} for the solution of CT-DNA raises with substrates upon the interaction that links to intercalation. This is because inserting the between complex base pairs of DNA causes the base pairs to split up, which raises the total DNA length, which leads to a rise in DNA viscosity. Adding augmentation amount of complexes on the η_{rel} showed a constant rise in the DNA viscosity that proposes intercalative method of DNA linking to Cu (II) complexes. Furthermore, it is to be observed which the increase in viscosity is more selected in the status of $[Cu(L)(Q)(H_2O)_2Cl]Cl$ [22]. The outcomes backup spectroscopic studies indicating that compound $[Cu(L)(Q)(H_2O)_2Cl]Cl$ links higher mightily to CT-DNA.

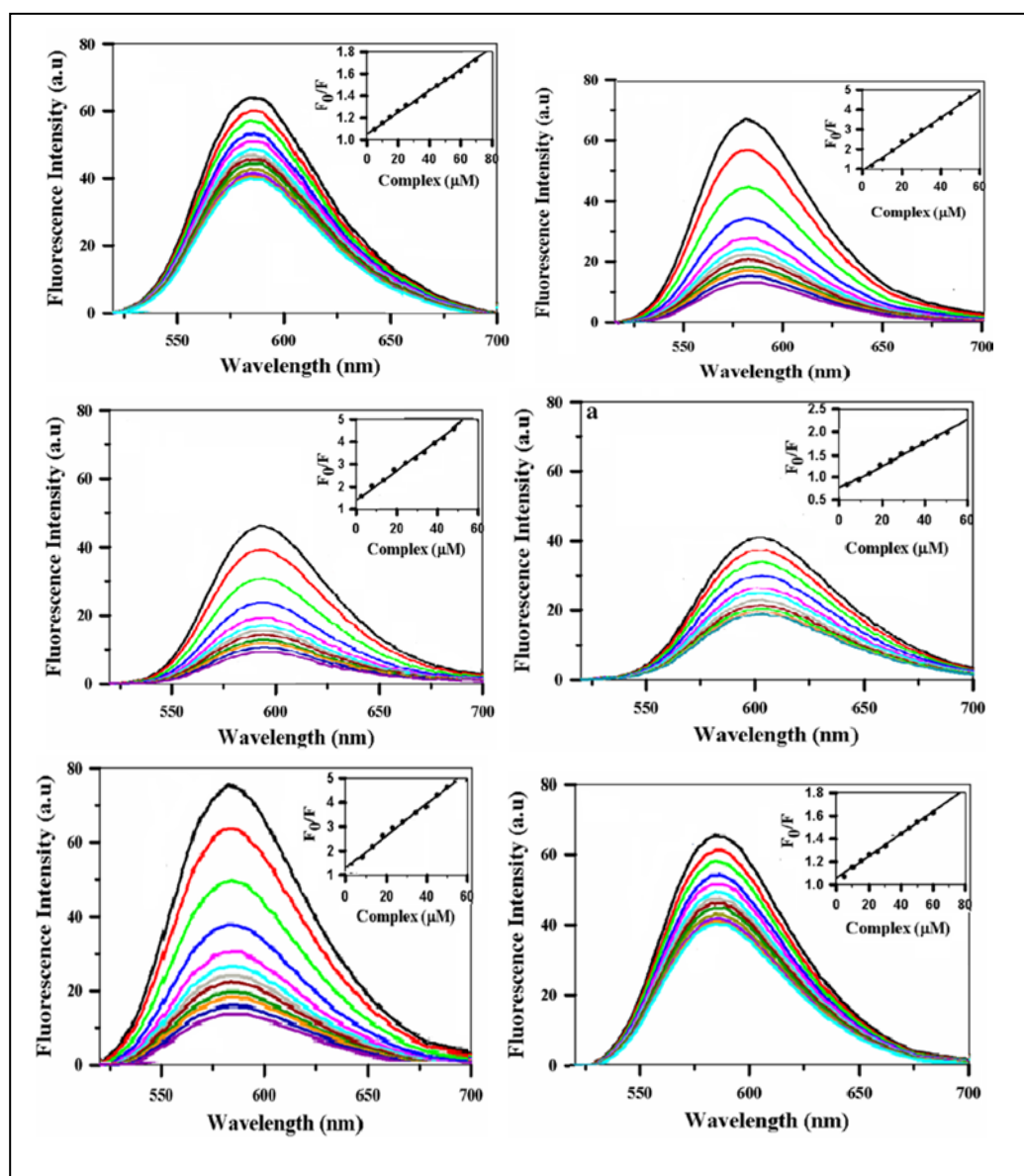


Fig.2 Spectra of fluorescence emission of EB (2 μM) bound to (50 μM) CT-DNA in the non-attendance and the existence of Cu (II) complexes: in (pH 7.9)10 mM buffer of Tris-HCl, λ_{ex} = 510 nm at different concentrations.

Cytotoxicity

Here we examine the effects of the synthesized L ligand and its mixed-metal complexes with 1,10-phenanthroline/hydroxyquinoline on the viability of L132, MCF-7, and HaCaT cell lines in vitro. A549 lung cancer cells were treated for 48 hours with various complex doses of mitochondrial hydrogenase enzyme. As shown by their 70% and 84% viability, [Co(L)(PPH)Cl] complexes were shown to be hazardous to MCF-7 cells at 2M concentration[23]. In comparison, at the same dose, the toxicity is proportionally lower in cells HaCaT (survival Cell 90% for [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂Cl]Cl .H₂O and 95% for [Cu(L)(Q)(H₂O)₂Cl]Cl). Practically no toxicity appeared to L132 lung cells treated with two μM M of [Ni(L)(PPH)Cl] and [Ni(L)(Q)(H₂O)₂Cl]. This is compared to the same dose viability of 89 percent and 86 percent in L132 cells treated with [Ni(L)(PPH)Cl] and [Ni(L)(Q)(H₂O)₂Cl]. Moreover, at a five μM dose [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂Cl]Cl.H₂O appears comparable outcomes in HaCaT cells as suggested by 91% cell viability. A similar observation was found when A549 cells were treated with ten μM dose of [Ni(L)(PPH)Cl] and [Ni(L)(Q)(H₂O)₂Cl], cell viability was decreased to 30% and 40% for [Ni(L)(PPH)Cl] and [Ni(L)(Q)(H₂O)₂Cl]. At the same time, the complexes appear to be much less toxic to L132 cells displaying viability of 80% and 73%, respectively, on therapy with μM dose of [Cu(L)(PPH)(H₂O)₂Cl]Cl .H₂O and [Cu(L)(8Q)(H₂O)₂Cl]Cl. When HaCaT cells are treated with a one M dose of [Ni(L)(PPH)Cl] and [Ni(L)(8Q)(H₂O)₂Cl], viability appears to be thoroughly modest (50 %). Again, a considerable variation in viability was noticed when likening the influence of the 2,5 and 10 μM dose of [Cu(L)(PPH)Cl] and [Cu(L)(Q)(H₂O)₂Cl]Cl on the A549 cells versus L132 cells. For the whole concentration range studied, [Co(L)(PPH)Cl] was shown to be more harmful than [Co(L)(Q)(H₂O)₂Cl], but considerably less toxic when compared to A549 cells in the MCF7 cell line. Cu(L)(PPH)Cl and Cu(L)(Q)H₂O)₂Cl]Cl are both toxic to HaCaT cells at doses of 2M and higher [24]. However, at 10M, [Co(L)(Q)(H₂O)₂Cl]Cl is found to be significantly less toxic than [Co(L)(PPH)Cl], as evidenced by their cell viabilities of 30% and 25%, respectively.

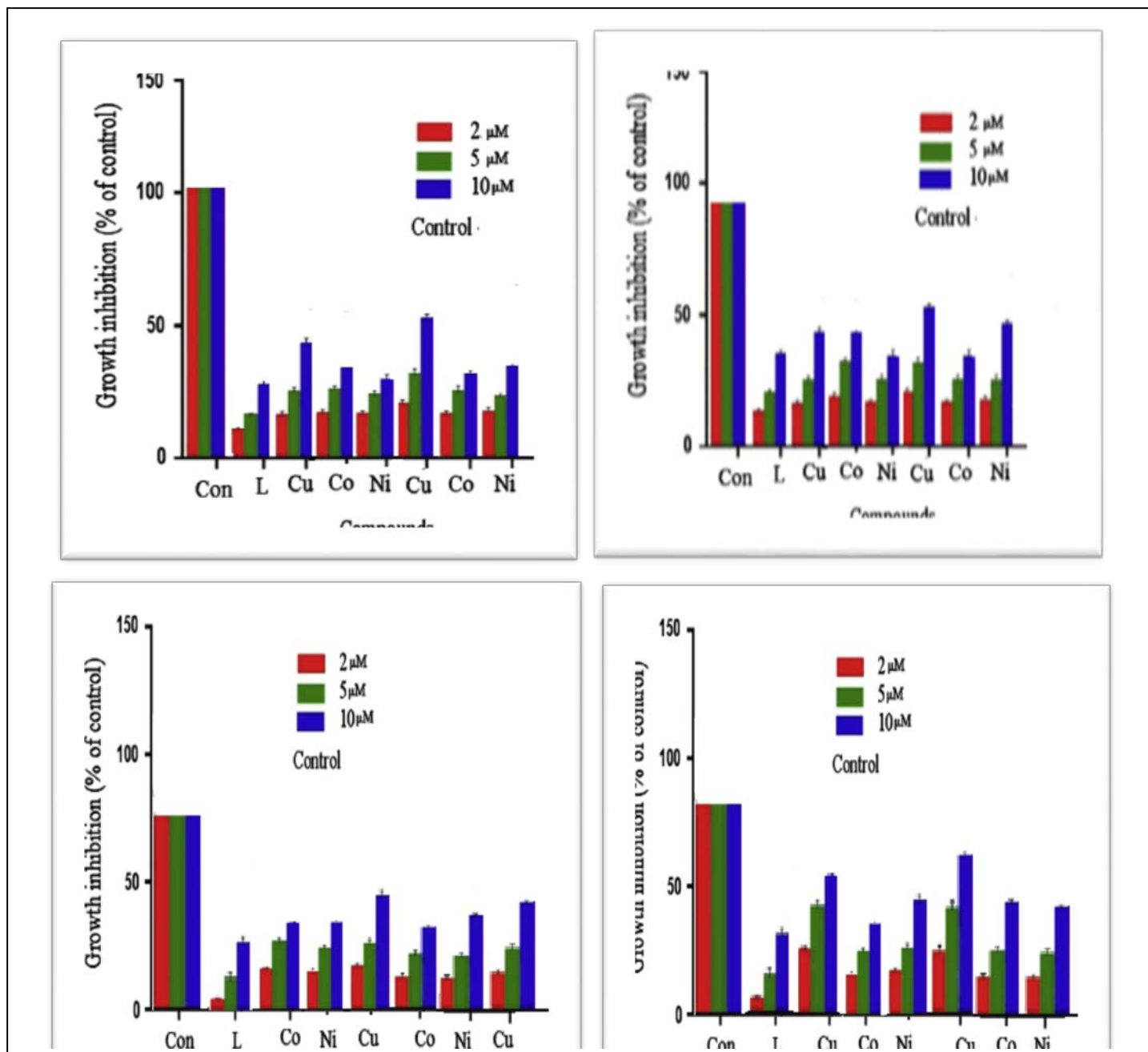


Fig. 3. (a) Concentration-based growth inhibition (HaCaT), (b) Concentration-based growth inhibition (L132), (c) Concentration-based growth inhibition (MCF-7). and (d) growth inhibition dependent on concentration (A549).

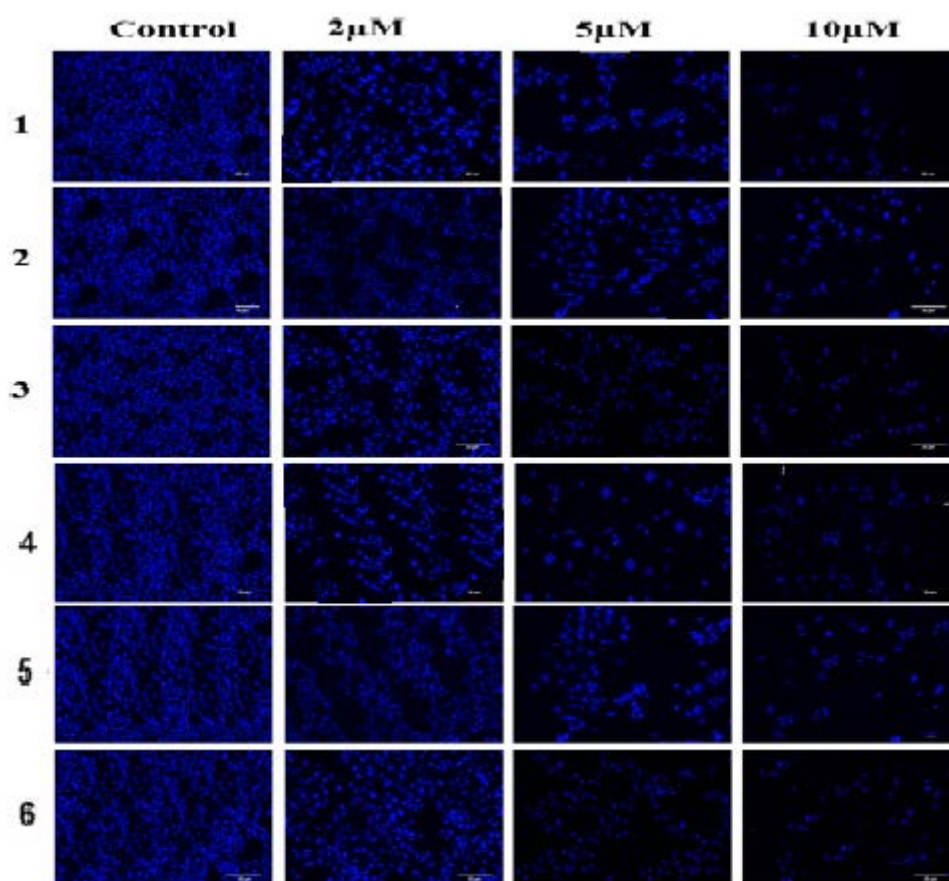


Fig. 4. Fluorescence microscopic photos demonstrating the impact of 1-3 incremental dosages on DAPI-stained HeLa cells

Conclusion

Six novel mixed-ligand complexes of Ni(II), Co(II), and Cu(II) based on Schiff base derived from benzophenone with trimethoprim as a primary ligand and (1,10-Phen) and (8-HQ) as a 2nd-ligand may be artificially defined to fine-tune the metal complexes features and have been appeared to show. The six coordinated metal-ligand complexes in the produced complexes can have an octahedral shape. They were composed and described by diverse physicochemical methods such as magnetic moment, IR, electronic, NMR, and thermal. Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes created during the synthesis of the Schiff base have octahedral structure (for 1,10-Phen). Cu (II) complexes have a square planar shape, on the other hand (for 8-HQ). Mixed ligand complexes with antifungal and antibacterial properties were tested against pathogenic strains of four fungi: *A. fumigatus*, *S. racemosum*, *G. candidum*, and *C. albicans*. Two Gram (-) bacteria: *P. aeruginosa* and *E. coli*, as well as two Gram (+) bacteria: *B. subtilis* and *S. pneumonia*. MCF-7, HaCaT, and A549 anticancer cell lines were studied. The outstanding result of mixed Cu(II) complexes was highlighted.

References

- [1] N. Demirezen, D. Tarınc, D. Polat, M. Çeşme, A. Gölcü, M. Tümer, 2012, *Spectrochimica Acta A* 94, 243– 255
- [2] Agwara MO, Ndifon PT, Ndosiri NB, Paboudam AG, Yufanyi DM, Mohamadou A, 2010. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of cobalt(II), copper(II) and

- zinc(II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 24 (3), 383-389.
- [3] Agwara MO, Foba-Tendo JN, Amah C, Yufanyi DM, Ndosiri NB, 2012. Thermogravimetric and antimicrobial properties of some divalent metal complexes of hexamethylenetetramine. *RJPBCS*, 3(3), 95-104.
- [4] Matangi S, Pragathi J, Bathini U, and Gyana K, 2012, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of transition metal complexes of Schiff base ligand derived from 3-ethoxy salicylaldehyde and 2-(2-aminophenyl) 1-h-benzimidazole. *E-J Chem.*, 9(4), 2516-2523.
- [5] Alaghaz AN, Farag RS, Elnawawy MA, Ekawy AD, 2013. Synthesis and spectral characterization studies of new trimethoprim-diphenyl phosphate metal complexes. *Int. Jour. Sci. Res.*, 5 (1).
- [6] Cebotaru L, Liu Q, Yanda MK, Boinot C, Outeda P, Huso DL, Watnick T, Guggino WB, Cebotaru V . 2016, Inhibition of histone deacetylase 6 activity reduces cyst growth in polycystic kidney disease. *Kidney Int*; 90(1): 90–9
- [7] Priya, NP, Arunachalam, SV, Sathya, N, ChinnusamyV, and Jayabalakrishnan C (2009) Catalytic and Antimicrobial Studies of Binuclear Ruthenium(III) Complexes, Containing Bis- β -Diketones. *Transition Metal Chemistry*, 34, 437-445
- [8] Al-Shemary RK, Sultan JS, and S M Lateef, 2015, Synthesis and characterization of some new complexes with new Schiff base type (N_2O_2) derived from Glyoxylic acid and Ethylenediamine, *Ibn Al-Haitham Journal*; 28(3):72-85.
- [9] Kořak U, Brus B, Knez D, Źakelj S, Trontelj J, Piřlar A, řink R, Jukič M, Źivin M, Podkova A 2017, The magic of crystal structurebased inhibitor optimization: development of a butyrylcholinesterase inhibitor with picomolar affinity and in vivo activity. *J Med Chem*; 61(1): 119–39.
- [10] Natiq Ahmed, N. G., Al-Hashimi, H. Y., 2016, Preparation and characterization of some new Schiff bases compounds with the study of biological effectiveness. *Int. J. Curr. Res. Biosci. Plant Biol.* 3(5), 127-136.doi:http://dx.doi.org/10.20546/ijcrbp. 2016. 305.020.
- [11] R.K. Al-Shemary 2016, Microwave Preparation, Spectral Studies and Antimicrobial Activities Evaluation of $Mn^{(II)}$, $Ni^{(II)}$, $Hg^{(II)}$, $Co^{(II)}$ and $Cu^{(II)}$ Complexes with Schiff Base Ligand, *Ibn Al-Haitham Journal*; 30(3):72-85.
- [12] Krátký M, Dzurková M, Janoušek J, Konečná K, et al., 2017, Sulfadiazine, salicylaldehyde-Based Schiff Bases Synthesis, Antimicrobial Activity, and Cytotoxicity, *Molecules* 22, 1573,; DOI:10.3390/molecules22091573.
- [13] Al-Shemary RK, Abdul KarimLK, and Jaafar WA, 2017, Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases Chelates with $Mn(II)$, $Co(II)$, $Ni(II)$, $Cu(II)$ and $Hg(II)$ *Baghdad Science Journal*,14(2), 390- 402.
- [14] Zaidan BA, Majeed NM., Al-Shemary RK, and Numan AT 2019. Synthesis of some Schiff base metal complexes involving trimethoprim and 2'-amino-4-chlorobenzophenone: Spectral, thermal, DNA Cleavage antimicrobial, antifungal, and cytotoxic activity studies *J. Pharm. Sci. & Res.* 11(2), 618-626.
- [15] Al-Shemary RK, Tawfiq MT., and W.K. Mahdi, 2019, Synthesis, Characterization and in vitro Antimicrobial Activity of Mixed Complexes of Some Metal and Schiff Base Selected from Trimethoprim, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12 (4) .

- [16] J.M. Beale J.H. Block, 2011 "Organic medicinal and pharmaceutical chemistry", 12th ed., Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business.
- [17] Reiss, A. Samide, G. Ciobanu and I. Dabuleanu, Synthesis, spectral characterization and thermal behavior of new metal(II) complexes with Schiff base derived from amoxicillin, *J. Chil. Chem. Soc.*, 60, 3074 (2011).
- [18] Joshi S, Pawar V, and UmaV, 2011, Synthesis, characterization and biological studies of Schiff bases metal complexes Co(II), Zn(II), Ni(II), and Mn(II) derived from amoxicillin trihydrate with various aldehydes, *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 2, 240-250.
- [19] Bahamondes C, Wilson L, Aguirre C, et al. 2012, Biotechnol Bioproc E Comparative study of the enzymatic synthesis of cephalexin at high substrate concentration in aqueous and organic media using statistical model, *Biotechnology and Bioengineering*, 17, 4, 711–721.
- [20] Al-Zoubi W, 2013 Biological activities of Schiff bases and their complexes: A-Review of recent works, *Int. J. Org. Chem.*, 3, 73-95.
- [21] Rouil Tomi IH, Abdullah AH, Raheemah Al-Daraji AH and Abbas SA, 2013, Synthesis, characterization and comparative study the antibacterial activities of some imine-amoxicillin derivatives, *Euro. J. Chem.*, 4(2):153-156.
- [22] Waziri NP, Ndahi GA and Fugu MB, 2014, Synthesis, spectroscopic and biological studies of cobalt(II), nickel(II) and iron(III) mixed antibiotic metal complexes, *Der Pharma Chemica*, 6 (5):118-122.
- [23] Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT 2018, Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. *J Enzyme Inhib Med Chem*; 33(1): 1137–49.
- [24] Okolotowicz KJ, Dwyer M, Ryan D, Cheng J, Cashman EA, Moore S, Mercola M, Cashman JR 2018, Novel tertiary sulfonamides as potent anti-cancer agents. *Bioorg Med Chem*; 26(15): 4441–51.
- [25] Bonakdar APS, Vafaei F, Farokhpour M, Esfahani MHN, Massah AR 2017, Synthesis and Anticancer Activity Assay of Novel Chalcone-Sulfonamide Derivatives. *Iran J Pharm Res IJPR*; 16(2): 565
- [26] Reddy ND, Shoja MH, Biswas S, Nayak PG, Kumar N, Rao CM .An appraisal of cinnamyl sulfonamide hydroxamate derivatives (HDAC inhibitors) for anti-cancer, antiangiogenic and anti-metastatic activities in human cancer cells. *Chem Biol Interact* 2016; 253: 112–24.
- Sławiński J, Szafranski K, Vullo D, Supuran CT, 2013, Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of heterocyclic 4-substituted pyridine-3-sulfonamide derivatives and their inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane tumor-associated isozymes IX and XII. *Eur J Med Chem*; 69: 701– 10.

SYNTHESIS OF SOME SCHIFF BASE METAL COMPLEXES INVOLVING TRIMETHOPRIM AND 2'-AMINO-4-CHLOROBENZOPHENONE: SPECTRAL, THERMAL, DNA CLEAVAGE ANTIMICROBIAL, ANTIFUNGAL AND CYTOTOXIC ACTIVITY STUDIES

Rehab K. Al-Shemary

University of Baghdad, College of Education for pure science Ibn Al-Haitham

Abstract

In study of effective bioactive compounds, we have synthesized the Co(II), Mn(II), Fe(II), Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes of the Schiff base derived from trimethoprim and 2'-amino-4-chlorobenzophenone and characterized by spectroscopic (NMR, IR, Mass, UV-vis), analytical, TGA studies and magnetic data. The solution electronic spectral study suggests the stoichiometry of the synthesized complexes and Elemental analysis detected the square planar and octahedral geometry of the compounds. The prepared metal complexes presented promoted efficiency versus the screened bacterial (*Escherichia Coli* and *Staphylococcus aureus*) antibacterial efficacy against (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *E. coli*, *Vibrio* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., and *Bacillus* spp.) and and fungal strains (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Candida albicans*, *Trichophyton* as liken to free ligand [TMAB]. Moreover, results of the DNA-cleavage efficiency propose which [TMAB] and its metal complexes can cleave CT-DNA at various degrees. Cytotoxic activity of $[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ was somewhat higher for cancerous hep 2 cells when liken with the ordinary Vero cell.

Keywords: DNA Cleavage Schiff base complexes, Anticancer, Cytotoxic, Antimicrobial.

Introduction

In last years, there has been a increasing attention in the expansion of new drugs established on the skeleton of aroylhydrazone purposing at a fine tuning of their biological properties for pharmacological applications [1]. Aroylhydrazones can performance as N_4 chelators forming redox efficient complexes set up generate reactive oxygen species, inhibit metalloproteins [2], relate with DNA and grant disorder of intracellular homeostasis [3]. Furthermore, hydrazones have been offered to present, among other, anti-inflammatory [4], antimicrobial antitumor activities [5], antitubercular, analgesic [6], anticonvulsant and antiplatelet with a potential to overcome multidrug resistance [7]. Among the transition metal ions, Cu(II) is a biologically essential ion whose positive redox potential allows biological electron transfer reactions and several copper species showed a broad spectrum of activity with a low toxicity overcoming inherited and/or acquired resistance to drugs[8]. Copper complexes exhibit ability to interact with DNA[9], however other cellular constituents such as topoisomerases or the proteasome multiprotein complex are emerging as new putative targets[10]. In particular, semicarbazone copper complexes are compounds of medicinal interest, whose anticancer activity[11]. This paper contained the Synthesis of some Schiff base metal complexes involving trimethoprim and 2'-amino-4-chlorobenzophenone: Spectral, thermal, DNA cleavage antimicrobial, antifungal and cytotoxic activity studies

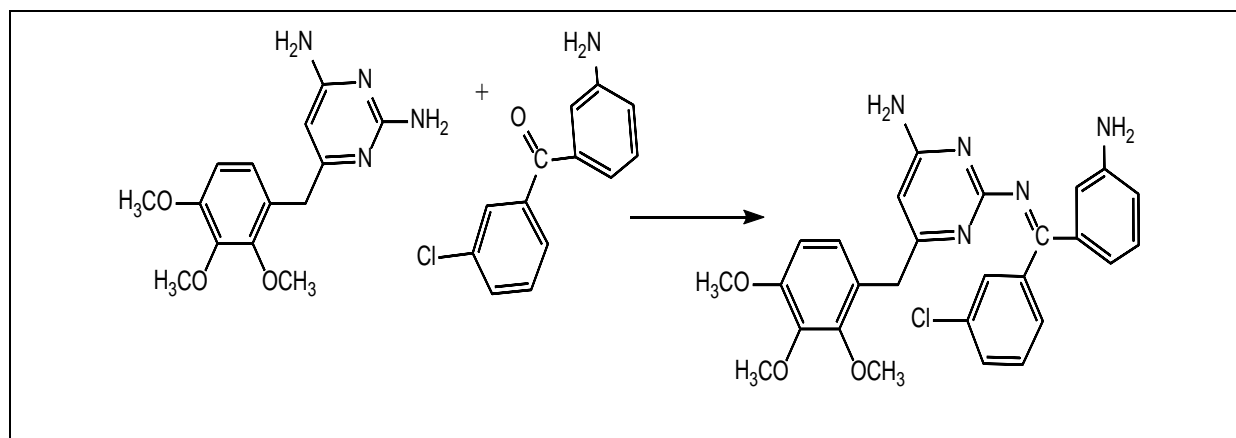
Materials and Methods

All Chemicals employed were of analytical grade and used without further purification. The reagents were used without further purification. FTIR spectra were measured as (KBr disc)

utilizing "Shimadzu FTIR-8400S", Fourier Transform Infrared spectrophotometer. ^1H NMR and ^{13}C NMR were carried out by using Bruker 500 MHz NMR spectrophotometer. Mass spectra were obtained by using Acq Method LOW ENERGY DSD Direct Probe, central lab isfahan University, Iran. The electronic spectra were recorded in DMSO on a "Shimadzu UV-visible-160 A Ultra Violet-Visible Spectrophotometer". Elemental microanalyses (C.H.N.) were performed by using a Leco 932 USA Elemental Analyzer. The atomic absorption were measured by using "Varian-AA 775 Atomic Absorption spectrophotometer". Conductivity measurements were made in DMSO for 10^{-3}M of complexes by using (Philips PW- Digital Conduct meter) at 25°C . Magnetic moment (μ_{eff} B.M) for the prepared complexes was measured at room temperature by using Bruker Magnet B.M⁶. Finally, melting points were got by utilizing "Stuart Melting Point Apparatus".

Synthesis of ligand [TMAB]

The equimolar (1:1) ratio of ethanolic solution of trimethoprim drug and ethanolic solution of 5-chloro-2-aminobenzophenone were mixed thoroughly and 0.1% ethanolic KOH was added to adjust the pH of the solution within 7-8 and was then irradiated in the microwave oven by taking 3-4 ml solution. The reaction was completed in a short time (1-2 min) with higher yields showing clear coloured solution. The Schiff base ligands were isolated by crystallization after volume reduction by evaporation. The crystalline products were dried under vacuum or reduce pressure under anhydrous CaCl_2 and kept in a desiccator till further use. The progress of the reaction and purity of the products were monitored by TLC using silica gel G (yield: 75-89%). The ligand [HL] is recognized by mass spectrum, ^1H and ^{13}C NMR, FTIR spectral, and elemental analysis. The synthesis route of the ligand is shown in scheme (1). The microanalysis of results for the ligand [TmAB] and the complexes some of its physical properties are given in Table (1).

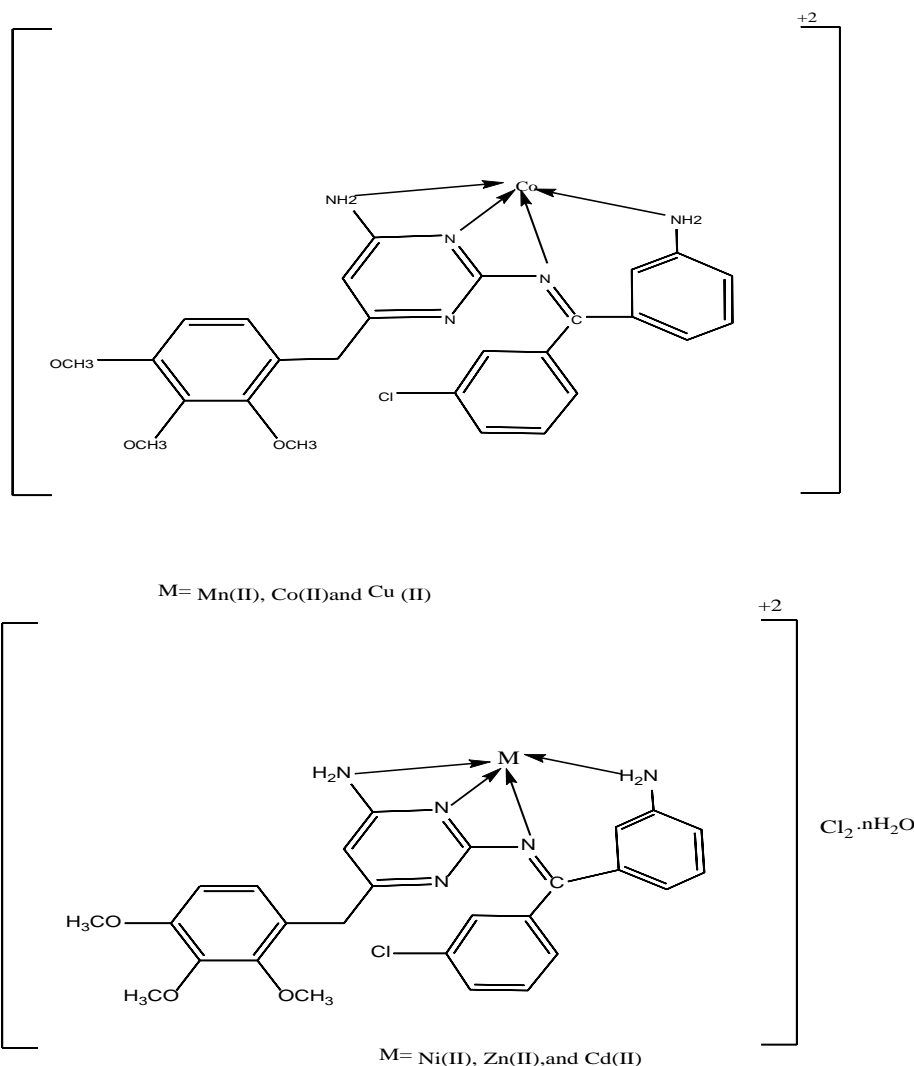


Scheme 1. preparation course of The Schiff base

General synthesis of mixed ligands complexes

An ethanolic solution (25ml) of metal salts of Co(II) , Mn(II) , Fe(II) , Cu(II) , Ni(II) , and Zn(II) was added gradually to a stirred ethanolic solution of Schiff base (25ml) and secondary ligand 1,10-phenanthroline in ethanol. Few drops of KOH solution were added to adjust the $\text{pH} > 9$. The resulting solution was refluxed for about 2 hours. The chelate was precipitated, cooled and then filtered. The result got by washed with small amounts of ethanol and dried.

The microanalysis of results for the ligand and some of its physical properties are given in Table (1)



Antimicrobial assay

Stock cultures were maintained at 4 °C on Nutrient agar Slant. Active cultures for experiments were prepared by transferring a loop full of culture from the stock cultures into the test tubes containing nutrient broth, that were incubated for 24 hrs at 37 °C. The assay was performed by the agar disc diffusion method. Antibacterial activity of extracts was determined by disc diffusion method on Muller Hinton agar (MHA) medium. Muller Hinton Agar (MHA) medium is poured into the Petri plate. After the medium was solidified, the inoculums were spread on the solid plates with a sterile swab moistened with the bacterial suspension (Staphylococcus aureus, Salmonella spp., E. coli, Vibrio spp., Pseudomonas aeruginosa, Vibrio parahaemolyticus, Aeromonas spp., Klebsiella spp., Proteus spp., and Bacillus spp.). The disc was put in 20 µl of the samples and MHA plates (Concentration: 500 µg, 750 µg and 1000 µg) were put in the disc.

Antifungal activity assay

The Assay was performed by the agar disc diffusion method. The Antifungal efficiency of the extracts was determined by disc diffusion method on (SDA) Sabouraud Dextrose agar medium. Sabouraud Dextrose agar (SDA) medium is poured into the Petri plate. After the

medium had been solidified, the inoculums were spread on the solid plates with a sterile swab moistened with the fungal suspension (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Candida albicans*, *Trichophyton*). The disc was placed in SDA plates and added 20 μ l of the sample (Concentration: 500 μ g, 750 μ g and 1000 μ g) were put in the disc. The plates were incubated for 24 hrs at room temperature. Then the antifungal activity was measured by determining the diameter of the zone of inhibition inhibits the bacterial and fungal growth compared with the control was recorded as MIC

In vitro antimicrobial activity

The methods of agar well-diffusion were used to evaluate the recently synthesized compounds. All the cultures of microbial were detected to standard (0.5 McFarland), that is visually analogous to suspension of the microbial almost 1.5×10^8 cfu/ml.

Medium of Muller Hinton agar about 20 ml were casted into each Petri plate and plates were wiped with 50 μ L inoculate of the screen bacteria and preserved for adsorption utilizing sterile cork borer of 10 mm diameter for 10min. and the wells were bored into the seeded agar plates and these were loaded with a 50 μ l of each compound in 4.0 mg/ml reconstructed in DMSO. All the plates were incubated °C for 24 hrs at 37. Ambient reader was applied to measure the diameter of (antibiotic ambient scale) inhibition ambient of the exam creatures. Ciprofloxacin was applied as a positive hegemony, while DMSO was applied as negative hegemony. This execution was reiterated thrice for each microbial

Minimum inhibitory concentration (MIC)

Promising antimicrobial leverages are offer for compounds which chosen to experience their MIC data. MIC of the deferent compounds versus microbial stains was screened through a modulated agar well-diffusion technique.

In vitro cytotoxicity

The MTT testing has been selected to esteem the in vitro cytotoxic influence of the newly synthesized Schiff base [TMAB] and its Co (II), Mn(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II), Zn(II) complexes. This is a rapid, inexpensive, efficient screen and has a good linkage with cytotoxic activity.

In vitro assay for anticancer activity (MTT assay)

Cells (1×10^5 /well) were painted in well plates about 24 and brooded 5 with % CO₂ in 37 °C states. When the cell arrives the junction, the samples with the different concentrations were append and brooded for 24 hrs. After brood, the model washed after removing it from the wall using MEM without serum or phosphate-buffered saline (pH 7.4). And by addendum (MTT) about (5 mg/ml) 100 μ l/well (0.5%) and incubation for 4 hrs. after incubation 1 ml of DMSO, compiled in all the wells. By employing a UV-Spectrophotometer apparatus which was calculated the absorbance with the blank of DMSO at 570 nm. Gauges were performed and the coveted concentration was standardized graphically for (IC₅₀) a 50% inhibition. The (% cell viability) was calculated employing the following formula:

$$\% \text{ cell viability} = A_{570} \text{ of treated cells} / A_{570} \text{ of control cells} \times 100$$

Graphs are designed employing between Y-axis is the percentage of Cell Viability and X-axis is the sample concentration. Cell control and sample control is included in each checking to compare anti-cancer efficacy appreciations and the overall cell viability in cytotoxicity

Results and Discussion

Trimethoprim was treated with 5-chloro-2-aminobenzophenone to result a new ligand (Z)-2-(((3-aminophenyl)(3-chlorophenyl)methylene)amino)-6-(2,3,4-trimethoxy benzyl)pyrimidin-4-amine. Schiff base was subjected to reactions with $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / ZnCl_2 / CdCl_2 / $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ metals in ethanol to produce a series of four geometry in solution to air even. The compositions of complexes have been confirmed by microanalytical values [4].

Mass Spectra

Mass spectrometry is a substantial gadget generally utilized for the description of chelation components [5]. Mass spectra of all the components understand in good harmonization with the suggested framework. A molecular ion peak $[\text{M}^+]$ at $m/z = 503$ is noticed, equivalent to its molecular weight that coincides to its molecular formula, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$. The fragmentation peaks observed at m/z 487, 472, 442, 413, 382, 292, 182, 106 and 77 are observed to the cleavage of $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3]^+$, $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3]^+$, $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2]^+$, $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}]^+$, $[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_3]^+$, $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_3]^+$, $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3]^+$, $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_3]$ and $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ respectively [6].

Nuclear magnetic resonance spectra

Supplemental constructional acquaintance can be suggested from the ^1H and ^{13}C NMR spectra. The ^1H -NMR spectra of free ligand (TMAB) is registered in DMSO-d_6 solution using the internal standard as (TMS) [7]. ^1H -NMR spectrum of ligand displays multiplet at 7.01–8.46ppm resulted to the existence of aromatic protons. There is a singlet at 3.81 ppm feature of CH_2 proton. The ^1H NMR peaks of NH_2 protons of amine is normally expected to be present at 5.18 and 5.98 ppm. However, in the ^1H NMR spectrum of ligand, a supplemental singlet observes between 3.70 and 3.77ppm and 3.83ppm pertaining to the CH_3 of the ligand respectively.

The ^{13}C NMR spectrum of ligand offers aromatic carbon peaks in the range 118.5-142.8 ppm. It also displays another important signal at 167.3 ppm, advantage of $\text{C}=\text{N}$ bond [8].

Thermal analyses studies of metal complexes:

Thermal behavior and thermal stability of all the metal chelate were presented by (TGA) thermo- gravimetric analyses in in range 30-850 of the temperature $^\circ\text{C}$. The thermogram of the IF_1 displays a mass removal of 3.01 % (calcd. 2.47 %) of the temperature range 82-113 $^\circ\text{C}$ evidences the lack of one molecule of Lattice water. The second stage of the deterioration from 130-230 $^\circ\text{C}$, with a mass lack of 9.51 % (calcd. 9.77 %) coincides to lack of the coordinated two amine and three methanol molecules, the 3rd stage includes in the dissociation at the temperature of 260-400 $^\circ\text{C}$ with weight lack of 35.66 %(calcd. 28.99 %) corresponds to the deterioration of benzene moiety [9]. The 4th stage at 410-690 $^\circ\text{C}$ with weight loss of found 42.79 % (calcd. 49.07 %) is suggesting to the loss of pyridine moiety and at the end, left behind stable residue NiO (9.09 % (calcd. 10.28 %) at 690-740 $^\circ\text{C}$. Correspondingly, the TG curve of the IF_2 to IF_5 displays three-steps of decomposition. The first stage with weight lack of 13.54, 13.11, 16.13 , 14.23 and 11.35% (calcd. 12.92, 12.56, 12.85, 13.11 and 13.08 %) at 170-240, 140-220, 180-270 and 160-260 $^\circ\text{C}$, respectively is coincided to the lack of molecule of water and two chlorine atoms, the 2nd stage with weight lack of 38.12 , 38.79, 39.06, 39.23 and 39.98 % (calcd. 37.29, 37.43, 38.14, 38.34 and 38.56 %) at 250-390, 230-290, 280-390 and 260-370 $^\circ\text{C}$ was coinciding to the removal of aniline moiety and trimethoxy benzene moiety from the chelated ligand [9]. The 3rd stage at 310-680, 320-700, 410-700 and 320-400 $^\circ\text{C}$ with weight lack of 39.56, 39.76, 39.98, 40.02 40.34 and 40.56 %, respectively (calcd. 38.23, 38.39, 38.48, 39.02, 39.34 and 39.78%) is referring to the removal of pyridine moiety chlorobenzene moiety .The mass of the final residue 14.45, 14.76, 15.22, 15.47 and

15.94 % (calcd.13.26 ,13.80, 14.33 , 14.78 and 14.96 %) at 690-720, 790-740,710-740 and 600-750°C coincided to constant MnO, CoO, NiO, CuO, ZnO , and CdO respectively [10]. The outcomes well concordant with the dismantling of the metal complexes.

IR spectra

IR spectra of the complexes obviously signalize the bonding combination of the metal ion with the ligand. Generally the IR spectra of the Schiff base show a two bands around 3421 and 3377 cm^{-1} which can be attributed of the incorporation ν_{sym} and ν_{asy} (NH_2) stretching vibrations [11]. The position of this band shifts to higher frequency in the spectra of the metal complexes indicating the coordination of these nitrogen's of amine groups. In the IR spectrum of a Schiff base ligand or complex, the ultimate considerable signal is the stretching frequency of the(C=N) imine moiety. This signal usually transfers to lower wavenumbers upon chelation of nitrogen of the imine to the ion of the transition metal [12]. In the ligand spectrum, the existence, of an intense band at $\sim 1597 \text{ cm}^{-1}$ was already attributed to the stretching frequency of the(C=N) imine moiety. In the complexes spectral, these signals transferred to lower frequencies suggesting signalizing the conjunction of the nitrogen atoms of the C=N moieties in chelation. Occurrence of a broad signal in 3081 to 3363 cm^{-1} range was noticed in the spectra of metal complexes signalizing the existence of chelated or lattice water molecules. The frequencies in the reign 788–836 cm^{-1} evidenced in the complexes spectra that may be designated to $\delta(\text{H}_2\text{O})$ [13].

The spectrum of free ligand observed a frequency in the range 1638 cm^{-1} advantages of the (azmothine) $\nu_{\text{C=N}}$ stretching vibration signalizing the consistency of the Schiff base output. This single was moved toward lower wavenumbers in the spectrum of its metal complexes (1620–1627) cm^{-1} contrasted with the above ligand signalizing the involvement of the azomethine nitrogen in coordination with metal ion [14]. The coordination of nitrogen to the metal ion could be expected to reduce the electron density of the azomethine link and thus caused a shift in the $\nu_{\text{C=N}}$ moiety. A strong frequency was observed in range (1702-1708) cm^{-1} harmonizes to C-Cl bond. Incisive guide of the linking was likewise allowed by the monitoring that new signals in the spectra of all metal complexes showing in the low wavenumber ranges at 580– 489 cm^{-1} and 470–427 cm^{-1} characteristic to $\nu(\text{M-O})$ and $\nu(\text{M-N})$ stretching modes, respectively [15].

Electronic spectra, Magnetic moments and conductivity measurements

The electronic spectrum of ligand [TMAB] offered high intense absorption signal at 35842 cm^{-1} with a shoulder at 28985 cm^{-1} which due to ($\pi \rightarrow \pi^*$) and ($n \rightarrow \pi^*$) transitions, respectively [16]. These bands are shifted to 36101-37453 cm^{-1} , respectively, which can be attributed to the binding of these coordination centers to the central metal ions. The UV–vis spectra of the complexes display bands at 316, 500 and 670 nm which can be attributed to d–d transition within Zn(II), Mn(II), Cu(II), Ni(II), Cd(II) and Co(II) complexes, respectively. The values registered in Table (5). The electronic spectrum of the Co(II) complex displayed four signals at 29940, 24937,14556 and 13123 cm^{-1} , the first signal attributed to charge transfer and the last three signals transferable corresponding to ${}^4\text{T}_{1\text{g}(\text{F})} \rightarrow {}^4\text{A}_{2\text{g}(\text{P})} (\nu_3)$, ${}^4\text{T}_{1\text{g}(\text{F})} \rightarrow {}^4\text{A}_{2\text{g}(\text{F})} (\nu_2)$ and ${}^4\text{T}_{1\text{g}(\text{F})} \rightarrow {}^4\text{T}_{2\text{g}(\text{F})} (\nu_1)$, transferences of octahedral structure and also more confirmed by its ν_2/ν_1 that founds in the range 1.80-2.20 [17]. The parameters of ligand field have been determined by employed the neutralization. The B data was determined and gave to be 718 cm^{-1} . The B data is lower than the Co^{2+} free ion data B' (968 cm^{-1}) that founds notification about d-orbital delocalization and the overlapping of orbitals. The nephelauxetic influence supposes that the lower the data of β the higher is the range of covalence [18]. β data for Co(II) complex is less than one that supplies the notification of ligand-metal bond is covalent nature. The Ni(II) complex evidence peaks around 28985,

24509 and 12345 cm^{-1} corresponding to charge transfer, ${}^3A_{2g(F)} \rightarrow {}^3T_{1g(P)} (v_3)$ and ${}^3A_{2g(F)} \rightarrow {}^3T_{1g(F)} (v_2)$ transferences distinctive of octahedral structure. Furthermore it is more confirmed by v_2/v_1 being amounting to 1.68. This data is less than the v_2/v_1 data of 1.80 attributed for the regular octahedral Ni(II) complex. The less of data in the existing state may be observed to the asymmetric medium around Ni(II) of the complex [19]. The B data for the complex is 845 cm^{-1} . This data is lesser than the free ion value B' (1021 cm^{-1} for Ni^{2+}) which gives information about the overlapping of orbitals and d-orbital delocalization. The covalent factor β equal to $B=B'$ (B = complex value and B' = free ion data) for the complex is lower than one. While, the Cu(II) complex four signals at 29673, 24271, 14265 and 11641 cm^{-1} the first signal attributed to charge transfer and the last three signals observed to ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$, ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$ and ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2E_g$ transferences, respectively distinctive of distorted octahedral structure and these signals were overlap to found the three peaks in the spectrum of Cu(II) complex [20].

The electronic spectrum of Mn (II) complex showed two intense peaks in 37037 and 29940 cm^{-1} were assigned to the ligand field and transfer transition respectively. And the peak at visible region at 24937, 14556 and 13123 cm^{-1} . These peaks are assigned to ${}^4T_{1g(F)} \rightarrow {}^4A_{2g(P)}$, ${}^4T_{1g(F)} \rightarrow {}^4A_{2g(F)}$ and ${}^4T_{1g(F)} \rightarrow {}^4T_{2g(F)}$ (d-d) transitions confirming an octahedral structure around (Mn^{+2}) ion complex [21]. The electronic spectra of the Zn(II) and Cd(II) complexes does not appear any d \rightarrow d transition, which may be due to d^{10} electronic configuration. It has been reported that tetrahedral is the most favored one. The electronic transition spectrum of the yellow Zn(II) complex shows shoulder band at 316 nm. This band can be attributed to the LMCT transition and it is consistent with octahedral geometry [22]. The magnetic moment outcomes of transition metal complexes allow an indication of the environment of the ligand around the central metal ion. The and Cd(II) complexes are found to be diamagnetic as expected for d^{10} configuration, The Co(II), Mn(II), Ni(II), and Cu(II) complex is paramagnetic. The magnetic measurements for Co(II), Mn(II) and Cu(II) complexes showed magnetic susceptibility data of 4.72, 5.67 and 1.83 B.M., respectively, indicating uniformity with their octahedral [23].

Effect of ligand and metal complexes on antimicrobial study

The values of the antifungal and antibacterial efficacies of the compounds are sited in table 1 and 2. The antimicrobial an efficacy was calculated by standardizing the diameter of the region of suppression (fig. 1). The value detects that the complexes have higher inhibitory efficacies than the free Schiff base. The boost of the efficacy of ligand on complexation can be elucidated by Chelation Theory and Overtone's Concept. This theory declares that coordination decreases the polarity of the metal atom by the fractional involvement of its positive charge with possible π -electron delocalization over the full ring and donor moieties. This outcomes in rising lipophilic advantage of the complex and support the breakthrough of the complex through the lipid stratum of the cell membrane. The complex blocks the metal binding sites in the enzymes of bacteria. Thus, the complex disturbs the metabolism routes in the cell, producing in the extinction of microorganisms [24]. The method of activity of the compounds may include the fashioning of a hydrogen bond through the azomethine moiety ($\text{C}=\text{N}-$) with the energetic centers of different cellular constituents, processing in involvement with natural cellular procedures. Heterocyclic compounds do have a substantial role in arranging biological efficacies. This is moreover appeared when 2'-amino-4-chlorobenzophenone and 4-aminoantipyrine based Schiff base metal complexes shows good antibacterial efficacy as they include heterocyclic moiety. Relatively, this efficacy is highly consolidated for the metal complexes created from 2'-amino-4-chlorobenzophenone and 4-aminoantipyrine. The antimicrobial efficacy of the complexes obeys the order $\text{Cd} < \text{Zn} < \text{Ni} < \text{Cu} < \text{Co} < \text{Mn}$ that may be result to the growing constancy of the complexes.

In vitro cytotoxicity

The cytotoxicity (in vitro) was estimated incubation of the preparation components after 24 hrs at growing concentration with the cancer and normal cells. Outcomes of the MTT screening are elucidated in phrases of concentration desired for(IC 50%) 50% inhibition existed in Graph 1. The components displayed cytotoxic efficiency versus each of two cell lines at a concentration was so low. In spite of [Zn(TMAB)]Cl₂.H₂O and [Ni(TMAB)]Cl₂.H₂O were more than leverage the cytotoxicity of [Cd(TMAB)]Cl₂ , Mn(TMAB)(H₂O)₂]Cl₂.H₂O and [Co(TMAB)(H₂O)₂] Cl₂.2H₂O. Cytotoxic effective of [Cu(TMAB)(H₂O)₂]Cl₂ was partially greater for hep 2 cancerous cells while liken with the infected cell. The cytotoxic influence measured inspected utilizing the acridine orange smearing. Evident morphological shifts were spotted in the processed cells as a drop-entrusted manner liken to the solvent processed cells. Both cell lines uncovered to the components displayed compressed chromatin and occurrence of apoptotic bodies as apoptotic signals [25]. Moreover, the digit of binucleated and micronucleated cells were dramatically raised after the processing with compounds .Moreover, the influence of [Cu(TMAB)(H₂O)₂]Cl₂ was got to be powerful than the other components until its minimize concentrations. This was harmonious with the products of the MTT screening.

Table 1. Antibacterial activity data of ligand and complexes

Zone of Inhibition(mm)																				
Compound	[TMAB]			Mn(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ .H ₂ O			[Co(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ .2H ₂ O			[Ni(TMAB)]Cl ₂ .2H ₂ O			[Cu(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂			[Zn(TMAB)]Cl ₂ .H ₂ O			DMSO	Antibiotic (1 mg/ml)
	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000		
Organisms	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000		
Candida albicans	6	7	8	7	8	10	8	8	10	8	10	11	12	13	14	13	14	15	-	8
Aspergillus flavus	7	6	8	9	9	11	6	9	9	7	9	9	10	11	12	11	12	11	-	9
Pencilium spp.	6	8	9	9	10	9	8	9	11	8	11	8	10	9	14	7	10	14	-	11
Aspergillus niger	6	5	8	7	6	7	7	7	8	8	8	8	9	11	12	9	11	11	-	6
Trichophyton	5	6	9	10	9	9	7	9	10	10	10	9	9	10	15	8	10	13	-	9

Table 2. Antifungal activity data of ligand and complexes

Zone of Inhibition(mm)																				
Compound	[TMAB]			Mn(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ .H ₂ O			[Co(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ .2H ₂ O			[Ni(TMAB)]Cl ₂ .2H ₂ O			[Cu(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂			[Zn(TMAB)]Cl ₂ .H ₂ O			DMSO	Antibiotic (1 mg/ml)
	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000		
Organisms	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000	500	750	1000		
E. coli	3	4	7	9	11	10	6	8	10	5	7	8	10	11	12	9	10	12	-	8
Vibrio spp.	7	8	8	11	13	14	8	9	8	7	8	9	9	9	14	8	12	13	-	10
Staphylococcus aureus	4	7	7	10	9	11	7	7	9	8	7	10	8	10	12	9	11	10	-	8
Pseudomonas aeruginosa	5	7	8	11	14	14	8	8	10	9	8	8	9	11	15	10	13	11	-	10
Bacillus spp.	6	5	6	12	13	15	9	9	8	7	7	9	6	9	14	11	14	11	-	11

Vibrio parahaemolyticus	3	4	8	9	12	13	8	7	9	8	8	8	8	8	14	13	12	10	-	8
Salmonella spp.	6	6	7	9	10	11	9	8	10	7	9	9	9	9	11	10	10	11	-	7
Aeromonas spp.	4	8	8	10	9	12	10	7	11	9	7	8	8	11	13	10	11	13	-	8
Klebsiella spp.	2	7	9	11	12	14	8	8	9	6	6	7	7	9	14	13	14	15	-	10
Proteus spp.	2	6	8	10	11	12	7	8	10	5	7	8	9	11	12	9	10	12	-	9

DNA Cleavage

DNA cleavage studies show that Cu(II), Co(II), Mn(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes cleave the DNA molecule completely. Further, the results obtained against the DPPH radical confirmed that the complexes are more effective to arrest the formation of the DPPH radicals and the lower IC₅₀ values observed in antioxidant assays did demonstrate that these complexes exhibited differential and selective effects to scavenge radicals and hence the potential as drugs to eliminate the radicals.

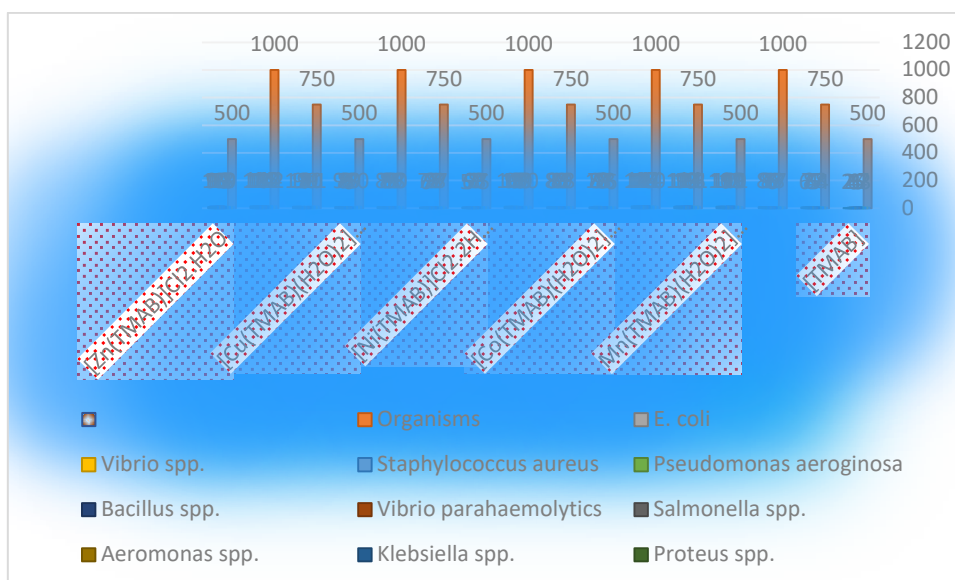


Fig. 1. Antibacterial activity of ligand and complexes

Conclusion

Possessed simultaneously, the preparation and spectroscopic description of a chains of $[Mn(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot H_2O$, $[Co(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$, $[Ni(TMAB)]Cl_2 \cdot 2H_2O$, $[Cu(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2$, $[Zn(TMAB)]Cl_2 \cdot H_2O$ and $[Cd(TMAB)]Cl_2$ complexes with a new Schiff base ligand obtained from 2'-amino-4-chlorobenzophenone and 4-aminoantipyrene. These complexes were described by utilizing various physico-chemical mechanisms. These complexes are all neuter, and set to square planar geometry for $[Ni(TMAB)]Cl_2 \cdot 2H_2O$, $[Zn(TMAB)]Cl_2 \cdot H_2O$ and $[Cd(TMAB)]Cl_2$ octahedral geometry for $[Mn(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot H_2O$, $[Co(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ and $[Cu(TMAB)(H_2O)_2]Cl_2$ complexes. The prepared compounds have antibacterial efficacy against (Staphylococcus aureus, Salmonella spp., E. coli, Vibrio spp., Pseudomonas aeruginosa, Vibrio parahaemolyticus, Aeromonas spp., Klebsiella spp., Proteus spp., and Bacillus spp.) and also fungal efficacy against the (Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Pencillium spp., Candida

albicans, Trichophyton unlike the parent Schiff base ligand, the complexes displayed that considerable biological efficacy.

The complex $[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ was more effective than the cytotoxicity of $[\text{Mn}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Cd}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2$. Cytotoxic activity of $[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ was somewhat higher for cancerous hep 2 cells when liken with the ordinary vero cell. The influence of $[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ was set to be stronger than the other compounds even at its lower concentrations. This was liken and deduced with the outcomes of the MTT assay. The compound $[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ displayed the DNA fragmentation with a very agitated specific efficacy than the other complexes.

Table 1. The some of physical properties and microanalysis of all prepared products

Compound	Empirical Formula	(Formula wt.)	Yield %	Colour	Elemental Analyses Found (Calc.) %(calculated)				
					C	H	N	M	Cl
[TMAB]	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5$	506.99	85	Off white	66.34 (64.35)	5.53 5.20(10.19 13.96(-	10.19 7.03(
$[\text{Mn}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Mn}$	738.53	67	Brown	64.88 (58.55)	4.61 4.85(10.12 10.26(7.82 8.05(10.12 10.26(
$[\text{Co}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Co}$	686.18	65	Olive	64.26 (64.72)	4.21 (4.84)	10.07 (10.20)	8.34 (8.58)	10.07 (10.20)
$[\text{Ni}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{Ni N}_5\text{O}_3$	6996.18	71	Pale green	64.43 (64.75)	4.23 4.85(9.87 10.20(8.17 8.55(9.87 10.20(
$[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Cu}$	691.25	69	Green	63.71 (64.29)	4.45 4.81(10.02 10.13(9.05 9.19(10.02 10.13(
$[\text{Zn}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Zn}$	691.18	80	Yellow	63.82 (64.12)	4.22 (4.80)	8.11 (10.10)	8.49 (9.43)	8.11 (10.10)
$[\text{Cd}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2$	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{Cd}$	811.20	79	Yellow	59.86 (60.05)	4.44 4.49(9.15 (9.46)	15.03 15.19(9.15 (9.46)

Table 2. The FT-IR spectral data (cm^{-1}) of all the prepared compounds

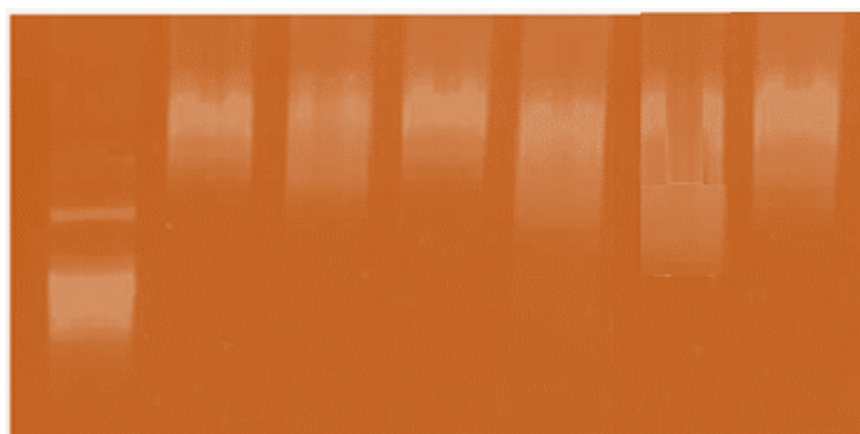
Compound	$\nu(\text{OH}(\text{H}_2\text{O}))$	$\nu(\text{N-H})_{\text{sym}}$ $\nu(\text{N-H})_{\text{asym}}$	$\nu(\text{C=N})_{\text{PYR}}$	$\nu(\text{C=N})_{\text{imine}}$	$\nu(\text{M-OH}_2)$	$\nu(\text{M-N})$	$\nu(\text{M-O})$
[TMAB]	-	3311 3271	1597	1638	-	-	-
$[\text{Mn}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3032-3328b	3351 3186	1561	1620	765	508 489	464 442
$[\text{Co}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3077-3363b	3368 3262	1576	1623	754	543 519	470 440
$[\text{Ni}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3455 3352	1558	1627	761	512 496	457 434
$[\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	3053-339b	3468 3385	1562	1622	768	580 563	459 427
$[\text{Zn}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	3460 3348	1558	1625	760	541 497	450 437
$[\text{Cd}(\text{TMAB})]\text{Cl}_2$	-	3468 3353	1561	1624	759	524 498	468 446

Table 3. UV-Vis spectral and magnetic moments values (nm) of the compounds in DMSO

Compounds	λ nm	ν cm^{-1}	ϵ_{max} (molar $^{-1}$ \cdot cm^{-1})	Transitions	μ_{eff} (BM)	geometry
[TMAB]	279 345	35842 28985	2111 2260	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	-	-
[Mn(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ ·H ₂ O	278 347 412 787	35971 28818 24271 12706	2021 2200 1432 21	L.F C.T ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4A_{1g}(G), E_g(G)$ ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}(G)$	5.67	Octahedral
[Co(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂ ·2H ₂ O	277 334 401 687 762	36101 29940 24937 14556 13123	2400 1956 1508 7 6	L.F C.T ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(P)$ ${}^4T_{1g}(F)$ $\rightarrow {}^4A_{2g}(F)$ $\rightarrow {}^4T_{2g}(F)$	4.72	Octahedral
[Ni(TMAB)]Cl ₂ ·H ₂ O	275 345 408 810	36363 28985 24509 12345	2315 1825 1339 20	L.F C.T ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$ ${}^3A_{2g}(F) \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$	Dia.	Square planar
[Cu(TMAB)(H ₂ O) ₂]Cl ₂	276 337 412 701 859	37453 29673 24271 14265 11641	2329 763 995 49 5	L.F C.T ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ ${}^2B_{1g}$ $\rightarrow {}^2B_{2g}$ ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$	1.83	Octahedral
[Zn(TMAB)]Cl ₂ ·H ₂ O	273 340 419	36101 41666 23866	2463 1305 1687	L.F C.T C.T	Dia.	Square planar
[Cd(TMAB)]Cl ₂	271 342 412	36900 29239 24271	2418 2238 1368	L.F C.T C.T	Dia.	Square planar

Table 4. Anticancer influence of Cu(TMAB)(H₂O)₂]Cl₂ on Hep2 cell line

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Dilutions	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbance (O. D)	Cell viability (%)
1000	Neat	1000	0.07	11.23
500	1:1	500	0.15	25.12
250	1:2	250	0.22	32.45
125	1:4	125	0.27	43.27
62.5	1:8	62.5	0.32	47.46
31.2	1:16	31.2	0.36	56.38
15.6	1:32	15.6	0.39	61.43
7.8	1:64	7.8	0.43	67.65
Cell control	Cell control	Cell control	0.65	102.34



Form II

Form I

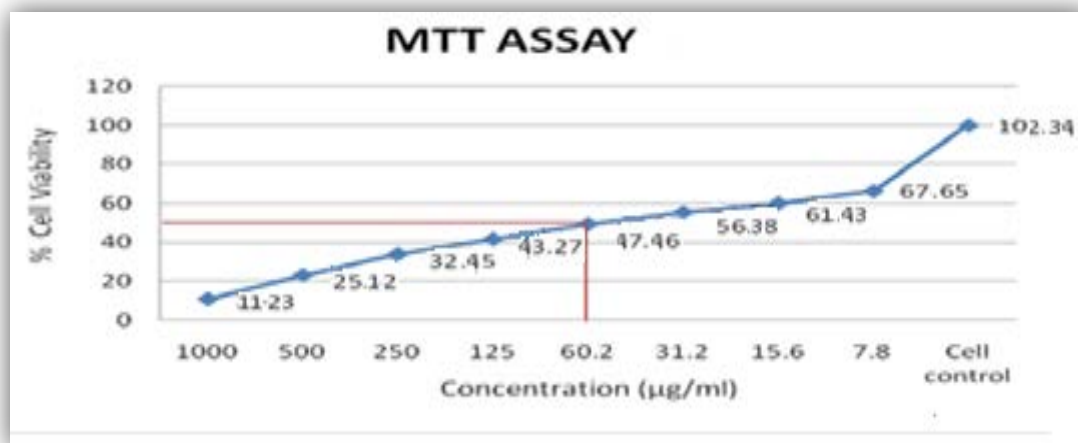


Figure 3: Anticancer influence of $\text{Cu}(\text{TMAB})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ on Hep2 cell line

References

- [1]. Tisato F, Refosco F, Bandoli G (1994) Structural survey of technetium complexes. *Coord. Chem.* 135: 325-397.
- [2] Kumar, U. and Chandra, S.; *J. Saudi Chem. Soc.*, 15, 187 (2011).
- [3] Offiong, E.O., Emmanuel, N., Ayi, A.A. and Sante, M.; *Transit. Metal Chem.*, 25, 369 (2000).
- [4] Patil, R.M. and Chaurasiya, S.R.; *Asian J. Chem.*, 20 (6), 4615 (2008).
- [5] N. Demirezen, D. Tarınc, D. Polat, M. Çeşme, A. Gölcü, M. Tümer, *Spectrochimica Acta A* 94 (2012) 243– 255
- [6] "Trimethoprim". The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved Aug 1, 2015..
- [7] Hung, W. and Lin, C.; *Inorg. Chem.*, 48 (2), 728 (2009).
- [8] Agwara M.O., Ndifon P.T., Ndosiri N.B., Paboudam A.G., Yufanyi D.M., Mohamadou A., 2010. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 24 (3), 383-389.
- [9] Agwara M.O., Foba-Tendo J.N., Amah C., Yufanyi D.M., Ndosiri N.B., 2012. Thermogravimetric and antimicrobial properties of some divalent metal complexes of hexamethylenetetramine. *RJPBCS*, 3(3), 95-104.
- [10] Matangi S., Pragathi J., Bathini U., and Gyana K., 2012. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of transition metal complexes of Schiff base ligand derived from 3-ethoxy salicylaldehyde and 2-(2-aminophenyl) 1-h-benzimidazole. *E-J Chem.*, 9(4), 2516-2523.
- [11] Alaghaz A.N.M.A., Farag R.S., Elnawawy M.A., Ekawy A.D.A., 2013. Synthesis and spectral characterization studies of new trimethoprim-diphenylphosphate metal complexes. *Int. Jour. Sci. Res.*, 5 (1),
- [12] Huheey, J.E. (1994) *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Harper and Row Publisher, New York.

- [13] Awetz, J., Melnick, P. and Delbrgs, A. (2007) Medical Microbiology. 4th Edition, McGraw Hill, New York.
- [14] Priya, N.P., Arunachalam, S.V., Sathya, N., Chinnusamy, V. and Jayabalakrishnan, C. (2009) Catalytic and Antimicrobial Studies of Binuclear Ruthenium(III) Complexes, Containing Bis- β -Diketones. Transition Metal Chemistry, 34, 437-445
- [15] S. Prashant and R. K.S. Dhakarey ,Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of Metal Complexes with Schiff bases Derived From 2-Thienyl Glyoxal,(2009) 2, 4, 869-874
- [16] S. Matangi, J. U. Pragathi, and C. Gyanakumari ,Synthesis, structural characterization, molecular modelling and antimicrobial studies of transition metal complexes of schiff base ligand derived from 5- chlorosalicylaldehyde and 2-(2-aminophenyl) 1H-benzimidazole, J. of Chemi. and Pharma. Research, 2012, 4(3):1553-1561
- [17] S. Anita and S. Manish ,Synthesis and Characterization of some Transition metal complexes derived from Bidentate Schiff Base Ligand , IOSR Journal of Applied Chemistry 2013,3,5,62-66
- [18] Vanessa M. Masters, Clint A. Sharrad, Paul V. Bernhardt, .1
Lawrence R. Gahan, Boujemaa Moubarki and Keith S. Murray, Synthesis, structure and magnetism of the oxalato-bridged chromium(III) complex $[\text{NBu}^n_4]_4[\text{Cr}_2(\text{ox})_5] \cdot 2\text{CHCl}_3$, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1998, 413-416 .
- [19] R. H. Theodore, A. A. Kevin and P. A. Oren, Correlations between Magnetism and Structure in Dinuclear $\text{Cu}^{\text{II}} \text{Fe}^{\text{III}}$ Complexes with Integer Spin EPR Signals, Angewandte Chemie International Edition in English, 1999, 29, 8, 823-938.
- [20] J.Garcia –Tojal, A. Garcia-Orad, A. A. Diaz, J. L. Serra, M. K. Urtiaga, M. I. Arriortua and T.Rojo Biological activity of complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiose micarbazone. J.of Inorg. Bioch. (2001) 84:271 – 278.
- [21] Aly, S. A., (2011), Copper(II), Nickel(II),Cobalt(II), .1
Lithium(I)Complexes of thiosemicarbazide derivatives and Antibacterial activity, J. Chem. Pharm. Res.,3(6):1028-1036
- [22] Dudley ,H.W; Fleming , I. Spectroscopic Methods in Organic Chemistry.3rd edition. Mc Graw- Hill Book Company, UK, (1987), 8,27-28
- [23] Y.Anjaneyulu and P.R Rao Synthetic Reaction Inorganic Method Chemistry. (1986) 16,257.
- [24] Hamada, M.M., El-Shafai O., El-Asmy A.A.,(2006) Enhancement of the catalytic activity of $[\text{Cu}_2(\text{TS})(\text{OH})_2(\text{OAc})]$ using superconductor cuprate sample. Transition Met. Chem. 31(6): 714-719.
- [25] S. I. Al-Resayes , M. Shakir, N. Shahid ,M. Azam, A. U. Khan,Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antimicrobial studies of Schiff base ligand, H2L derived from glyoxalic acid and 1,8-diaminonaphthalene and its Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes, Arabian Journal of Chemistry, 2011,4,87,2311-2328
- [26] C. A. Bolos, K.T. Papazisis, A.H. Kortsaris, S. Voyatzi, D. Zambouli., D.A. Kyriakidis Antiproliferative activity of mixed ligand dien-Cu(II) complexes with thiazole, thiazoline and imidazole derivatives. Journal of Inorganic Biochemistry, (2002), 88(1): 25-36
- [27] Huheey, J.E. (1994) Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity. Harper and Row Publisher, New York.

[28] Awetz, J., Melnick, P. and Delbrgs, A. (2007) Medical Microbiology. 4th Edition, McGraw Hill, New York.

[29] Priya, N.P., Arunachalam, S.V., Sathya, N., Chinnusamy, V. and Jayabalakrishnan, C. (2009) Catalytic and Antimicrobial Studies of Binuclear Ruthenium(III) Complexes, Containing Bis- β -Diketones. Transition Metal Che

NÖRONAL HASAR BELİRTECİ NÖRON SPESİFİK ENOLAZ FİZYOLOJİSİ
NEURONAL DAMAGE MARKER NEURON-SPECIFIC ENOLASE PHYSIOLOGY

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Gökşad Cemil KOTAN

Öğr. Gör., Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik Meslek Yüksekokulu, Laborant ve
Veterinerlik Programı

ORCID ID: 0000-0001-7064-917X

ÖZET

Nöron Spesifik Enolaz (NSE), nöronların (izoenzim $\gamma\gamma$) ve nöroendokrin hücrelerin (izoenzim $\alpha\gamma$) sitoplazmasında lokalize 78 kDa moleküler ağırlığa sahip bir gama-homodimeri bir enzimdir. NSE, nöral aktivite sırasında intranöronal klorür seviyelerini düzenlemekle ilgili, 2-fosfogliserat ile fosfoenolpiruvat'ın karşılıklı dönüşümünü katalize ederek, beyindeki glikolitik enerji metabolizmasında ve hücrenin enerji üretme sürecinde önemli bir fizyolojik rolü bulunmaktadır. Beyin dokusunda yoğun miktarda, eritrositler dışındaki diğer hücre ve dokulardaki düzeyleri az düzeyde yer almaktadır. NSE, normal durumda nöronal hücreler tarafından salgılanmaz, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması, nöronal dokunun hasar görmesi durumunda hücre dışı boşluğa salgılanmaktadır. NSE, nöronal yıkımla sonuçlanan hastalıklarda düzeyinin yükselmesine bağlı olarak nöronlardaki işlevsel hasar ve nörodejeneratif bozuklukların değerlendirilmesinin yanı sıra kafa travması, iskemik inme, anoksik ensefalopati, ensefalit, beyin metastazı, status epileptikus, intraserebral kanama, kardiyak arrest, nörodejeneratif hastalıklar ve Akciğer kanseri, nöroblastom ve diğer nöroendokrin kökenli maligniteler sonucunda nörolojik sonucun değerlendirilmesi için tanınan bir biyobelirteçtir.

Bu kapsamda, nöronal hasar belirteci Nöron Spesifik Enolaz fizyolojisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle nöronal hasarla ve nörodejeneratif hastalıklar ilişkili hastalıkları hedefleyen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöron Spesifik Enolaz, Nöronal hasar, Nöron, Parkinson, Alzheimer

ABSTRACT

Neuron Specific Enolase (NSE) is a gamma-homodimer enzyme with a molecular weight of 78 kDa localized in the cytoplasm of neurons (isoenzyme $\gamma\gamma$) and neuroendocrine cells (isoenzyme $\alpha\gamma$). NSE has an important physiological role in glycolytic energy metabolism in the brain and in the energy production process of the cell by catalyzing the interconversion of 2-phosphoglycerate and phosphoenolpyruvate, involved in regulating intraneuronal chloride levels during neural activity. It is found in high amounts in the brain tissue, but at low levels in cells and tissues other than erythrocytes. NSE is not secreted by neuronal cells in the normal state, but is secreted into the extracellular space in case of disruption of blood-brain barrier integrity and damage to neuronal tissue. NSE is used to evaluate functional damage and neurodegenerative disorders in neurons due to its increased level in diseases that result in

neuronal destruction, as well as head trauma, ischemic stroke, anoxic encephalopathy, encephalitis, brain metastasis, status epilepticus, intracerebral hemorrhage, cardiac arrest, neurodegenerative diseases and Lung cancer, neuroblastoma and Lung cancer. It is a recognized biomarker for the evaluation of neurological outcome in other malignancies of neuroendocrine origin.

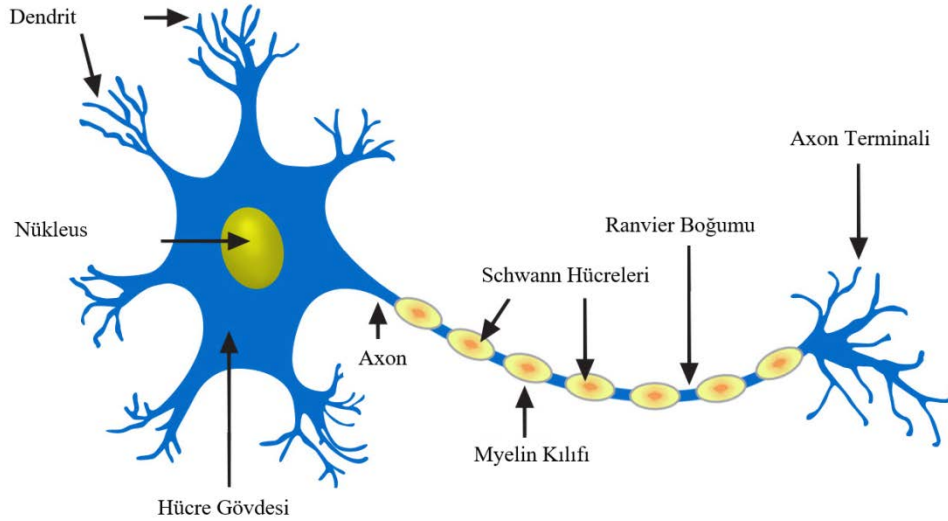
In this context, it is aimed to examine the neuronal damage marker Neuron Specific Enolase physiology. In addition, it is thought that the development of therapeutic interventions targeting diseases associated with neuronal damage and neurodegenerative diseases and the data to be obtained by combining what has been done in this field will be a valuable resource for future studies.

Keywords: Neuron Specific Enolase, Neuronal damage, Neuron, Parkinson's, Alzheimer's Disease

1. GİRİŞ

Sinir dokusu, nöronlar ve nöronları koruyarak metabolik ve yapısal destek sağlayan glial hücrelerinden oluşan sinir sisteminin temel bileşenidir (Squire ve ark., 2012). Nöronlar, sinir sisteminde bilgiyi ileten ve işleyen, elektriksel olarak uyarılabilen sinir sisteminin temel fonksiyonel birimi olan hücrelerdir (Sendtner ve ark., 1992; Kandel ve ark., 2000; Nagar ve ark., 2009). Nöron, soma, akson ve dendrit olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır (Ludwig ve ark., 2020).

Nöronun morfolojik yapısı ile birlikte lokalizasyonu, sinaptik bağlantılarını sağlanmasıyla birlikte nöronun işlevinde belirleyici rol oynamaktadır (Meinertzhagen ve ark., 2009). Nöronlar birincil işlevi, elektrokimyasal sinyaller aracılığıyla tüm vücuda bilgi göndermektir. Nöronlar, duyuşal nöronlar, motor nöronlar ve ara nöronlar olmak üzere üç işlevsel kategoriye ayrılmaktadır. Duyuşal nöronlar duyuşal uyaranları alır ve yorumlar, motor nöronlar mesajları kaslara veya bezlere iletir ve ara nöronlar diğer nöronlar arasında sinyaller iletmektedir. Duyuşal nöronlardan merkezi sinir sistemine bilgi gönderen sinir liflerine afferent sinir lifleri denirken, motor nöronlar gibi merkezi sinir sisteminden kaslara bilgi taşıyan sinir liflerine efferent sinir lifleri olarak adlandırılmaktadır (Ludwig ve ark., 2017).



Şekil 1. Nöronların morfolojik yapısının şematik görünümü

Nöronların sayısı, nöral fonksiyonun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (Williams ve Herrup, 1988). İnsan beyinde 100 milyon ile 100 milyar arasında nöron ve mevcut nöron sayısının yaklaşık 10 katını ise nöronları koruyarak ve destekleyen, nöral aktiviteye, beslenme ve savunmaya katılan hücreler olan glial hücrelerden meydana gelmektedir (Kandel ve ark., 2000; Doetsch, 2003; Nishiyama ve ark., 2005; Noctor ve ark., 2007; Allen ve Barres, 2009).

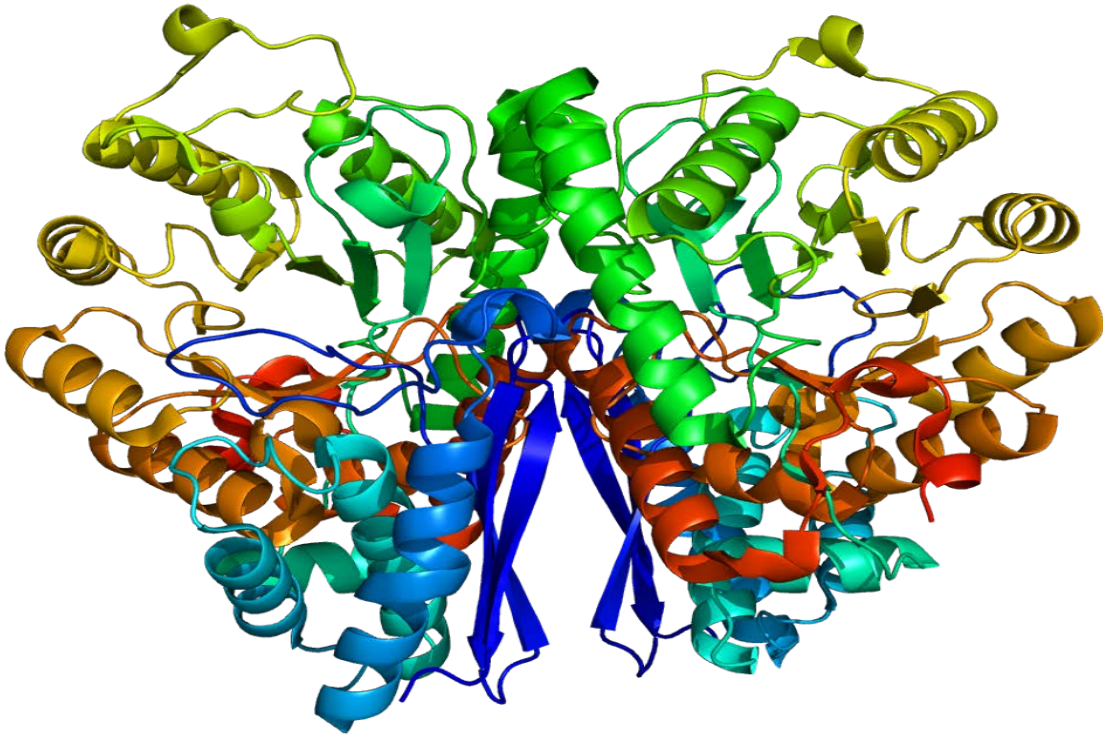
Nörolojik sonucun değerlendirilmesi ve nöronal hasar için spesifik bir biyobelirteç olan Nöron spesifik enolaz (NSE), nöronların sitoplazmasında lokalize olan ve nöral aktivite sırasında intranöronal klorür seviyelerini düzenlemekle ilgili bir nöronlarda ve aksonal süreçlerde lokalize olan glikolizde yer alan bir enzimdir. Enolaz, 2-fosfoglisaratın fosfoenolpiruvata dönüşümünü katalize eden glikolitik bir enzimdir. Enolazın üç izozimi vardır: enolaz α her yerde bulunur, enolaz β kasa özgüdür ve enolaz γ nörona özgüdür (Merkulova ve ark., 2000). NSE, $\gamma\gamma$ veya $\alpha\gamma$ dimerik izozimler olarak bulunan nöronlar ve periferik nöroendokrin hücreler için bir belirteçtir. NSE'nin $\gamma\gamma$ formu nöronlarda, $\alpha\gamma$ formu mikroglia, oligodendrositler ve astrositlerde ifade edilmektedir (Deloulme ve ark., 1997; Piast ve ark., 2005; Hafner ve ark., 2013). NSE, nöronal büyümeyi, farklılaşmayı, hayatta kalma ve ölümü düzenleyen hem enflamatuar hem de nörotrofik aktivite rolleri bulunmaktadır (Hafner ve ark., 2013). NSE, iskemi, hipoksi ve çeşitli metabolik, proliferatif, inflammatuar, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Polcyn ve ark., 2017; Garcia-Alix ve Arnaez, 2022). Nörodejeneratif hastalıkların ortak özelliği, kademeli olarak şekillenen nöron kaybı ve sinaptik bağlantıların meydana gelmesidir. Bu durum nöronal kaybın derecesi, serum ve BOS'ta artan NSE seviyeleri ve hastalığın prognozu ile değişkenlik göstermektedir (Qian ve ark., 2010; Polcyn ve ark., 2017). NSE aracılı PI3K aktivasyonu, aktin hücre iskeleti organizasyonunun ana düzenleyicisi olan RhoA kinazı aktivitesini düzenler ve sinyal gücüne bağlı olarak hem nörodejenerasyonu hem de nöroprotektif etki sağlaması sayesinde merkezi sinir sistemi hasarının tedavisi için yeni fırsatlar sağlayabileceği bildirilmektedir (Haque ve ark., 2018).

Bu kapsamda nöronal büyümeyi, farklılaşmayı, hayatta kalma ve ölümü düzenleyen hem enflamatuvar hem de nöroprotektif etkiye sahip ve nöronal hasar belirteci Nöron Spesifik Enolaz fizyolojisi ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

2. NÖRONA ÖZGÜ ENOLAZ (NSE) FİZYOLOJİSİ

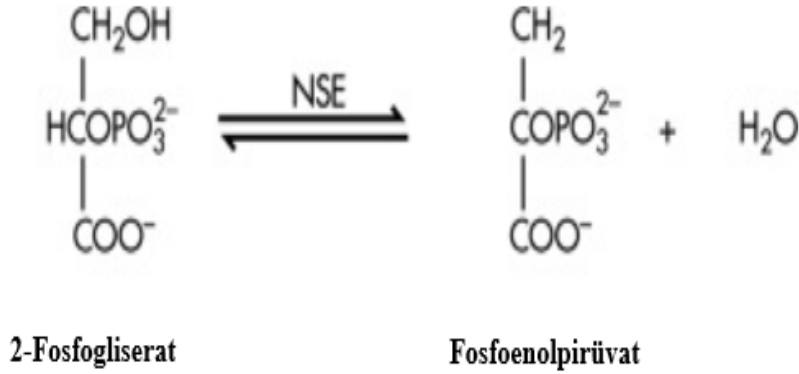
Enolaz 2-fosfogliseratın fosfoenolpiruvata dönüşümünü katalize eden her yerde bulunan bir glikolitik enzimdir. Enolaz enzimi ayrıca 2-fosfo- D-gliserat hidrolaz veya fosfopiruvat hidrataz, EC 4.2.1.11 olarak da adlandırılmaktadır. α , β veya γ olmak üzere üç farklı alt birim türünden oluşabilen bir dimerdir. $\alpha\alpha$ izoenzim dimer vücuttaki hücrelerin çoğu ve beyindeki glial hücreler tarafından sentezlenir. Bu forma nöronal olmayan enolaz (NNE) denilmektedir. β enolazın kas dokusuna özgü olduğu görülmektedir. $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ izoenzimleri toplu olarak NSE olarak adlandırılmaktadır (Smith ve ark., 2019).

Nöron spesifik enolaz (NSE), enolaz 2 (ENO2) olarak da bilinen 78 kDa'lık bir gama-homodimerdir. 2-fosfogliserat ile fosfoenolpiruvat'ın karşılıklı dönüşümünü katalize ederek, hücrenin enerji üretme sürecinde yer alan glikolitik bir enzimdir (Şekil 1), (Şekil 2), (Wild, 2013; Smith ve ark., 2019).



Şekil 1. Nöron Spesifik Enolaz (NSE) moleküler yapısı (RCSB PDB, 2023).

Yapısının C-terminali, nöronal büyüme faktörü reseptörüne bağımlı sinyal yollarını düzenleyerek sinir hücrenin hayatta kalmasını desteklemektedir. NSE, sitozolde lokalize olur ve olgun nöronlarda ve nöroendokrin sistem boyunca, ağırlıklı olarak amin öncül alımı ve dekarboksilasyon reaksiyonu neticesinde sinir hücrelerinde eksprese edilmektedir (Lima ve ark., 2014; Smith ve ark., 2019).



Şekil 2. Nörona özgü enolazın kimyasal yapısı ve fizyolojik etkisi (Wild, 2013).

Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), serin ve treonin aminoasitlerine özgü bir protein kinaz türü olmakla birlikte gen ekspresyonunun düzenlenmesi, hücre büyümesi ve sağkalımda rol oynayan bir enzimdir (Pearson ve ark., 2001). NSE, nöronal hayatta kalma, farklılaşma ve nörit rejenerasyonunu kontrolü üzerindeki fizyolojik etkisi, PI3K (Fosfoinositid-3 Kinaz) /Akt ve MAPK/ERK sinyal yollarını aktive etmesiyle sağlamaktadır (Hafner ve ark., 2012; Zheng ve ark.,2012).MEK (MAPK/ERK kinaz) ve PI3K'nın inhibisyonu ile zayıflatılabilen nörit büyümesi için hem PI3K hem de ERK1/2 yollarının NSE aracılı aktivasyonu gereklidir. Bu nörotrofik aktivite, molekülün C-terminal ucunu bölen ve aktivitesini bozan sistein proteaz, katepsin X (Cat X) tarafından düzenlenmektedir (Polcyn ve ark., 2017). NSE, Cat X'in bir substratıdır ve NSE'nin Cat X tarafından düzenlenmesi merkezi sinir sistemi yaralanması ve hasarı sırasında nöronal sağkalımı belirleyici rolü bulunmaktadır. Enolaz inhibitörü ENOblock ile tedavileri, SCI'deki NSE, Cat X ve diğer inflamatuvar olayları azaltabilir, böylece nöroinflamasyonu ve nörodejenerasyonu azaltabilir ve nöronal sağkalımı ve/veya nöroprotektif etkiyi arttırdığı bildirilmektedir (Haque ve ark., 2018).

3. SONUÇ

NSE, 78 kDa'lık bir gama-homodimeri olup ve 2-fosfoglisarat ile fosfoenolpiruvat'ın karşılıklı dönüşümünü katalize ederek, nöronların (izoenzim $\gamma\gamma$) ve nöroendokrin hücrelerin (izoenzim $\alpha\gamma$) sitoplazmasında bulunan, beyindeki glikolitik enerji metabolizmasında ve hücrenin enerji üretme sürecinde yer alan bir glikolitik enzimdir.

Enolaz inhibitörü ENOblock tedavileri ile nöro inflamasyon ve nörodejenerasyonun azaltılması, nöronal sağkalımı ve nöroprotektif etkiyi artırması nedeniyle Akciğer kanseri, nöroblastom ve diğer nöroendokrin kökenli maligniteler ile nörodejeneratif hastalıklara yönelik terapiler içerisinde umut vaat eden moleküllerden birisidir. Ancak, bazı mekanizmalar

tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu nedenle Nöron Spesifik Enolaz fizyolojisi ile ilişkili olduğu hastalıklardaki fizyolojik rolünün aydınlatılmasına yönelik araştırma ve çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

4. KAYNAKLAR

Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Glia—more than just brain glue. *Nature*, 457(7230), 675-677.

Deloulme, J. C., Helies, A., Ledig, M., Lucas, M., & Sensenbrenner, M. (1997). A comparative study of the distribution of α - and γ -enolase subunits in cultured rat neural cells and fibroblasts. *International journal of developmental neuroscience*, 15(2), 183-194.

Doetsch, F. (2003). The glial identity of neural stem cells. *Nature neuroscience*, 6(11), 1127-1134.

Hafner, A., Glavan, G., Obermajer, N., Živin, M., Schliebs, R., & Kos, J. (2013). Neuroprotective role of γ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell*, 12(4), 604-614.

Hafner, A., Obermajer, N., & Kos, J. (2012). γ -Enolase C-terminal peptide promotes cell survival and neurite outgrowth by activation of the PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling pathways. *Biochemical Journal*, 443(2), 439-450.

Haque, A., Polcyn, R., Matzelle, D., & Banik, N. L. (2018). New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain sciences*, 8(2), 33.

Haque, A., Polcyn, R., Matzelle, D., & Banik, N. L. (2018). New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain sciences*, 8(2), 33.

Isgro, M. A., Bottoni, P., & Scatena, R. (2015). Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Advances in cancer biomarkers: from biochemistry to clinic for a critical revision*, 125-143.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.

Lima, J. E., Takayanagui, O. M., Garcia, L. V., & Leite, J. P. (2004). Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome of neurological disorders in patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 19-26.

Ludwig, P. E., Reddy, V., & Varacallo, M. (2017). Neuroanatomy, central nervous system (CNS).

Ludwig, P. E., Reddy, V., & Varacallo, M. (2020). Neuroanatomy, Neurons. *StatPearls [Internet]*.

Meinertzhagen, I. A., Takemura, S. Y., Meinertzhagen, I. A., Takemura, S. Y., Lu, Z., Huang, S., ... & Lee, C. H. (2009). From form to function: the ways to know a neuron. *Journal of neurogenetics*, 23(1-2), 68-77.

Merkulova, T., Dehaupas, M., Nevers, M. C., Créminon, C., Alameddine, H., & Keller, A. (2000). Differential modulation of α , β and γ enolase isoforms in regenerating mouse skeletal muscle. *European Journal of Biochemistry*, 267(12), 3735-3743.

- Nagar, S., Krishnamoorthy, V., Cherukuri, P., Jain, V., & Dhingra, N. K. (2009). Early remodeling in an inducible animal model of retinal degeneration. *Neuroscience*, 160(2), 517-529.
- Nishiyama, A., Yang, Z., & Butt, A. (2005). Astrocytes and NG2-glia: what's in a name?. *Journal of anatomy*, 207(6), 687-693.
- Noctor S. C., Martinez-Cerdeno V., Kriegstein A. R. (2007). Contribution of intermediate progenitor cells to cortical histogenesis. *Arch. Neurol.* 64, 639–64210.1001/archneur.64.5.639.
- Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., & Cobb, M. H. (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine reviews*, 22(2), 153-183.
- Piast, M., Kustrzeba-Wójcicka, I., Matusiewicz, M., & Banaś, T. (2005). Molecular evolution of enolase. *Acta Biochimica Polonica*, 52(2), 507-513.
- Polcyn, R., Capone, M., Hossain, A., Matzelle, D., Banik, N. L., & Haque, A. (2017). Neuron specific enolase is a potential target for regulating neuronal cell survival and death: implications in neurodegeneration and regeneration. *Neuroimmunology and neuroinflammation*, 4, 254.
- RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB). RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB), (<https://www.rcsb.org/structure/1te6>), İnternet Erişim Tarihi:03.03.2023.
- Sendtner M, Schmalbruch H, Stöckli KA, Carroll P, Kreutzberg GW, Thoenen H: Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of motor neurons in mouse mutant progressive motor neuronopathy. *Nature*. 1992, 358: 502-504. 10.1038/358502a0.
- Smith, R., Chepishcheva, M., Cronin, T., & Seemungal, B. M. (2019). Diagnostic approaches techniques in concussion/mild traumatic brain injury: where are we?. In *Neurosensory disorders in mild traumatic brain injury* (pp. 247-277). Academic Press.
- Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E., Du Lac, S., Ghosh, A., & Spitzer, N. C. (Eds.). (2012). *Fundamental neuroscience*. Academic Press.
- Wild, D. (Ed.). (2013). *The immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*. Newnes.
- Williams, R. W. Herrup K(1988) The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci*, 11, 423-453.
- Zheng, J., Liang, J., Deng, X., Chen, X., Wu, F., Zhao, X., ... & Jiang, Z. (2012). Mitogen activated protein kinase signaling pathways participate in the active principle region of Buyang Huanwu decoction-induced differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Neural regeneration research*, 7(18), 1370.

MDA-MB-231 HÜCRE HATTINDA TAMOKSİFEN VE KLORAMBUSİL'İN SİTOTOKSİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Durmuş Burak DEMİRKAYA

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana
Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-2744>

Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9584-266X>

ÖZET

Kanser, somatik hücrelerde gelişir ve bu sayede somatik bir genetik hastalığın en yaygın aynı zamanda komplike durumu denilebilmektedir. Kanser hücreleri büyüme özelliği bozularak klonal yayılım gösterir. Dünyada en sık görülen kalp hastalıklarından sonra ölüme yol açan ikinci hastalık grubunda yer almaktadır. Globalcan 2012 verilerine göre, 2012 yılında dünyada toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası tespit edilerek buna bağlı olarak 8.2 milyon ölümler kansere bağlı gerçekleşmiştir. Bu sebeple, devam eden kanser artış hızına bağlı olarak, 2025 yılında dünya nüfus artışına oranla toplam 193 milyon yeni kanser vakası olacağı belirtilmiştir (Aygün Çevik B. vd., 2017). DNA'da oluşan birtakım anormallikler kansere sebep olmaktadır. Günümüz verilerine göre, kanserlerin %10-15'inin ebeveynlerden gelen genlere aktararak kalıtsal bir süreç olduğu, geriye kalan %85-90'lık kısmın ise DNA'nın çevresel koşullarla mutajenlere maruz kalımı sonucu oluştuğu belirlenmiştir. (Yokuş B. vd., 2012). Kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemlerinden yararlanılmaktadır ,bu yan etkiler göz önüne alındıklarında hali hazırda FDA onaylı kullanılan ilaçları geliştirmek ve bu ilaçları birleştirerek yeni anti-kanser ilaçlarının oluşturulması popülerite kazanmıştır. Bu sebeple kullanılan yöntemler dışında başka tedavilere ihtiyaç duyulmakta ve araştırılmaktadır. Tamoksifen, anti-östrojenler grubundan nonsteroidal ilaçtır. Son yıllarda, Tamoksifen hem meme kanseri tedavisinde hem de kemoprevensiyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca, selektif östrojen reseptör modülatörlerini (SERM) ele alan araştırmalarda da bulunarak tüm dünyada öncü bir ilaç olarak kabul edilmektedir (Shagufta ve Ahmad I., 2018). Bileşiminde klorambusil adlı etkin maddeyi içeren leukeran, kemik iliğinin çok fazla sayıda anormal beyaz kan hücresi ürettiği Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)'de, lenf sistemi hücrelerinden kaynaklanan kanser çeşidi olan hodgkin lenfoma hastalığında, B-lenfosit akyuvar hücrelerinin aşırı miktarda çoğaldığı ve kanda anormal protein serbestleşmesine neden olduğu Waldenströmün makroglobulinemisi tedavisinde, yumurtalık, meme ve testis kanserini tedavi etmek için kullanılır. Bu hipotezle yola çıkarak çalışmada MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde Tamoksifen ve Klorambusil ilaçlarının hücre hatlarında sitotoksik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmada Tamoksifen ve Klorambusil ilaçlarının ayrı ayrı ve birlikte sitotoksik etkisi XTT assay ile toksik etkisi belirlenmiştir. Çalışma sonuçları bir ön çalışma niteliğinde olup ileriki çalışmalarda moleküler mekanizmaları çalışılacak ve yeni tedavi metodlarının keşfi yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Tamoksifen, Klorambusil, sitotoksikite.

ABSTRACT

Cancer develops in somatic cells and thus it is the most common but also complicated condition of a somatic genetic disease. Cancer cells show clonal spread by disrupting their growth feature. It is in the second group of diseases that cause death after the most common heart diseases in the world. According to Globalcan 2012 data, a total of 14.1 million new cancer cases were detected in the world in 2012, resulting in 8.2 million deaths due to cancer. For this reason, it has been stated that there will be a total of 193 million new cancer cases in 2025 compared to the world population increase, depending on the ongoing cancer growth rate (Aygün Çevik B. et al., 2017). Some anomalies in DNA cause cancer. According to today's data, it has been determined that 10-15% of cancers are a hereditary process by being transferred to genes from parents, and the remaining 85-90% is the result of exposure of DNA to mutagens under environmental conditions. (Yokuş B. et al., 2012). Various treatment methods such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are used in cancer treatment. Considering these side effects, it has gained popularity to develop FDA-approved drugs that are currently used and to combine these drugs to create new anti-cancer drugs. For this reason, other treatments are needed and investigated other than the methods used. Tamoxifen is a non-steroidal drug from the group of anti-estrogens. In recent years, Tamoxifen has been used for both breast cancer treatment and chemoprevention. In addition, it is accepted as a pioneer drug all over the world by conducting research on selective estrogen receptor modulators (SERMs) (Shagufta and Ahmad I., 2018). Leukeran, which contains an active substance called chlorambucil in its composition, in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) where the bone marrow produces too many abnormal white blood cells, in Hodgkin's lymphoma, which is a type of cancer originating from the cells of the lymphatic system, in which B-lymphocyte white blood cells proliferate excessively and abnormal protein in the blood is produced. It is used to treat ovarian, breast and testicular cancer, in the treatment of macroglobulinemia of Waldenström. Based on this hypothesis, in this study, it was aimed to investigate the cytotoxic effects of Tamoxifen and Chlorambucil on MDA-MB-231 cell lines. For this purpose, the cytotoxic effects of Tamoxifen and Chlorambucil drugs separately and together were determined by XTT assay. The results of the study are in the nature of a preliminary study, and in future studies, the molecular mechanisms will be studied and new treatment methods will be discovered.

Keywords: Breast cancer, Tamoxifen, Chlorambucil, cytotoxicity.

GİRİŞ

Kanser, somatik hücrelerde gelişir ve bu sayede somatik bir genetik hastalığın en yaygın aynı zamanda komplike durumudur. Kanser hücreleri büyüme özelliği bozularak klonal yayılım gösterir. Dünyada en sık görülen kalp hastalıklarından sonra ölüme yol açan ikinci hastalık grubunda yer almaktadır. Öngörülen tahmine göre, kanser 2030 yılına kadar hızlı artış göstererek 1. Sıraya yerleşebilir. Globalcan 2012 verilerine göre, 2012 yılında dünyada toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası tespit edilerek buna bağlı olarak 8.2 milyon ölümler kansere bağlı gerçekleşmiştir. Bu sebeple, devam eden kanser artış hızına bağlı olarak, 2025 yılında dünya nüfus artışına oranla toplam 193 milyon yeni kanser vakası olacağı belirtilmiştir. (Aygün Çevik B. vd., 2017).

DNA'da oluşan birtakım anormallikler kansere sebep olmaktadır. Günümüz verilerine göre, kanserlerin %10-15'inin ebeveynlerden gelen genlere aktararak kalıtsal bir süreç olduğu, geriye kalan %85-90'lık kısmın ise DNA'nın çevresel koşullarla mutajenlere maruz kalımı sonucu oluştuğu belirlenmiştir. Bu oluşan mutasyonlardan birinde hücre büyümesi ve bu hücrelerin çoğalımı ile oluşan klonlar kansere sebep olmaktadır (Yokuş B. vd., 2012).

Bazı genlerde oluşan mutasyonlar ve hasarlar kansere sebep olmaktadır. Bu genler, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleridir. Günümüzde hala gelişmekte olan kanser tedavileri arasında; sitotoksik kemoterapi, cerrahi radyoterapi, immünoterapi, hormonal tedavi ve hedefe yönelik akıllı ilaç sistemi tedavileri yer almaktadır.

Kötü huylu bir tümör veya kanser hücresi genellikle normal hücrelerden daha hızlı büyür ve bölünürler ve genellikle normal bir ölüm seyri göstermezler. Kötü huylu hücrelerin kilit bir özelliği, yakın dokuları istilâ edebilme yetenekleri olup, hücreler çoğalmaya devam ettikçe yayılır ve yeni tümörlere kaynak oluştururlar. Rahim ya da göğüs tümörlerinde olduğu gibi bazı kötü huylu tümörler en azından bir süre kapsülle çevrili olarak sınırlandırılırlar ve belli bir bölgede kalırlar. Bu tümör hücreleri zaman geçtikçe dokuları istilâ eder ve metastaza uğrarlar. (Lodish ve diğ., 2011). Şimdiye kadar 100'e yakın kanser türü olduğu bildirilmiş ve her biri bozulmuş hücre tipine göre sınıflandırılmıştır. (Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, 2018)

Günümüzde cerrahi ve radyoterapi tedaviler genelde metastatik olmayan/ lokal kanserlerde kullanılırken, biyolojik tedaviler ise hormonal tedavi, kemoterapi tedavileri, metastatik kanserlerde kullanılan seçenekler arasında yer alır (Herrero E. P. vd., 2015).

Kanser tedavileri arasından ilacın yan etkilerini aza indirmek amacıyla tasarlanan hedefe yönelik kanser tedavisi, hastalığın tekrarlamasını ve ilerlemesini geciktirerek hasta yaşam kalitesini arttırmıştır. Az da olsa bazı kanser alt tiplerinde bu tedavi ile iyileşme gözlemlenmiştir (Kumar R., 2020).

Tablo 1.1: En Sık Görülen Kanser Çeşitleri

Akciğer Kanser	Meme Kanser	Nöroendokrin Kanser	Prostat Kanser
Beyin Kanser	Mesane Kanser	Kemik Kanser	Safra Yolu Kanser
Böbrek Kanser	Üst Yutak Kanser	Yemek Borusu Kanser	Yumurtalık Kanser
Karaciğer Kanser	Cild Kanser	Pankreas Kanser	Testis Kanser
Kolon Kanser	Mide Kanser	Rahim Kanser	Tiroid Kanser

Tamoksifenin en etkili hedefi ve ana hedefi ER'dir ve ER ekspresyon seviyeleri tamoksifenin yararının en iyi göstergesidir. Bu nedenle ER'nin biyolojisini anlamak, tamoksifene direncin nasıl olabileceğini anlamak için kritik öneme sahiptir.

ER, ligandla aktive olan transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. Östrojen hücreye girdikten sonra, ısı şoku proteinlerinden ayrılan ve östrojene bağımlı genlerin yukarıdaki östrojen yanıt elemanlarına (ERE) bağlanmadan önce konformasyonel değişikliklere, fosforilasyona ve dimerizasyona uğrayan ER'ye bağlanır. Buna klasik eylem modu denir. ER'ler ayrıca, Fos/Jun aktive edici protein-1(AP-1) kompleksi (klasik olmayan mod) gibi diğer transkripsiyon faktörleri aracılığıyla DNA ile doğrudan etkileşime girmeden gen ekspresyonunu da düzenleyebilir (Kushner ve diğ., 2000, De Nardo ve diğ., 2003, Schiff ve diğ., 2000).

Son veriler ayrıca sitoplazmik membran ER aktivitesinin, ER'nin bu genomik olmayan etkilerinin biyolojik önemi tam olarak anlaşılmasına rağmen, anahtar büyüme faktörüne bağlı kinazlar ile doğrudan etkileşime girebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, tamoksifen-ER kompleksine yardımcı düzenleyicilerin değiştirilmiş mevcudiyeti veya alımı, muhtemelen tamoksifen etkilerinin doku bağımlılığına katkıda bulunur ve ayrıca bazı tamoksifen direncinin altında da olabilir. ER aktivasyonunun karmaşıklığı ve ER ile tamoksifen etkileşimi, tamoksifene direncin gelişebileceği çeşitli potansiyel mekanizmalar sağlar.

Tedavi olarak, en yaygın olarak kullanılan kemoteropatik ilaç, prednizonlu veya prednizonsuz nitrojen hardal alkilleyici ajan klorambusildir (CLB). CLB kırk yıldır KLL tedavisinde kullanılmasına rağmen, bu ajanın KLL'deki tam etki mekanizması hala belirsizdir. Çoğalan model tümör sistemlerindeki çalışmalar, CLB'nin membranlar, RNA, proteinler ve DNA gibi çeşitli hücrel yapıya bağlanabildiğini göstermiştir; bununla birlikte, DNA çapraz bağlanması bu sistemlerde antitümör aktivite için en önemli gibi görünmektedir. Ek olarak, artan ilaç metabolizması dahil olmak üzere bu tümör modellerinde CLB direncine bir dizi farklı mekanizma katkıda bulunabilir. Yüksek seviyelerde glutatyon (GSH) ve glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesinden kaynaklanan DNA onarımı ve CLB detoksifikasyonu. Ancak tümör modellerinden farklı olarak laboratuvar ortamında, CLL hücreleri genellikle çoğalmaz ve CLL hücrelerinde yapılan çalışmalar, DNA çapraz bağlanmasının bu hastalıkta CLB için antitümör etkisinin ana mekanizması olduğu hipotezi olduğunu göstermektedir (**Begleiter ve diğ.,1996**).

Bu çalışmada, bu iki ilaç molekülünün birleştirilerek meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik ve metastatik etkisi araştırılması planlanmaktadır. Yapılacak olan uygulamalar ile Tamoksifen ve Chlorambusil'in ayrı ayrı ve sinerjistik olarak sitotoksikite ve metastatik etkisi üzerine yapılacak çalışmalar ile yeni ilaç formülasyonlarının keşfi yapılmış olacaktır.

ARAŞTIRMA- BULGU

Hücre Hatlarının 2D Geliştirilmesi

Kanser Hücre Hatları, %10 Fetal Sığır Serum ve %1 Gentamisin antibiyotiği eklenmiş %88 RPMI-1640 besiyerinde 37 °C'de ve %5 karbondioksit inkübatöründe 75 cm²'lik flaklarda yetiştirilecektir. Flask yüzeyinin %80'i hücreler tarafından kaplandıktan sonra, hücreler tripsin kullanılarak hücreler pasajlanacak ve bu sayede hücrelerin devamlılığı sağlanacaktır.

Sitotoksikite deneyi

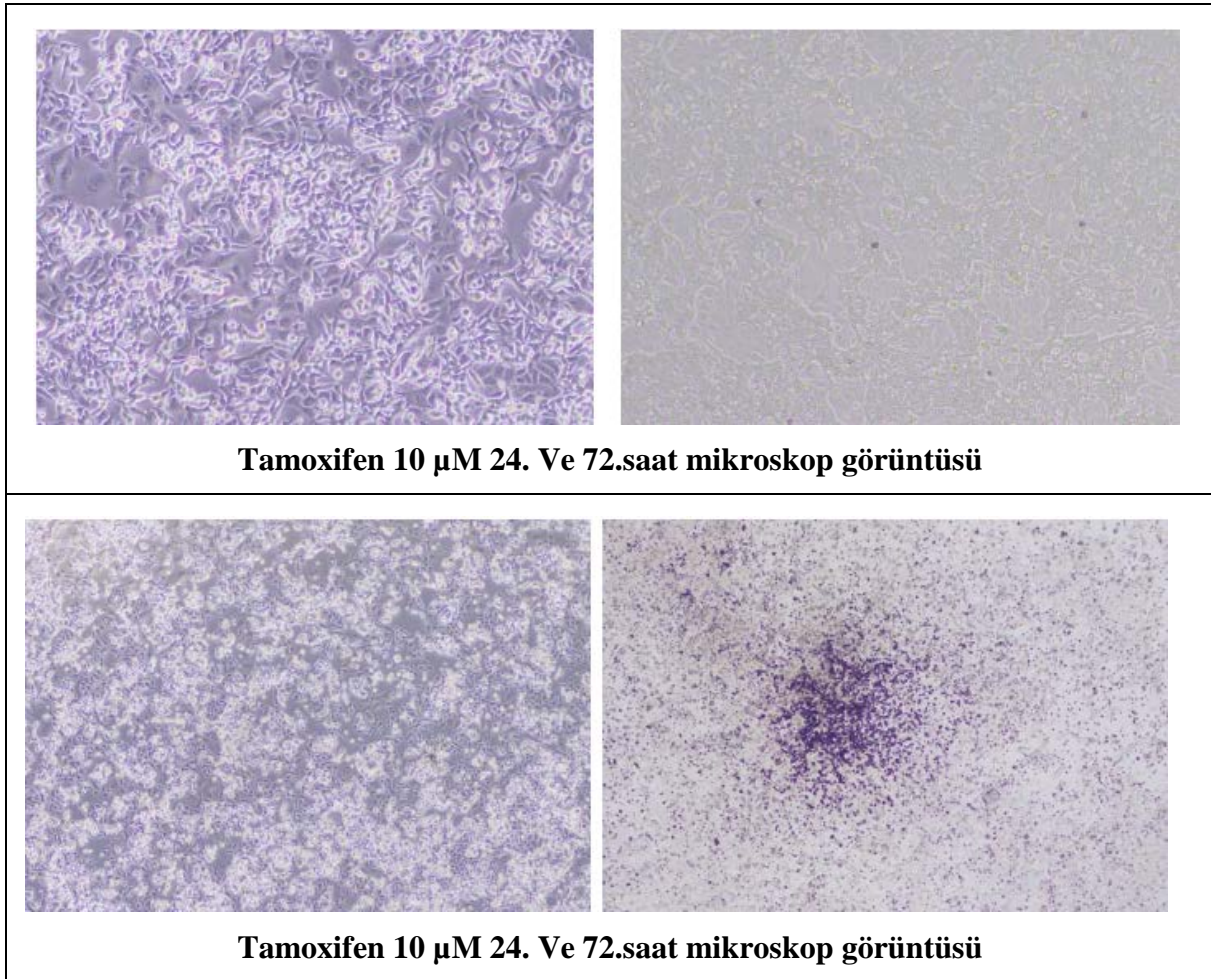
Tamoksifen ve Chlorambusil'in kanser hücrelerindeki tek tek sitotoksik etkisinin belirlemek amacıyla XTT deneyi yapılacaktır. Kuyucuk başına 1000 hücre gelecek şekilde hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilecektir. Plakanın bir kolonu besiyeri kontrolü olarak ayrılacak ve buraya hücre ekilmeyecektir. 24-48 saatlik inkübasyon sonunda ilaç seri dilüsyonları halinde kuyucuklara verilecek ve 48 ila 72 saat sonra formazan boyası eklenmiş XTT kimyasalı her bir kuyucuğa eklenerek 2 ila 5 saat inkübatörde bekletilecektir. Daha sonra ELISA okuyucusu kullanılarak optik yoğunluklar hesaplanacaktır. Okuma sonucunda yapılacak hesap ile ilacın hücreler üzerindeki LD50 dozu belirlenecektir.

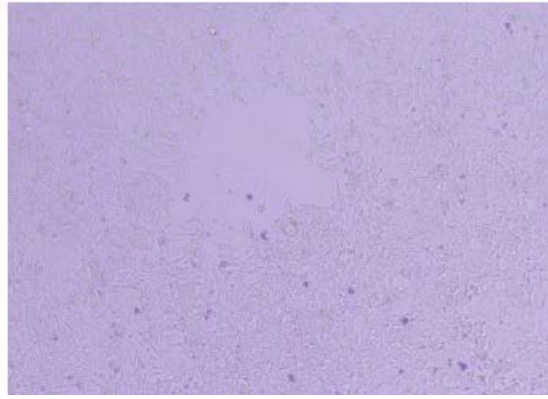
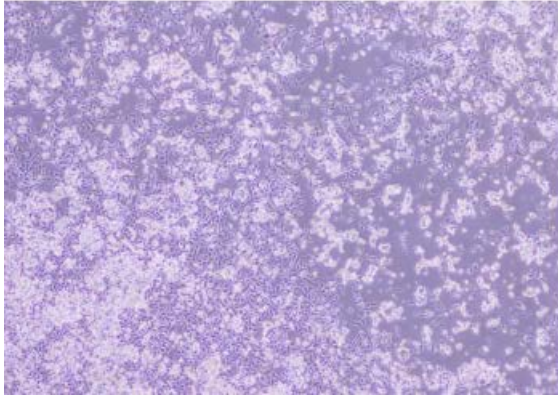
3D ortamda geliştirilen hücrelerde ise IC50 dozunu belirlemek için öncelikle hücrelerin morfolojileri, mikroskop altında kontrol edilecek ve belirlenen konsantrasyon aralıklarında hücrelerinde üzerine eklenecektir. Elde edilen IC50 değerine göre hücrelere uygulama yapılacaktır.

Bu çalışmada ilaçlar Tamoksifen için 3548 µM, Chlorambusil için 328,7 µM olarak belirlenmiştir ve bu stoklardan belli çalışma dozları belirlenmiştir.

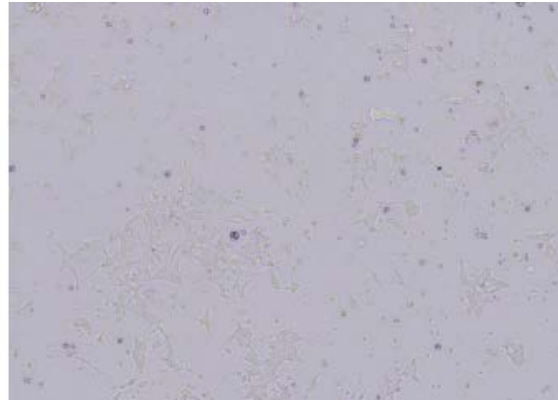
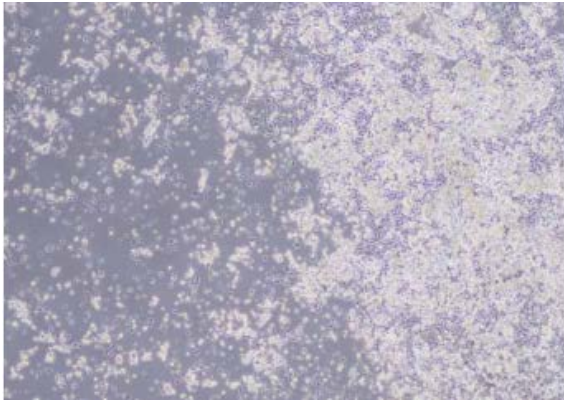
KULLANILAN İLAÇ DOZLARI (μM) DRUG DOSES USED (μM)	
TAMOKSİFEN (TAMOXİFEN)	CHLORAMBUSİL
2.8 μM	10 μM
8.4 μM	25 μM
11.2 μM	31.5 μM
14 μM	42.2 μM
21.1 μM	
28 μM	

Tablo 1.2: Kullanılan ilaç dozları

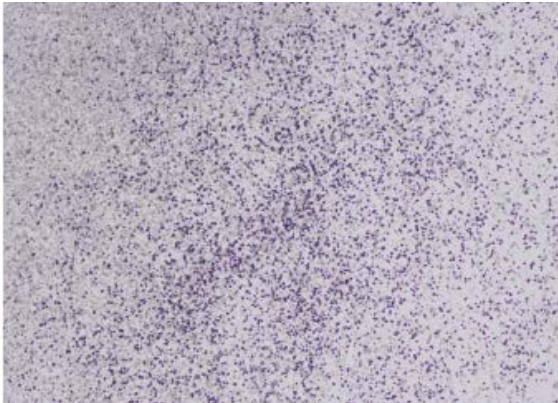
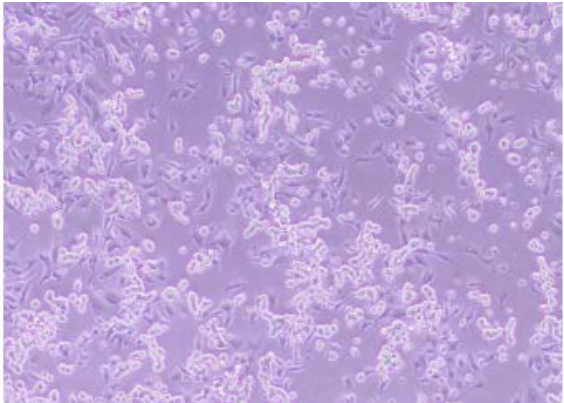




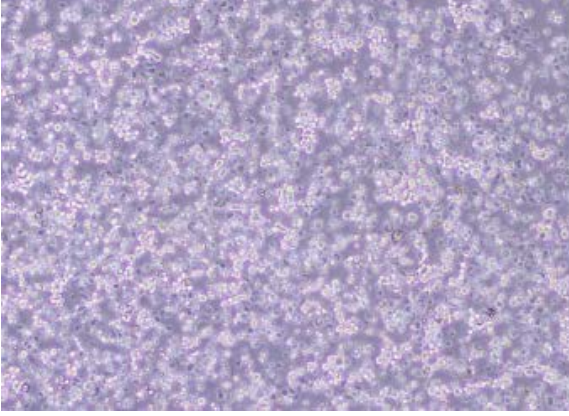
Tamoxifen 10 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



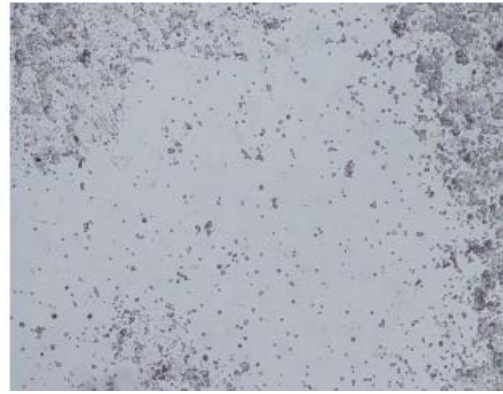
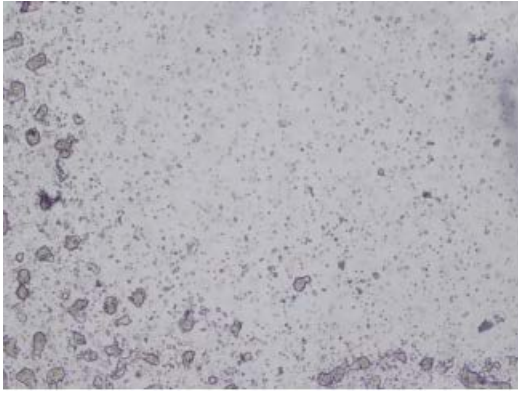
Tamoxifen 10 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



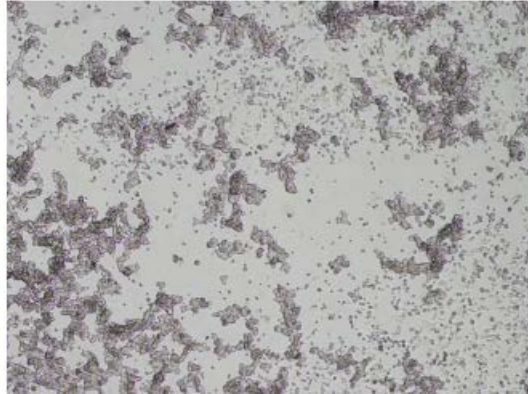
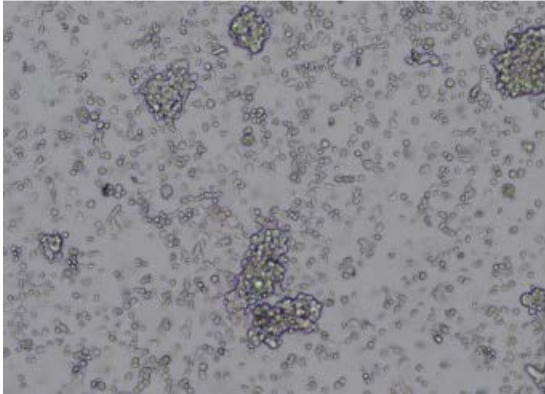
Tamoxifen 10 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



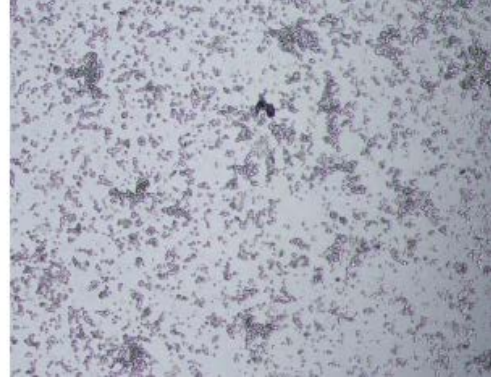
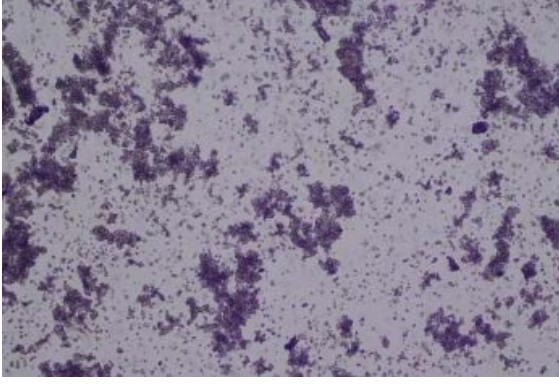
Tamoxifen 10 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



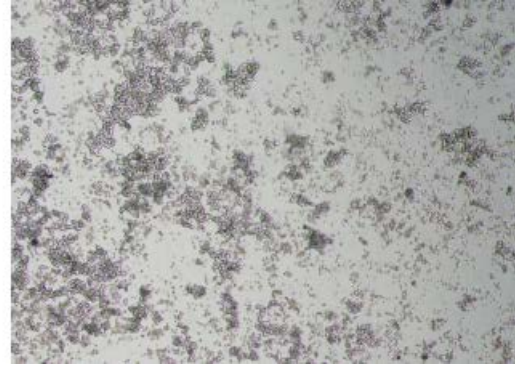
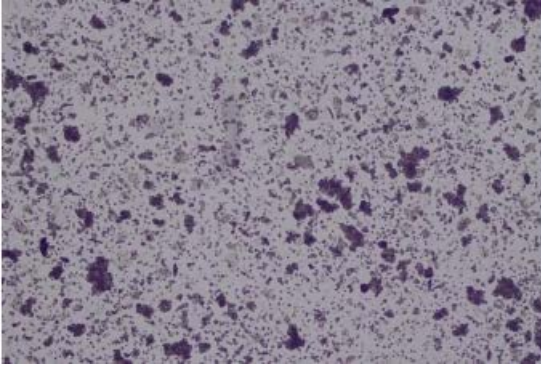
Chlorambusil 10 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



Chlorambusil 25 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



Chlorambusil 31.5 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü



Chlorambusil 42.2 µM 24. Ve 72.saat mikroskop görüntüsü

SONUÇ

Kanser, anormal yapıdaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesiyle meydana gelen bir hastalıktır. Vücudun her doku ve organında başlayıp, yayılma potansiyeline sahip olan kötü ve iyi huylu tümör yapılarını kapsamaktadır. Kanser, küresel olarak ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve 2018 yılında Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü'nden alınan verilere göre 9,6 milyon ölüm içinde yer edinmiştir. Her ne kadar insan vücudunda belirli başlı düzenlenmeler ile sorumlu genler, onarım mekanizmaları ve bunları takip eden genler bulunsa da yeterli gelmediği zamanlar olabilmektedir.

Şimdiye kadar ortaya çıkan immünoterapiden, cerrahi yöntemlere ya da radyoterapi ve kemoterapinin bir kombinasyon halinde kullanılmasına rağmen meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser hastalığıdır. Bu çalışmada, ilaçların tek başına etkilerinin yanı sıra farklı dozlardaki kombinasyonlarının hücre üzerindeki etkisini araştırmak istedik ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar yeni çalışmalar için bir ışık tutmaktadır. Bulgular gösterdi ki, tek başına MDA-MB-231 hücre hattında etkisi hem tamoxifen hem de chlorambusil'in etki dozu olan LD50 değeri belirlendi.

Etken dozların belirlenmesiyle, gelecekte yeni çalışmaların yapılması için bu çalışma bir referans niteliğinin önü açıldı. Etoposide ve vincristine ilaçlarının kombinasyonunun meme kanserinde çalışılmasına dair literatürde çok nadir sayıda çalışma bulunması, çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır. Bu araştırma ve deneyler ileride birçok araştırmaya referans niteliği katacaktır.

KAYNAKÇA

1. Yokus B. ve Ülker D.Ü."Kanser Biyokimyası". Dicle Üniv Vet Fak Derg 2012: 1(2): 7-18
2. Lodish, H. ve diğ., 2011, Cancer Biyology, Moleculer Cell Biyology, In: Freeman W. F., Chapter 10, Palme, New York, 1107-1110, ISBN-10: 0-7167-3136-3.
3. Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, 2018, <http://www.kanservakfi.com>, [Ziyaret Tarihi: 10.11.2018].
4. Kumar R. John Mendelsohn's journey in cancer biology and therapy. *Cancer Biol Ther.* 2020 May 3;21(5):389-390. doi: 10.1080/15384047.2020.1712829. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971860; PMCID: PMC7515450.
5. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jun;93:52-79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813885.
6. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM & Webb P 2000 Estrogen receptor pathways to AP-1. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 74 311–317.
7. De Nardo D, Kim H, Thorn C, Wu K, Lee AV & Brown PH 2003 Estrogen's ability to stimulate breast cancer growth does not require ER DNA binding. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 82 Abstract 1002.
8. Schiff R, Massarweh S, Shou J & Osborne CK 2003 Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clinical Cancer Research* 9 447S–454S.
9. Begleiter A, Mowat M, Israels LG, Johnston JB. Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leuk Lymphoma.* 1996 Oct;23(3-4):187-201. doi: 10.3109/10428199609054821. PMID: 9031099.

DOĞAL BİR BİYOTATLANDIRICI STEVIA BİTKİSİNİN İNCELENMESİ
INVESTIGATION OF A NATURAL BIOTATTENANT PLANT STEVIA

Volkan GÜL

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Fırat SEFAOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve
Biyomühendislik, Bölümü, Kastamonu

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

Bitkilerin dünya üzerindeki varoluşu insanlığın daha da öncesine dayanıp, yaşam döngüsünün başlaması ile birlikte ortaya çıktığı bilinmektedir. Dünya üzerinde canlılığın en temel yaşam döngüsünü oluşturan ortalama bitki türünün 500. 000 kadar olduğu tahmin edilmekte olup, tıbbi ve aromatik olarak kullanılan ortalama 100.000 üzerinde bitki türünün olduğu bilinmektedir. Ülkemiz bulunduğu konum itibari ile bitki türü bakımından dünyanın en zengin ülkelerinden bir tanesidir. Bu zenginliğe bağlı olarak insanların doğaya olan ilgisi oldukça fazladır. Özellikle doğadan elde edilen bitkilerin gıda, baharat, kozmetik, tıbbi ve boya maddesi olarak kullanımı çok fazladır. Günümüzde modern tıbbın gelişmesi ile birlikte ilaç sektöründeki artışa rağmen farklı sağlık sorunlarının gün yüzüne çıkması alternatif tedavi yöntemleri ve bitkilerle tedavi giderek artan bir ilgi göstermektedir. Günümüzün en büyük sağlık sorunlarından bir tanesi olan diyabet hastalığı organların zarar görmesine ve insan ölümlerine sebebiyet veren metabolik bir hastalıktır. Bu yüzden doğada bulunan tıbbi bitkilerin diyabet tedavisinde kullanımı oldukça dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Bu hastalık üzerinde en fazla durulan tıbbi bitkilerden bir tanesi olan şeker otu (stevia) tatlandırıcı ve diyabet tedavisini iyileştirici özelliği sayesinde milyonlarda insan tarafından yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu kadar değerli olan sativa bitkisi alternatif tıpta kullanımının yanında yapılan birçok araştırma gıda sektöründe de kullanımını mümkün olduğunu göstermiştir. Kullanım alanları olarak sıcak ve soğuk içeceklerde, reçel, komposto gibi yiyeceklerde, pasta, kek gibi tatlı ürünlerinde ve şekerlemelerde kullanılmaktadır. Şeker otu bitkisi birçok besin maddesi içermesine rağmen çoğu şeker bitkisinde bulunan sakkaroz içeriğinin 250-300 katı kadar tatlılık veren steviol glikozit bileşikleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra stevia bitkisi antimikrobiyal ve antioksidan özelliği olan değerli bir bitkidir.

Önemi saymakla bitmeyen stevia bitkisinin genel özelliklerini, gıda ve sağlık yönünden kullanım alanlarının ele alınması, özellikle şeker yerine kullanımı ve şeker gibi zararlı etkisinin olmadığı olanaklarının ele alındığı derleme yazımızda bilimsel araştırmalara ışık tutması, daha geniş ve uygun bölgeleri kapsayacak alanlarda kültürü yapılabilmesi için bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Stevia, antimikrobiyal, tatlandırıcı, steviol glikozit, alternatif tedavi

ABSTRACT

It is known that the existence of plants on earth dates back even before humanity and emerged with the beginning of the life cycle. It is estimated that the average plant species constituting the most basic life cycle of life in the world are around 500,000, and it is known that there are

over 100,000 plant species used medicinally and aromatically. Our country is one of the wealthiest countries in the world regarding plant species due to its location. Due to this wealth, people's interest in nature is relatively high. In particular, the use of natural plants as food, spice, cosmetics, medicinal, and dyestuffs is very high. Today, with the development of modern medicine, despite the increase in the pharmaceutical sector, the emergence of different health problems, alternative treatment methods, and treatment with herbs show an increasing interest. Diabetes, one of today's most significant health problems, is a metabolic disease that causes damage to organs and human deaths. Therefore, the use of medicinal plants found in nature in treating diabetes has become a subject of considerable attention. Stevia, one of the most emphasized medicinal plants for this disease, is used extensively by millions thanks to its sweetener and curative properties for diabetes treatment. In addition to using the sativa plant, which is so valuable, in alternative medicine, many studies have shown that it is possible to use it in the food industry. It is used in hot and cold drinks, foods such as jam and compote, and sweet products such as cakes, cakes, and confectionery. Although the sugarcane plant contains many nutrients, there are steviol glycoside compounds that give sweetness 250-300 times the sucrose content found in most sugar plants. In addition, the stevia plant is a valuable plant with antimicrobial and antioxidant properties.

In our review article, in which the general characteristics of the stevia plant, whose importance does not end, its use in terms of food and health, especially its use as a sugar substitute, and its possibilities without harmful effects such as sugar, it has been tried to shed light on scientific researches and to provide information on culture in more comprehensive and suitable regions.

Keywords: Stevia, antimicrobial, sweetener, steviol glycoside, alternative therapy

1. GİRİŞ

Doğada bulunan bitkiler tarih boyunca gıda giyinme ve tıbbi olarak kullanılmış olup, günümüzde halen doğaya olan ilgi ve öğrenme isteği ilk günkü gibi devam etmektedir. Son yıllarda artan sağlık sorunları ile birlikte doğallığa olan özlem modern tıpta da kendini göstererek alternatif tıp teknikleri kullanılmaya başlamıştır. Doğada bulunan bitkilerin birçoğunun kök, gövde, çiçek, yaprak ve tohumları eczacılıkta pek çok ilacın etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunu yanında kozmetik ürünler, sağlık ürünler, boya maddesi, bitki koruma ilaçları gibi çok geniş alanlarda tıbbi aromatik bitkiler olarak değerlendirilmektedir (Lubbe & Verpoorte, 2011).

Ülkemiz coğrafi konumu itibarı ile bitki çeşitliliği ve sayısı yönünden tıbbi ve aromatik bitiler yetiştiriciliğine oldukça elverişli olduğu için bitkilerden elde edilen ilaç, kozmetik, gıda, boya gibi çok geniş endüstriyel sanayi alanlarında hammadde olarak kullanılacak zengin bir habitata sahiptir (Bayram ve ark., 2010). Ülkemizde doğada yetişen tıbbi aromatik bitkiler yoğun olarak Ege, Marmara, Akdeniz, Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi olan üç floristik bölge içerisinde yetişmektedir. Doğada yetişen bu bitkiler genellikle halk tarafından toplanarak elde edilmektedir. Elde edilen tıbbi ve aromatik bitkilerin piyasada istenilen miktarda bulunabilmesi için kültürü yapılarak sürdürülebilir tarım şeklinde istenilen miktarda ve kalitede üretiminin yapılması büyük önem arz etmektedir. Özellikle bazı tıbbi aromatik bitkilerin doğadan toplanarak ihtiyacı karşılayamaması ve tahribatın aşırı olmasından dolayı yurt dışından ithal edilmektedir. Bunlardan önemlilerinden biriside doğal tatlandırıcı özelliği olan şeker otu bitkisidir (Baydar, 2013). Şeker otu bitkisi günümüzün en büyük sağlık sorunlarından birisi olan diyabet hastalığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kalp ve damar rahatsızlıkları nedeniyle çok tercih edilmektedir. Şeker otu bitkisi şeker içerisinde bulunan şekerin özünü oluşturan sakaroza göre 250-300 kat daha fazla tatlı olması, pişirme

stabilitesinin olması, alkolde çözünerek ağızda metalimsi bir tat bırakmaması, doğal olması nedeniyle insanlar tarafından popülaritesi artmaktadır (İnanç & Çınar, 2009).

Şeker otu bitkisinin anavatanı Güney Amerika'dır. Paragua ve Brezilya'da yetişen şeker otu o bölgelerde yaşayan Kızılderililer tarafından yoğun bir şekilde kullanılmış ve tatlı ot, ballı ot kimi isimlerle adlandırmışlardır (Carakostas ve ark., 2008). Ülkemiz dede yetiştiriciliği yapılan şeker otu Çin, Tayvan, Meksika, Rusya, Kanada, Malezya, Endonezya, Tanzanya, Kore, ABD, Avustralya, Japonya, Kore ve Brezilya ülkelerinde kültürü yapılarak kullanılmaktadır (Ramesh ve ark., 2006). Bu kadar değerli bir şeker ürünü olan stevia ABD ülkesinde doğal tatlandırıcı olarak yüze yakın gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Dünya genelinde yoğun bir şekilde yetiştirilen ve tüketilen şeker bitkisi ülkemizde ithalat yoluyla elde edilmektedir. Bu bitkinin ülke coğrafyasında tarımının yaygınlaştırılması sayesinde çiftçilere yeni alternatif geçim kaynağı sağlaması, şeker otu sektörünün gelişimine katkı sağlaması, ithalat yerine ihracat potansiyelinin artırılarak ülke ekonomisine büyük katkı sağlaması gibi önemli etkilerinden dolayı bilgilendirilmesi ve gelecek araştırmalara ışık tutması amacıyla bilgi verilmeye çalışılmıştır.

1.1. Salep bitkisinin genel, iklim ve toprak özelliği

Şeker otu Asteraceae familyasına ait Güney Amerika'nın kuzey bölgelerinde doğal olarak yaşayan çok yıllık çalılık bir bitkisidir (Geuns, 2003). Stevia bitkisi 1 metreye kadar uzayabilen, geniş kök sistemine sahiptir. Gövdesi ince uzun tepeye doğru sarmal kırılğan bir yapıda olup, 3-4 yapraklı, karşılıklı, küçük elips şeklinde, kenarları ince dişli oval, yüzeyi hafif tüylü ve sapsızdır. Çiçekleri çok sayıda demet halinde beyaz renkli, çok fazla eşit uzunlukta tüyümsü tikenlere sahip akenleri olan tüylü otsu bir bitkidir (Shaffert & Chebotar 1994). Çiçekler dalların uçlarından çıkmaktadır. Çiçekler 2-6 çiçekçikten oluşan küçük salkım şeklinde iki eşyildir. Beş adet küçük anter, stigma ortasından iki loblu anterlerle çevrilmiştir. Yabancı dölllenme görülmektedir (Chalapathi ve ark., 1997). Tohumlar 3 mm uzunluğunda aken tipinde olup, her bir aken ortalama 20 tüye sahiptir. Tohumların 1000 tane ağırlığı 0,3-1 gramdır. Tohumlar viollerde geliştirildikten sonra arazi şartlarına şaşırtılmaktadır. Bu süre ortalama 45-60 gün sürmektedir. 1 hektar tohumdan ortalama 200 hektar yaprak üretilmektedir (Şekil 1), (Lester, 1999).



Şekil 1. Şeker otunun botanik özellikleri

Şeker otu yarı kurak deniz seviyesinde 500-3500 m yüksek alanlarda çayır, bataklık ve dağ yamaçlarında yayılış göstermektedir. Sıcaklık isteği bakımından ortalama yıllık sıcaklığın 31°C, yüksek ışık yoğunluğu olan, yağışın 1400 mm olduğu alanlarda gelişim göstermektedir. Soğuğa karşı oldukça hassastırlar. Toprak yapısı bakımından yeterli nem ve drenaja sahip,

hafif bünyeli alüviyal ya da kırmızı topraklarda iyi bir gelişim göstermektedirler. pH değeri bakımından 5-7,5 değerindeki toprakları tercih ederler. Genellikle tropik ve subtropik topraklarda daha iyi gelişim göstermektedirler. Karasal iklime sahip bölgelerde yetiştiriciliği önerilmemektedir. Genellikle uzun gün bitkisi olduğu için uzun bahar ve yaz günlerinde yaprak oluşumu daha iyi olmaktadır. Toprağa ilk şaşıma yapıldığı dönemlerde sıcaklığın ortalama 18 °C olması istenmektedir (Kinghorn, 2002; Singh & Rao, 2005).

1.2. Şeker otu bitkisinin kimyasal özelliği

Şeker otu bitkisi yaprakları içerik olarak çok az miktarda yağ (1,9-5,6 g /100g) ve yüksek oranda protein içermektedir. Esansiyel amino asitler, fosfor (11,4 mg/100g), potasyum (1800 mg/100g), kalsiyum (464,4 mg/100g), demir (55,3 mg/100g), sodyum (190 mg/100g) doymamış yağ asitlerince (linoleik ve linolenik) oldukça da zengindir (Abou-Arab ve ark., 2010). Stevia yaprak ve köklerinde gıda takviyesi olarak kullanılabilir fruktooligosakkaritler mevcuttur (De Oliveira ve ark., 2011). Yaprakları içeriğinde diterpenler, glikozitler, flavonoidler, alkaloidler, suda çözünebilir klorofiller, kafeik, klorojenik maddeler, oligosakkaritler, serbest şekerler, amino asitler, lipitler, esansiyel yağlar ve iz elementler içermektedir (Vidyanagar, 2006). Şeker otu yaprakları kurutulup öğütüldükten sonra elde edilen toz hali toz şeker otu olarak kullanılmaktadır. Stevia yaprakları sakarozdan daha etkili olan steviosit, rebaudiosit A, B, C, D, E ve dulcosit-A glikozitleri içermektedir. Yapraklarda bunlara ilaveten askorbik asit, β-karoten, krom, kobalt, magnezyum, demir, potasyum, fosfor, riboflavin, tiamin, çinko, stigmasterol, β-sitosterol, kampesterol ve çeşitli flavonoidler içeriği bulunmaktadır. Bu bitkiye ait antioksidan özelliğini ön plana çıkaran polifenolik bileşikler bulunmaktadır (Sativa ve ark., 2004; Prakash ve ark., 2011; Marcinek & Krejpcio, 2015).

2. SALEBİN KULLANIM ALANLARI

Doğal tatlandırıcı olarak kullanılan şeker otu bitkisi düşük kalorisi sayesinde diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gıda sektöründe pek çok ürün içerisine (Meşrubat, şekerleme ve dondurmalarda, şekerli sakızlar, meyveli yoğurtlar gibi) katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca diş sağlığını korumak ve diş temizliğinde macun ve gargara olarak değerlendirilmektedir. İçeriğinde bulunan antioksidan özelliği bağışıklık sistemini güçlendirme ve hastalıklara karşı vücut direncini artırmak için genellikle gıda takviyesi olarak değerlendirilmektedir (Tosun, 2013). Şeker otundan elde edilen ekstralar diyabet hastalığının yanı sıra obezite hastalarının şekerle ilgili kilo almalarını önleyerek zayıflamasını kolaylaştırmada kullanılmaktadır. Şeker otunun sürekli kullanılması kan şekerini düzenleme, kolesterol seviyesini düşürme, hücrelerin canlılığını sağlama, kan damarlarının güçlendirilmesi, yaralanmalarda hızlı bir şekilde kanın pıhtılaşmasını sağlama, tansiyona bağlı kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır (Barriocanal ve ark., 2008). Genel olarak antiosidan, antidiyabetik, antihiperglisemik, insülinotropik, glukagonostatik, antihipertansif, diüretik, antikarsinojenik, antiviral, antimikrobial, antiinflamatuvar, gibi çok geniş alanlarda kullanımı bulunmaktadır (Shivanna ve ark., 2013)

3. SONUÇ

Doğanın insanlara sunmuş olduğu bir takım yararlı şeyleri gün yüzüne çıkarmak veya çok az kişi tarafında bilinen bitkileri araştırmak insanlığın varoluşunun asıl gayelerinden bir tanesini oluşturmaktadır. Bu önemli bitkilerden bir tanesi olan stevia besleyici olmayan yüksek

yoğunluğa sahip, kalorisiz, toksit özelliği göstermeyen, kaynama esnasında esmerleşme gibi bir durum oluşturmadığından dolayı endüstriyel açıdan da oldukça önemli bir yere sahip dünyada geleceğin tatlandırıcısı olarak kabul görmüş önemli bitkilerden bir tanesidir. İçeriğinde bulunan en önemli bileşik olan steviosit maddesi günümüzün kötü hastalıklarından bir tanesi olan diyabete karşı en etkili olan ve normal şekerin aksine diyabet oluşumunu engelleyen, diyabetle dost önemli bir bileşik maddeyi oluşturmaktadır. Dünya genelinde sentetik ilaçların oluşturduğu tahribatı en aza indirebilecek modern tıbbın yardımcısı alternatif tıp tedavileri olarak bilinen yöntemleri destekleyen önemli bitkilerden bir tanesidir. Bir diğer husus diyabet hastaların kullanabileceği gibi sağlıklı insanların da ileride normal şekere bağlı olarak oluşabilecek bir takım sağlık sorunlarına karşı insanların doğal ürünlere olan ilgisini artırmakla beraber piyasada kullanılan katkı maddelerinin azaltılması ve bu tarz ürünlerin kullanımının yaygınlaştırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla yapılan derlemede bitkinin önemi genel özellikleri ve kullanım alanları hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır. Ayrıca ülkemizde bölgesel bazlı kısmı çalışmalar yürütülmesinden dolayı bu bitki ile ilgili daha geniş kapsamlı ve genele yayılabilecek çalışmalara kaynak olabileceği kanatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abou-Arab, A. E., Abou-Arab, A. A., & Abu-Salem, M. F. (2010). Physico-chemical assessment of natural sweeteners steviosides produced from *Stevia rebaudiana* Bertoni plant. *African Journal of Food Science*, 4(5), 269-281.
- Baydar, H. (2013). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi (Genişletilmiş 4. Baskı) Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın No: 51.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansi, S., Yılmaz, G., Kızıl, O. A. S., & Telci, İ. (2010). Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin artırılması olanakları. *TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi*, 11, 15.
- Carakostas, M. C., Curry, L. L., Boileau, A. C., & Brusick, D. J. (2008). Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), S1-S10.
- Chalapathi, M. V., Shivaraj, B., & Ramakrishana, V. R. (1997). Nutrient uptake and yield of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) as influenced by methods of planting and fertilizer levels. *CROP RESEARCH-HISAR*, 14, 205-208.
- De Oliveira, A. J. B., Gonçalves, R. A. C., Chierrito, T. P. C., Dos Santos, M. M., de Souza, L. M., Gorin, P. A. J., ... & Iacomini, M. (2011). Structure and degree of polymerisation of fructooligosaccharides present in roots and leaves of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. *Food Chemistry*, 129(2), 305-311.
- Geuns, J. M. (2003). Stevioside. *Phytochemistry*, 64(5), 913-921.
- İnanç, A. L., & ÇINAR, İ. (2009). Alternatif doğal tatlandırıcı: Stevya. *Gıda*, 34(6), 411-420.
- Lubbe, A., & Verpoorte, R. (2011). Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial crops and products*, 34(1), 785-801.
- Kinghorn, A. (2002). The Genus *Stevia* [Medicinal and Aromatic Plants].
- Lester, T. (1999). *Stevia rebaudiana* sweet leaf. *The Australian New Crops Newsletter*, 11(1).
- Marcinek, K., & Krejpcio, Z. (2015). *Stevia rebaudiana* bertoni-chemical composition and functional properties. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 14(2), 145-152.

- Prakash Chaturvedula, V. S., Upreti, M., & Prakash, I. (2011). Diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Molecules*, 16(5), 3552-3562.
- Ramesh, K., Singh, V., & Megeji, N. W. (2006). Cultivation of stevia [*Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni]: A comprehensive review. *Advances in Agronomy*, 89, 137-177.
- Savita, S. M., Sheela, K., Sunanda, S., Shankar, A. G., & Ramakrishna, P. (2004). *Stevia rebaudiana*—A functional component for food industry. *Journal of Human Ecology*, 15(4), 261-264.
- Shaffert, E. E., & Chebotar, A. A. (1994). Structure, topography and ontogeny of *Stevia rebaudiana*. *Bot Zhurnal*, 79, 38-48.
- Singh, S. D., & Rao, G. P. (2005). *Stevia*: The herbal sugar of 21st century. *Sugar tech*, 7(1), 17-24.
- Vidyanagar, V. (2006). Preliminary studies on *Stevia rebaudiana* leaves: proximal composition, mineral analysis and phytochemical screening. *J. Med. Sci*, 6(3), 321-326.

Failure Analysis of Vehicular Camshaft Component with Variable Materials Subjected to Multi-translated Non-proportional Loading Conditions in its Duty Cycle

Michael Okon Bassey¹, Aniekan Essienubong Ikpe^{2*} and Victor Okon David³

¹Department of Mechatronics Engineering, Akwa Ibom State Polytechnic, Ikot Osurua, PMB 1200, Nigeria.

^{2,3}Department of Mechanical Engineering, Akwa Ibom State Polytechnic, Ikot Osurua, PMB 1200, Nigeria.

Orcid IDs: ¹0000-0001-5433-7889, ^{2*}0000-0001-9069-9676, ³0000-0001-7545-4267

Abstract

In this study, it was essential to analyze a vehicle camshaft, considering the in-service failure it undergoes due to multi-translated non-proportional loading conditions. The auto camshaft component was modelled and simulated using SOLIDWORKS software, 2020 version. Three materials were considered in the modelling and simulation process viz AISI 1020 Steel (Cold Rolled), AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) and Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS), and the results indicated maximum Von-mises stresses of 576, 268 and 176.3 MPa as well as yield strength values of 356, 463 and 744.6 MPa. Maximum static displacement of 0.07924, 0.03725 and 0.003495 mm were obtained for AISI 1020 Steel (Cold Rolled), AISI 4130 Steel (Annealed at 865°C) and Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS). In the same vein, maximum static strain obtained from the same set of materials were 0.0005628, 0.00005238 and 0.00005387 respectively. From the aforementioned results, AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had not satisfy the failure distortion-energy theory, and may not be feasible for camshaft application in actual scenario because the Von-mises stress obtained had exceeded the material yield strength due to multiple translated non-proportional loading conditions which outweighed the load bearing capacity of the material. However, AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) despite the weight constrain (but still less heavier than AISI 1020 Steel Cold Rolled), was observed to produce optimum Von-mises stress, strain and displacement which indicated that it still had relevance in auto camshaft applications. Of all the materials examined in this study, it is evidently clear that Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS), the material with highest yield strength, also had the lowest Von-mises stress, static displacement and strain as well as the lowest density which makes it a better material for camshaft applications. For maintenance cost savings and improved fuel economy, lightweight materials are highly recommended. These factors could ultimately improve the overall vehicle performance and fuel efficiency.

Keywords: Failure, Vehicle, Camshaft, Materials, Lightweight, Loading conditions.

1. Introduction

An Internal Combustion (IC) engine's camshaft is a revolving cylindrical shaft that controls how much gasified fuel is injected with the system. The camshaft is sometimes described as the engine's brain or heart as it controls how close to the piston the valve is open, as well as for how long and how far. Controlling the fuel valve and the poppet valve in the engine is the camshaft's primary job. The camshaft and its parts regulate the opening and closing of two valves. (Teja et al., 2016; Dahuri et al., 2018).

Controlling the fuel valve and the poppet valve in the engine is the camshaft's primary job. The camshaft and its parts regulate the opening and closing of two valves. The Spindle, cam, and journal make up the bulk of camshafts, which are an essential component of the valve drive group in the engine valve train. It is worthy to note that most traditional camshafts are typically made using a one-piece casting or forging method. This is because most of the parts' materials are identical and it is challenging to meet some performance criteria of various parts which include high weight and poor manufacturing precision (Ma et al., 2022).

In this research study, the failure analysis of an auto camshaft component with variable materials under static loading condition was explored in order to aid safe service condition for automobile users. For instance, the camshaft's static analysis study is important for enhancing the stability and effectiveness of the car's braking system. It could also be observed that in IC the inlet and exit valves are opened and closed by the camshaft, which also controls the valve overlap that happens at top dead centre (TDC) of the exhaust stroke. In the same vein, many journals that run on bearings in an engine make up the camshaft. While the camshaft revolves, lobes known as cams press against the valves to open them; the valves' springs close the valves after the camshaft has finished rotating (Nipane and Patil 2015; Scherzer et al., 2018).

When the camshaft drive breaks down, the valve and piston crowns collide and suffer severe internal damage (failure during service condition). In piston-driven internal combustion engines (ICE), camshafts are frequently utilized effectively. Moreover, some older engine models may have some gears cut into the camshafts that power the distributor and oil pump. On contemporary engines, the end of the camshaft is mounted with a position sensor that transmits data to the ECU (Engine Control Unit) for timing the fuel injection pulses and ignition. Variable Valve Timing (VVT) is an alternative name for this technology (Barua et al., 2018).

Now concerning the failure scenario, fatigue failure of the camshaft's associated parts typically manifests as strain concentration within geometric features such as cavities, cracks, cuts, and edges. Resilience and high-cycle fatigue behavior, as well. Similarly, contact fatigue, insufficient lubrication, and cam wear are a few of the frequent events that cause camshaft failure to occur. In order to determine the circumstances leading to failure due to exhaustion, it is crucial to analyze the phenomena of weariness. Thus, it will be expedient in investigating and predicting breakdowns and extending the camshaft's operational life which is also an important goal for the many experts involved in the research and development of the component.

On the other hand, several researchers, have conducted studies on the camshaft failure in different scenarios. Using FEM and fractography analysis, Dwivedi et al. (2018) studied the reason of diesel engine camshaft failure and discovered that inappropriate camshaft braking and phosphatizing resulted in intergranular fracture and hydrogen-induced embrittlement of grain boundaries. It was observed that high-speed camshaft rotation causes the system to vibrate. Because the plunger makes contact with the cam, camshafts are vulnerable to different contact fatigue stresses. These variations lead to vibration and fatigue problems on the shaft. Thus, modal and fatigue analysis must be used on the camshafts to ensure safety and determine the member's lifetime. In this study, the camshaft model was used to perform the aforementioned analysis using a numerical finite element method.

More so, Srimath et al. (2022) also conducted a study on "Comparison Study of Aluminum Camshafts alloyed with different ratio of Silicon" observed that Aluminium Silicon alloy as a material of choice for most manufacturers of Camshaft on the basis enormous strength to weight ratio which will ultimately increase wear resistance, less density and its less thermal expansion coefficient. Aluminium Silicon cast materials (Al-SiC 9, Al-SiC 10 and Al-SiC 12) were part of the study which was modeled with Creo element software in order to determine

the material suitability while undergoing structural deformation, stress deformation and strain.

On the other hand, Ramírez et al. (2023) conducted an in-depth study on the performance of a camshaft with austempered ductile Iron will cold rolled with vanadium, and the outcome of the research study revealed that the addition of vanadium result in increased wear resistance which is a critical criterion for a selection of camshaft material employed in automobile industry.

However, Ikpe et al. (2016) reported that despite driving through a bad road condition (uneven road surfaces characterised by unnecessary speed breakers and potholes), drivers making use of roads with smooth surface finishing are still subjected to some degree of bounce and sway, which gradually contribute to the forces/loads acting on the car suspension system and its components during service condition. In this study, failure analysis of a vehicular camshaft component was carried out with variable materials under multi-translated non-proportional loading conditions. The camshaft model was modelled and simulated under static in-service loading conditions, as is the case when a car is constantly exposed to undesired forces/loads due to uneven road surfaces.

2. Materials and Methods

A given vehicle camshaft component is subjected to multi-translated non-proportional loading conditions during operation. The loading conditions which can expose the component to untimely failure if not properly addressed include the vibration cycle and bouncing effect of the car while navigating through bumpy area or rough terrain with uneven road surfaces which can cause displacement and induce stresses, strains that may result in failure of the material in its duty cycle. To address that, three materials as presented in Table 1 were selected based on high strength to weight ratio of the materials.

Table 1. Material properties for the camshaft materials

Mechanical properties	Materials		
	AISI 1020 Steel (Cold Rolled)	AISI 4130 Steel (annealed at 865°C)	Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS)
Yield strength	3.56e+08 N/m ²	4.63e+08 N/m ²	7.44634e+08 N/m ²
Tensile strength	4.2e+08 N/m ²	5.6e+08 N/m ²	8.61e+08 N/m ²
Elastic modulus	2.05e+11 N/m ²	2.05e+11 N/m ²	1.103e+11 N/m ²
Poisson's ratio	0.29	0.285	0.31
Mass density	7870 kg/m ³	7000 kg/m ³	4480 kg/m ³
Shear modulus	8e+010 N/m ²	8e+10 N/m ²	4.8e+10 N/m ²

SOLIDWORKS software, 2020 version was employed in modelling and simulating the auto camshaft component presented in Figure 1. SOLIDWORKS is a solid modelling Computer Aided Design (CAD) software as well as Computer Aided Engineering (CAE) tool that runs mainly on Microsoft windows. Modelling procedure of the vehicular camshaft commenced with 2D sketch, consisting of geometries such as arcs, points, conics, lines, splines and so on. Dimensions were added to the sketch to define the size and configuration of the geometry. Relations in the tool bar were used to define features such as parallelism, tangency, concentricity, perpendicularity among others. In the part assembly, sketches of individual parts were assembled together to form the intended solid model of the auto wheel. Views

were automatically generated from the solid model; and dimensions and tolerances were added to the drawing as required. Boundary information employed in the camshaft analysis is presented in Table 2, mesh information presented in Table 3 while mesh visualization of the camshaft component is shown in Figure 2. The camshaft model was simulated under static loading condition, considering the in-service operation while converting rotational motion to reciprocating motion in piston engines. A deformation scale of 153.304 was selected, which is a scale factor that the simulation tool employed in order to effectively scale the deformed shape of the model. The value of the scale factor depended on the highest dimension of the model and the computed deformations, of which a higher deformation scale factor enhances the visualization of certain deflections that are quite smaller compared to the original dimensions of the model.

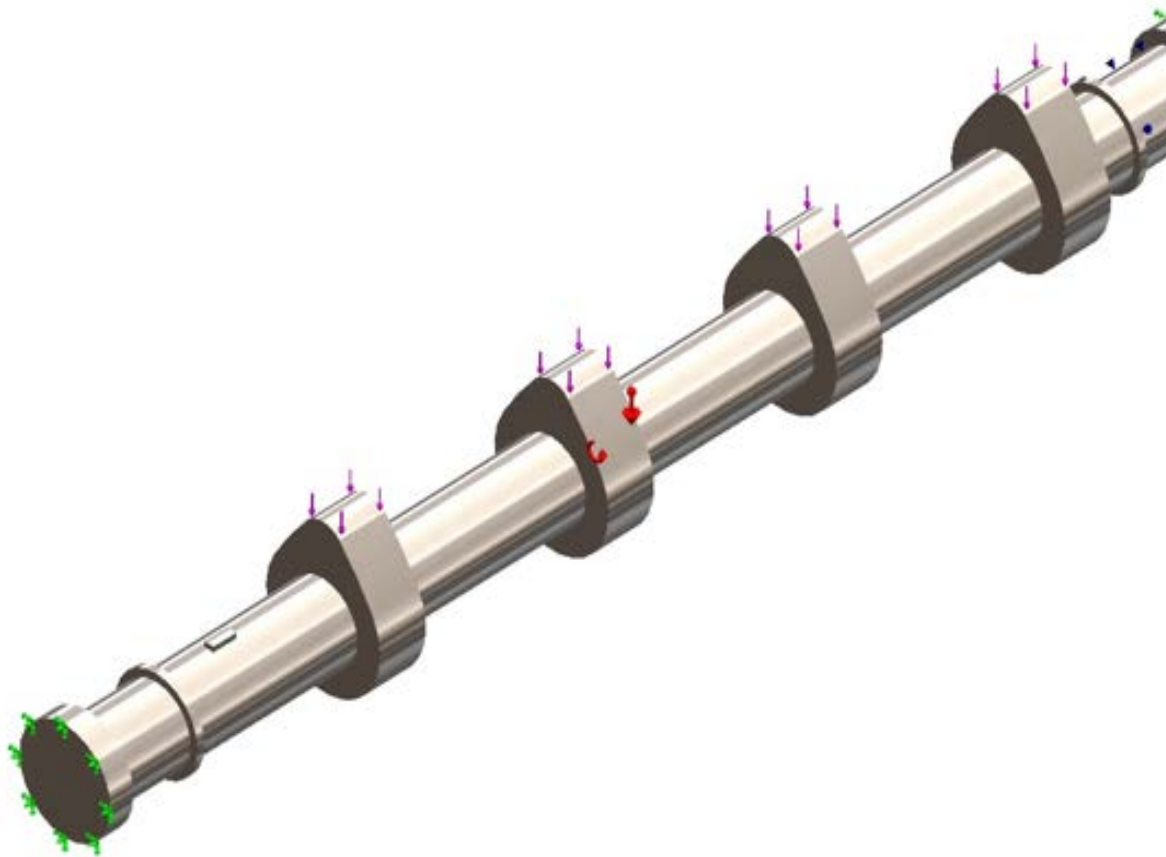
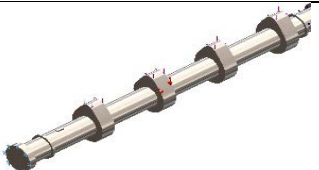
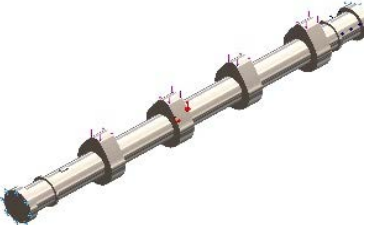
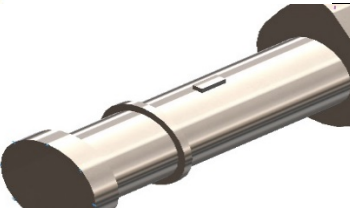
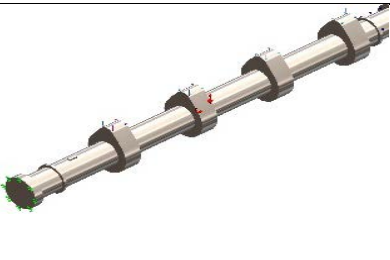
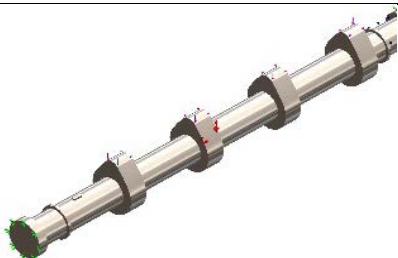



Figure 1. CAD model of a camshaft

Table 2. Boundary information of the camshaft analysis

Fixture Information				
Fixture name	Fixture Image			Fixture Details
Fixed-1				Entities: 2 face(s) Type: Fixed Geometry
Resultant Forces				
Components	X	Y	Z	Resultant
Reaction force (N)	8.20871	-12903.9	-33.5261	12903.9
Reaction Moment (N.m)	0	0	0	0
Load Information				
Load name	Load Image			Load Details
Gravity-1				Reference: Top Plane Values: 0 0 -9.81 Units: m/s ²
Centrifugal-1				Centrifugal, Ref: Face< 1 > Angular Velocity: -78.54 rad/s Angular Acceleration: 0 rad/s ²
Force-1				Entities: 4 face(s), 1 plane(s) Reference: Right Plane Type: Apply force Values: ---, -60.06, --- N
Force-2				Entities: 4 face(s), 1 plane(s) Reference: Right Plane Type: Apply force Values: ---, -2407.91, --- N
Pin/Bolt/Bearing Connector				
Model Reference	Connector Details			Strength Details
	Entities: 1 face(s) Type: Bearing			No Data

Bearing Support-1					
Connector Forces					
Type	X-Component	Y-Component	Z-Component	Resultant	
Axial Force (N)	0	0	33.526	33.526	
Shear Force (N)	-8.2097	22789	0	22789	
Bending moment (N.m)	0	0	0	0	
Reaction Forces					
Selection set	Units	Sum X	Sum Y	Sum Z	Resultant
Entire Model	N	8.20871	-12903.9	-33.5261	12903.9
Reaction Moment					
Selection set	Units	Sum X	Sum Y	Sum Z	Resultant
Entire Model	N.m	0	0	0	0

Table 3. Mesh information

Mesh type	Solid Mesh
Mesher Used:	Blended curvature-based mesh
Jacobian points	4 Points
Maximum element size	16.8827 mm
Minimum element size	3.37653 mm
Mesh Quality Plot	High
Total Nodes	4874
Total Elements	2664
Maximum Aspect Ratio	11.451
% of elements with Aspect Ratio < 3	90.5
% of elements with Aspect Ratio > 10	0.0375
% of distorted elements (Jacobian)	0
Time to complete mesh (hh:mm:ss)	00:00:04

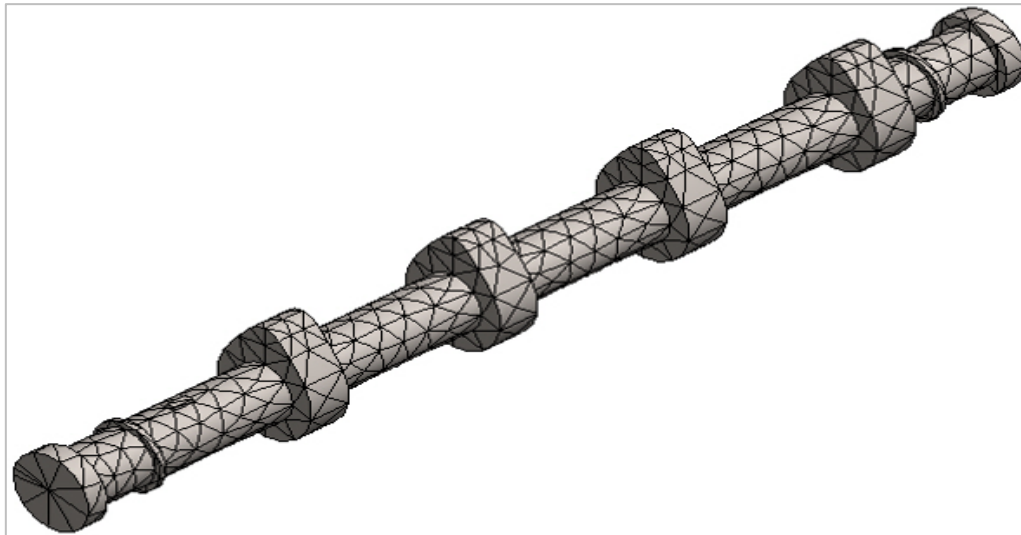


Figure 2. Mesh visualization of the camshaft component

The in-service condition of a camshaft may be characterized by external loading conditions due to vibration, temperature, fatigue etc, and these conditions give rise to all form of deformations including stresses, strains as well as displacements on the camshaft member. The external load P is balanced by the internal resisting force $\sigma * dA$ within the material and this is given by the following relationship;

$$\left| \begin{array}{l} P = \sigma * dA \\ P = \sigma * dA = \sigma * A \\ \sigma = \frac{P}{A} \end{array} \right| \quad (1)$$

Where, σ is the normal stress and A is the cross sectional area of the plane where the load acts upon. In tensor notation, the state of stress on the aforementioned plane is given by Equation 2:

$$\sigma_{ij} = \begin{vmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{yx} & \sigma_{zx} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} & \sigma_{zy} \\ \sigma_{xz} & \sigma_{yz} & \sigma_{zz} \end{vmatrix} \quad (2)$$

Where, i and j are iterated over x , y and z .

The average linear strain e is the ratio of the change in length, L , to the original length, given by Equation 3:

$$e = \frac{\delta}{L_o} = \frac{\Delta L}{L_o} = \frac{L-L_o}{L_o} \quad (3)$$

In applications where the strain is too small, it can be referred to as infinitesimal normal strain which is the change in length, L , of a line given by Equation 4:

$$d\varepsilon = \frac{dL}{L} \quad (4)$$

Integrating from the original length, L_o , to the final length, L , true strain is obtained as;

$$\varepsilon = \int \frac{dL}{L} = 1n \left(\frac{L}{L_o} \right) \quad (5)$$

Given by Equation 6, Hooke's law elastic limit plays a role in this case, as the stress induced in the material is proportional to the strain at a given loading condition;

$$\frac{\sigma}{e} = E = \text{Constant} \tag{6}$$

Where E is the modulus of elasticity also known as Young's Modulus.

In applications where the definition of strain (change in length) is referred to as the instantaneous length rather than to the original gauge length, thus, Equation 7

$$\varepsilon = \sum \frac{L_1 - L_0}{L_0} + \frac{L_2 - L_1}{L_1} + \frac{L_3 - L_2}{L_2} + \dots \tag{7}$$

Or

$$\varepsilon = \int_{L_0}^L \frac{dL}{L} = 1n \frac{L}{L_0} \tag{8}$$

Considering thermal effects on the camshaft material as a result of heat radiation during service condition of a vehicular structure, Hooks law becomes;

$$\sigma = E(\varepsilon - \alpha\Delta T) \tag{9}$$

Or the inverse,

$$\varepsilon = \frac{\sigma}{E} + \alpha\Delta T \tag{10}$$

Where, α is the coefficient of linear thermal expansion, ΔT is the change in temperature. For general non-uniaxial loads, the generalized Hook's law in Equation 9 is further expressed as;

$$\bar{\varepsilon} = \frac{E}{1-\nu} \left(\bar{\varepsilon} + \frac{\nu}{1-2\nu} \text{tr}(\bar{\varepsilon})\bar{I} - \frac{1+\nu}{1-2\nu} \alpha\Delta T\bar{I} \right) \tag{11}$$

Or

$$\bar{\varepsilon} = \frac{1-\nu}{E} \left(\bar{\varepsilon} + \frac{\nu}{1-2\nu} \text{tr}(\bar{\varepsilon})\bar{I} \right) + \alpha\Delta T\bar{I} \tag{12}$$

The relationship between true strain and conventional linear strain on the material is given by Equation 13:

$$\left[\begin{array}{l} e = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{L}{L_0} - 1 \\ e + 1 = \frac{L}{L_0} \\ \varepsilon = 1n \frac{L}{L_0} = 1n(e + 1) \end{array} \right] \tag{13}$$

Consequently, the mean stress is given by Equation 14:

$$\sigma_m = \frac{\sigma_{axis}}{3} = \frac{\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z}{3} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3}{3} \tag{14}$$

The decomposition of the stress tensor is given by Equation 15;

$$\sigma_{ij} = \sigma'_{ij} + \frac{1}{3} \delta_{ij} \sigma_{axis} \tag{15}$$

The elastic stress is linearly related to elastic strain via the Young's modulus given by Equation 16;

$$\sigma_x = E\varepsilon_x \tag{16}$$

Thus, the stress-strain relationship in the x, y and z axis of the material is given by the following relationship in Equation 17:

$$\begin{cases} \sigma_x & \varepsilon_x = \frac{\sigma_x}{E} & \varepsilon_y = -\frac{\nu\sigma_x}{E} & \varepsilon_z = -\frac{\nu\sigma_x}{E} \\ \sigma_y & \varepsilon_x = -\frac{\nu\sigma_x}{E} & \varepsilon_y = -\frac{\sigma_x}{E} & \varepsilon_z = -\frac{\nu\sigma_x}{E} \\ \sigma_z & \varepsilon_x = -\frac{\nu\sigma_x}{E} & \varepsilon_y = -\frac{\nu\sigma_x}{E} & \varepsilon_z = -\frac{\sigma_x}{E} \end{cases} \quad (17)$$

Where, σ_x , σ_y and σ_z are the stresses induced on the x, y and z axis of the material, ε_x , ε_y and ε_z denotes the strains on the x, y and z axis of the material, E is the Young's modulus and ν denotes Poisson's ratio which usually has a value close to 0.33 for most metals. By superposition of strain in the x, y and z axis, the following relationship is derived as;

$$\begin{cases} \varepsilon_x = \frac{1}{E} [\sigma_x - \nu(\sigma_y + \sigma_z)] \\ \varepsilon_y = \frac{1}{E} [\sigma_y - \nu(\sigma_z + \sigma_x)] \\ \varepsilon_z = \frac{1}{E} [\sigma_z - \nu(\sigma_x + \sigma_y)] \end{cases} \quad (18)$$

In extreme conditions where the vehicle is exposed to uneven road surfaces characterized by potholes, the camshaft may be prone to cyclic loading which induces fluctuating stresses, tensile stresses, strains etc. on the camshaft material that results in degradation of the material and possibly leads to fatigue. For a given material subjected to tensile stress along the x plane of the camshaft for example, the elastic strain energy may be mathematically expressed in Equation 19;

$$dU = \frac{1}{2} P du = \frac{1}{2} (\sigma_x A) (\varepsilon_x dx) = \frac{1}{2} (\sigma_x \varepsilon_x) (A dx) \quad (19)$$

The strain energy per unit volume also known as strain energy density U_o is given by Equation 21;

$$U_o = \frac{1}{2} \sigma_x \varepsilon_x = \frac{1}{2} \frac{\sigma_x^2}{E} = \frac{1}{2} \varepsilon_x^2 E \quad (20)$$

In other words, the strain energy density per unit area of a given material subjected to pure shear is given by Equation 21:

$$U_o = \frac{1}{2} \tau_{xy} \gamma_{xy} = \frac{1}{2} \frac{\tau_{xy}^2}{G} = \frac{1}{2} \tau_{xy}^2 G \quad (22)$$

Von Mises (1913) proposed that yielding is likely to occur when the second invariant of stress deviator J_2 exceeds some critical value. Therefore, $J_2 = K^2$.

$$J_2 = \frac{1}{6} [(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2] \quad (23)$$

To evaluate the constant K and relate it to yielding of the material subjected to tensile loading in its service condition, then, at yielding in uniaxial tension, $\sigma_1 = \sigma_0$, $\sigma_2 = \sigma_3 = 0$.

$$\sigma_0^2 + \sigma_0^2 = 6K^2 \quad (24a)$$

$$\sigma_0 = \sqrt{3K} \quad (24b)$$

Substituting equation 24a into equation 24b gives the Von Mises yield criterion in Equation 25;

$$\sigma_2 = \frac{1}{\sqrt{2}} [(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2]^{1/2} \quad (25)$$

3. Results and Discussions

The maximum distortion criterion also referred to as Von-mises failure criterion states that a ductile material under constant loading begins to undergo yielding when the second invariant of deviatoric stress attains a critical stress value. This is an aspect of plasticity theory that applies mainly to ductile materials like metals. In this case, the response capacity or behaviour of the material to external loading conditions before yielding, is assumed to be viscoelastic, linear elastic or nonlinear elastic respectively (Ikpe and Owunna, 2017; Bai et al., 2022). In this study, Von-mises failure criterion was formulated based on Von-mises stress theory or equivalent tensile stress having observed that a given camshaft material under complex loading begins to yield when Von-mises stress of the said material reach its yield strength value (Ikpe and Owunna, 2019). In other words, the camshaft material is considered to be in a state of failure if the Von-mises stress exceeds the material yield strength and vice versa. The Von-mises stress failure criterion satisfies the property where two stress conditions having equal distortion energy has an equal Von-mises stress. The Von-mises stress profiles obtained from camshaft model that was statically analysed with three different materials are shown in Figure 3a-d. As stated earlier, these materials were AISI 1020 Steel (Cold Rolled), AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) and Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS). The Von-mises stress profiles contain color bands of royal blue, sky blue, lemon, yellow and red colors, each representing minimum and maximum Von-mises stress, safe values or critical values to which the camshaft material might fail depending on whether the said Von-mises stress values have exceeded the camshaft material yield strength or not, of which the material yield strength is also indicated on the Von-mises stress profiles. Therefore, royal blue color represented minimum Von-mises stress while red color represented maximum Von-mises stress. From the static analysis shown on the Von-mises stress profile, AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had maximum Von-mises stress of 576 MPa with yield of 356 MPa, AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) had maximum Von-mises stress of 268 MPa with yield strength of 463 MPa while Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) had Von-mises stress of 176.3 MPa with yield strength of 744.6 MPa. From these results, it is obvious that the material with the highest yield strength which happened to be Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) had the least Von-mises stress value. This was followed by AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) which had a lower yield strength value and higher Von-mises stress value to Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS). However, AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had the lowest yield strength value and highest Von-mises stress value among all the camshaft materials statically analyzed in this study. Considering the Von-mises yield criterion stated earlier, the Von-mises stress value of AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had exceeded the material yield strength, implying that the camshaft material had already yielded, and would fail in real life scenario if subjected to the loading conditions applied in this study. However, the yield strength of AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) was observed to be moderate, and below its Von-mises stress value. This indicated no sign of failure, implying that the material is safer than AISI 1020 Steel (Cold Rolled) if utilized as camshaft material, and can operate under the conditions of this study without undue failure. Finally for Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS), this material was observed to possess a yield strength almost two times higher than AISI 1020 Steel (Cold Rolled) and Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS), with Von-mises stress value almost two times lower than these materials. Making it the material of choice for camshaft application. The aforementioned discussion is graphically illustrated in Figure 4, which demonstrated that Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) is a better material than the other two materials, while AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) is a better material than AISI 1020 Steel (Cold Rolled) due to their high yield strength and low Von-mises stress values which implies durability and longevity during service condition of the camshaft component. Considering the conditions of this analysis, Figure 5 further buttressed that AISI 1020 Steel (Cold Rolled) may not have enough strength to perform as expected in real life event unlike the other two

materials particularly Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) which still had over 568 MPa load withstanding capacity left before failure.

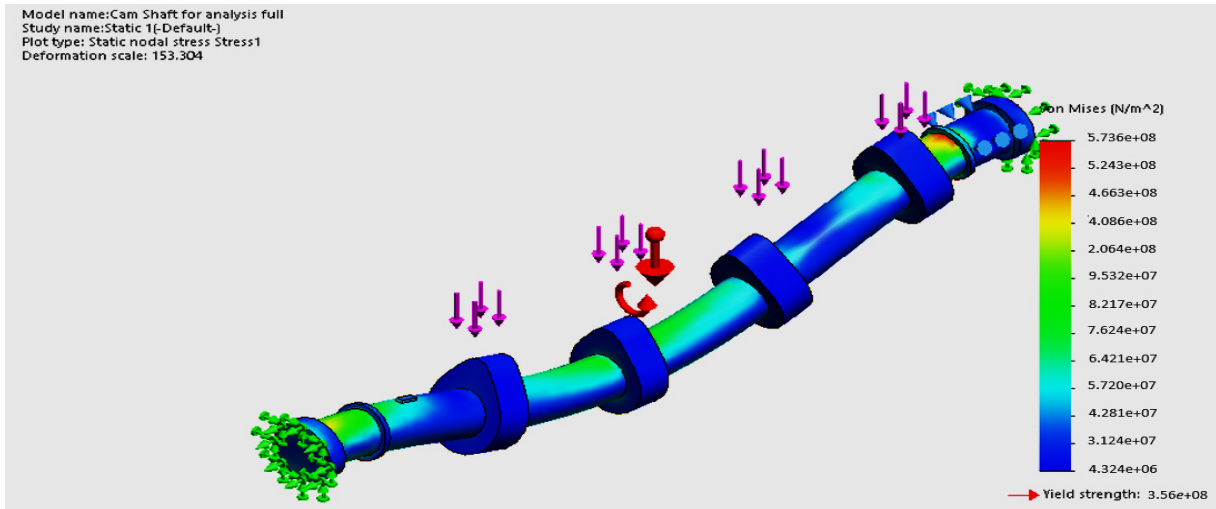


Figure 3. (a) Static nodal stress analysis for AISI 1020 Steel (Cold Rolled)

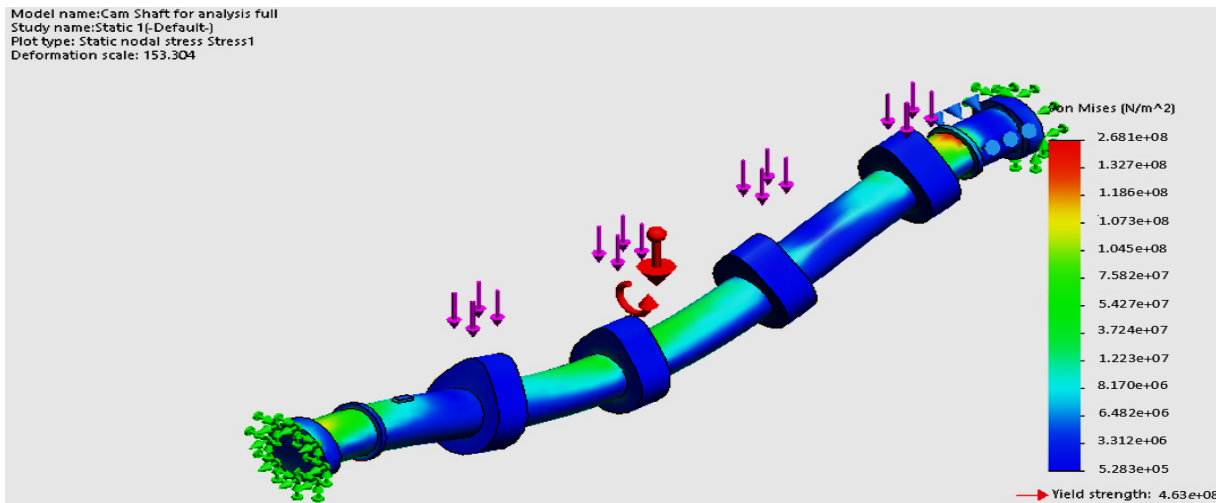


Figure 3. (b) Static nodal stress analysis for AISI 4130 Steel (annealed at 865°C)

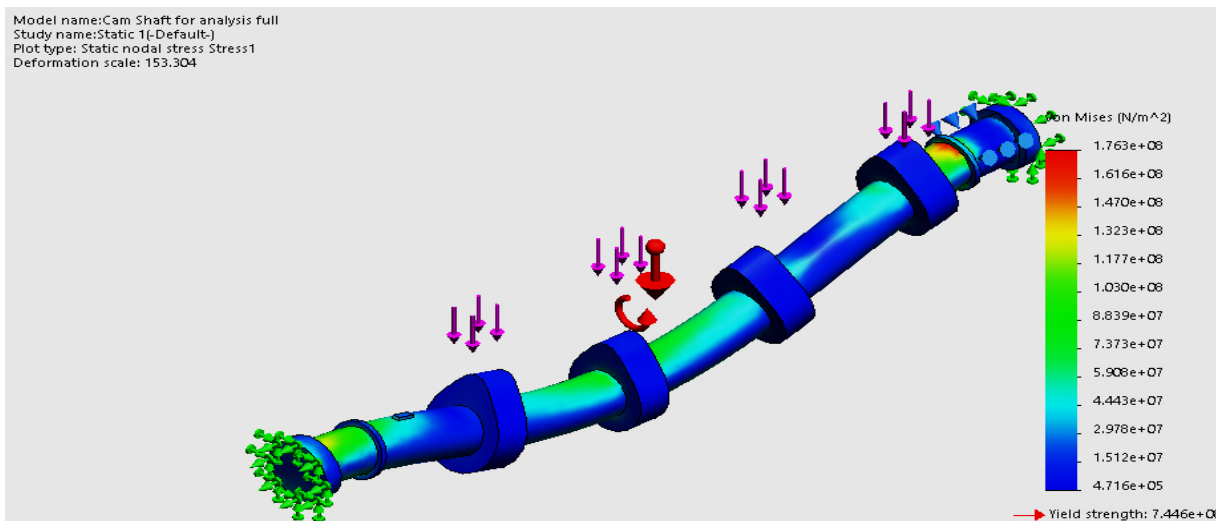


Figure 3. (c) Static nodal stress analysis for Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS)

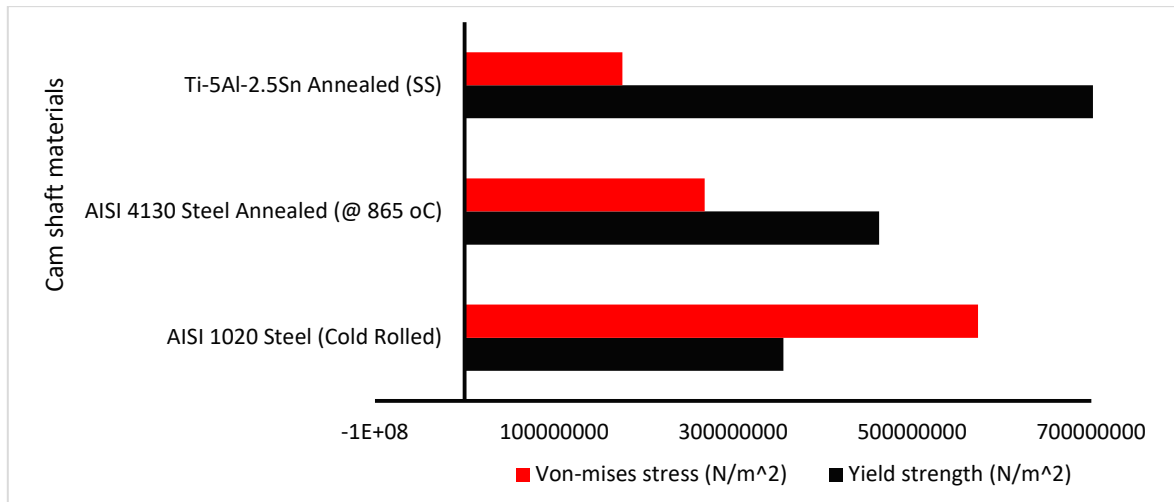


Figure 4. Plot of Von-mises stress values and yield strength for the camshaft materials

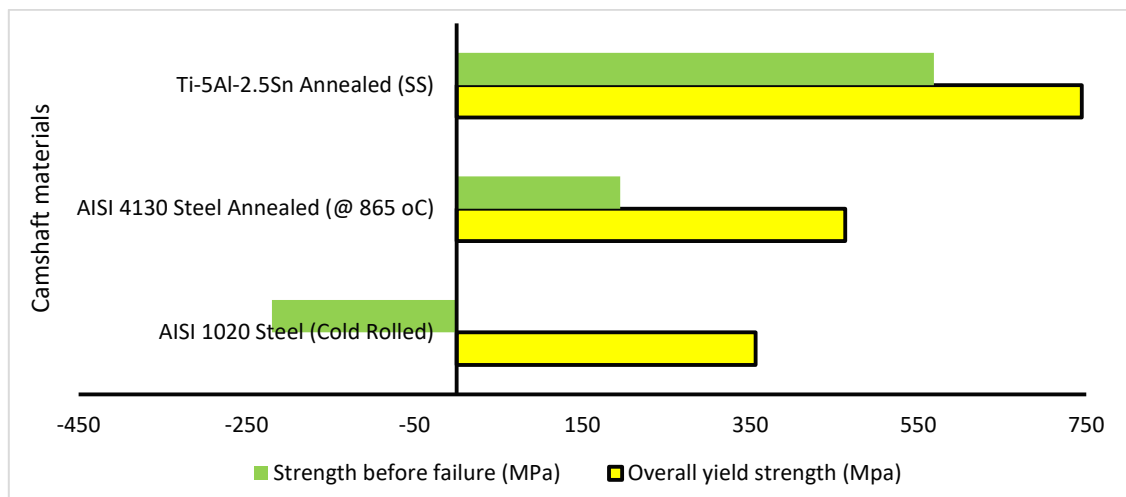


Figure 5. Plot of overall yield strength and the strength before failure

Displacement is a vector quantity that refers to the extent at which a body deviates from its original place or length. It is also the overall change in position of an object due to external forces or loads acting on them, which in this case is the multi-translated non-proportional loading condition acting statically on the camshaft component (Stearns et al., 2006; Vahidi et al., 2012). The change in position or deviation from the original length or position of a vehicle camshaft is a property that relates to the displacement or disorientation of the component while converting rotational motion to reciprocating motion in piston engines (Ikpe et al., 2021). However, this may also ensue as a result of multi-translated non-proportional loading conditions caused by the vibration cycle and bouncing effect of the car while navigating through a bumpy area or rough terrain with uneven road surfaces. These occurrences incites multiple forces/loading effects on the suspension system which are translated to other vehicular members such as the camshaft, thereby, causing displacements as well as disorientations in the duty cycle of the component. The said displacement may also occur due to deformation arising from resultant stress or strain of the structural member, causing it to disorientate or deviate from the actual position or direction it is supposed to follow. From the static displacement profile in Figures 6a-c, AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had the highest maximum static displacement of 0.07924 mm, followed by AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) which had a maximum static displacement of 0.03725 mm. However, maximum static displacement value recorded for Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) was the lowest (0.003495 mm)

among all the materials analyzed as potential camshaft materials in this study. As discussed earlier in the case of Von-mises stress profile, this implies that Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) has a higher load absorbing capacity and maneuverability than the other material, thus, making it a potential material for camshaft applications. This claim was further buttressed in Figure 7, that AISI 1020 Steel (Cold Rolled) based camshaft may not adequately overcome its in-service loading conditions as AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) material and more importantly Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) material would.

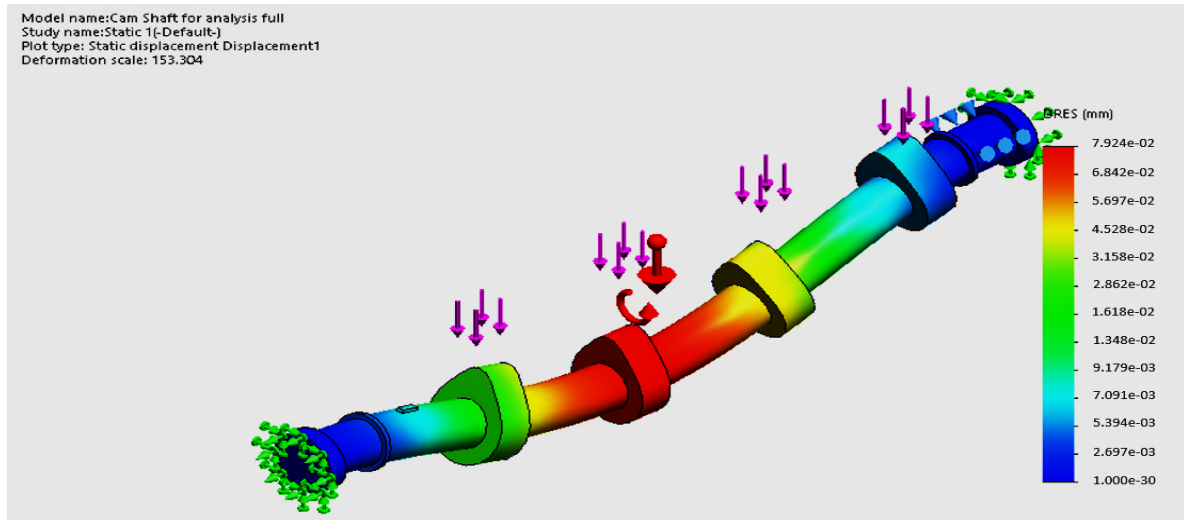


Figure 6. (a) Static displacement analysis for AISI 1020 Steel, (Cold Rolled)

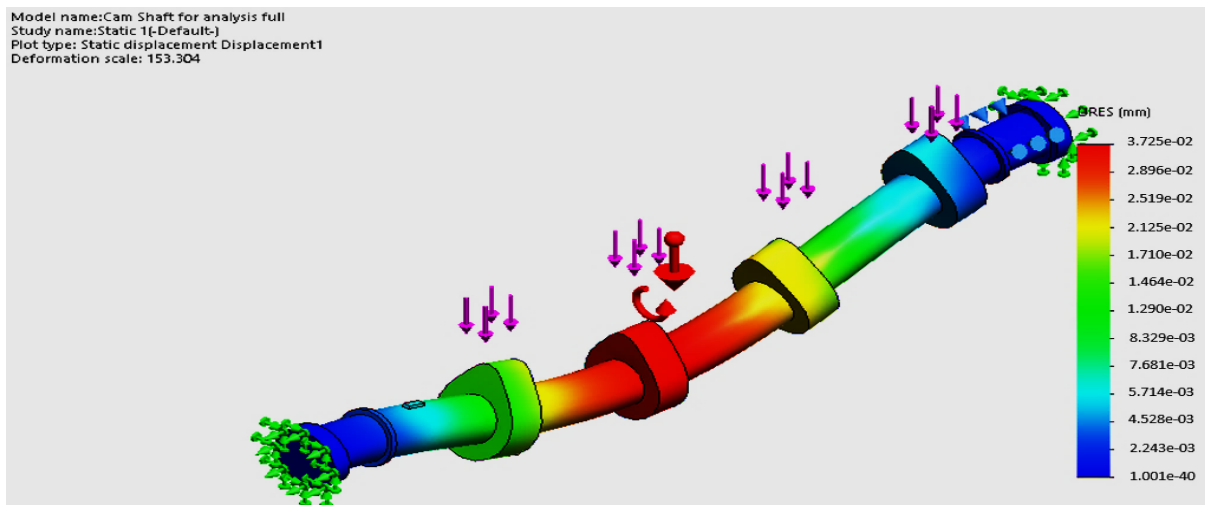


Figure 6. (b) Static displacement analysis for AISI 4130 Steel (annealed at 865°C)

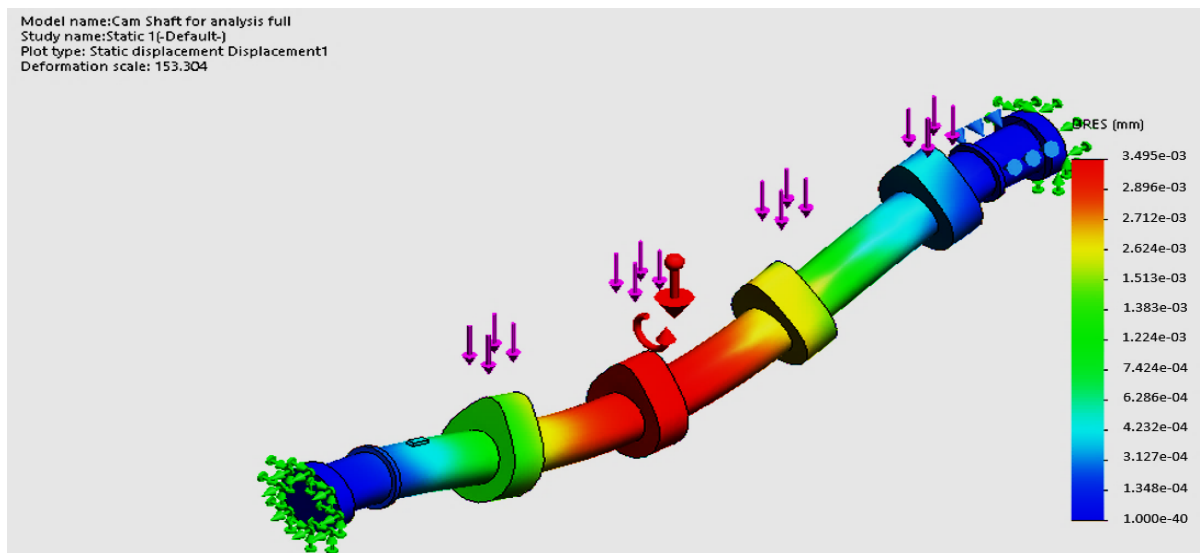


Figure 6. (c) Static displacement analysis for Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS)

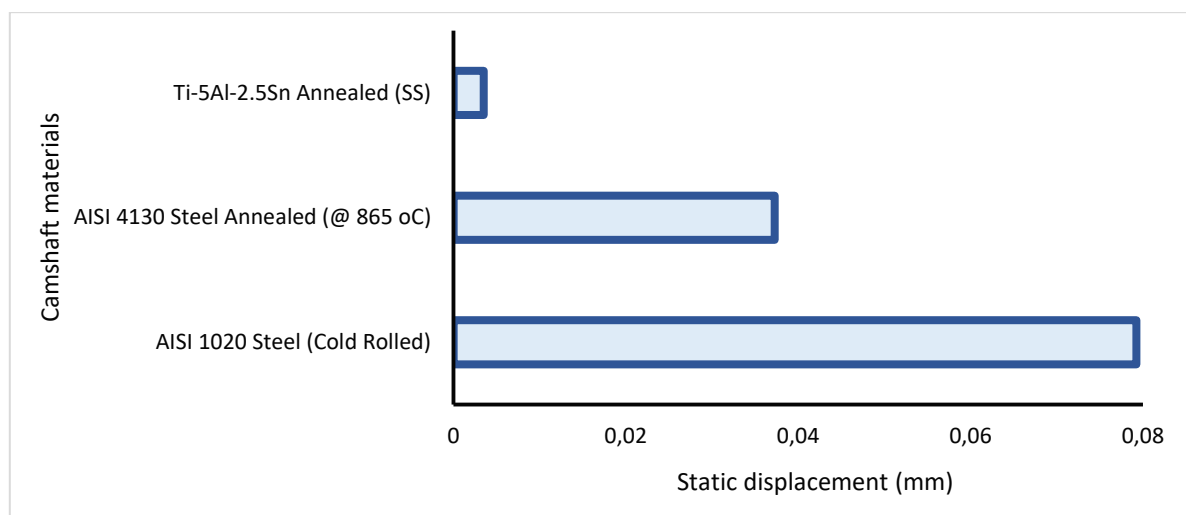


Figure 7. Plot of static displacement with different camshaft materials

Static strain is the ratio at which a solid body changes or deforms in response to applied load or force to its original length, shape or geometry. Therefore, a certain part of a structure is prone to failure if subjected an arbitrary state of strain when the normal strain value attains a critical stage or a structural member is prone to failure when the total energy per unit volume exceeds the strain energy at the elastic limit under simple tension. From maximum distortion energy theory also known as octahedral shear stress theory, the total strain energy is classified into volumetric (hydrostatic) and shape (distortion or shear) strain energy. Static or dynamic loads may take the form of compression or stretching which incite stresses within the molecular bonding of a material, causing atomic bonding within the molecular structure of the material to weaken and detach from one another, a phenomenon referred to as strain elongation (Boreasi et al., 1993; Ikpe et al., 2019). In structural members such as the camshaft which is a load bearing member, strain elongation can also occur on the camshaft material over a prolonged service condition while converting rotational motion to reciprocating motion in piston engines. This may also ensue as a result of high-temperature-high-pressure thermal expansion which can be collated as equivalent strain divided by the change in temperature of the of the camshaft mechanism in motion. This can cause increase in strain along the bonded areas within the atoms in the metal lattice as the camshaft temperature increases during

service condition of an operating vehicle. Figure 8a-c shows the maximum static strain derived from three camshaft materials employed in this study. From the static strain profile, AISI 1020 Steel (Cold Rolled) had maximum static strain of 0.0005628, AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) had maximum static strain of 0.00005238 while Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) had a maximum static strain of 0.00005387. The results obviously indicated that the material with the highest static strain value which happened to be AISI 1020 Steel (Cold Rolled) may not be suitable in real life event, as the atomic bonding and molecular structure within the material lattice is already disoriented due to the multi-translated non-proportional loading conditions which is beyond the material load bearing capacity. The other material considered in this case was AISI 4130 steel (annealed at 865°C), of which its strain value is lesser and moderate for camshaft application, indicating that the material still possess a high load bearing capacity (beyond that of AISI 1020 Steel-Cold Rolled) to sustain the camshaft material subjected to the loading conditions specified in this study. However, the third material (Ti-5Al-2.5Sn Annealed SS) employed in this study had the least value of static strain value, indicating that it possessed the highest load bearing capacity among all the materials employed this study. This showed similar trend like the case of maximum Von-mises stress values as discussed earlier. As graphically illustrated in Figure 9, this further buttress that AISI 4130 steel (annealed at 865°C) material and more importantly Ti-5Al-2.5Sn Annealed SS material has the capacities to sustain a camshaft component through its service life due to the high yield strength of the material which serves as its major advantage over the other materials.

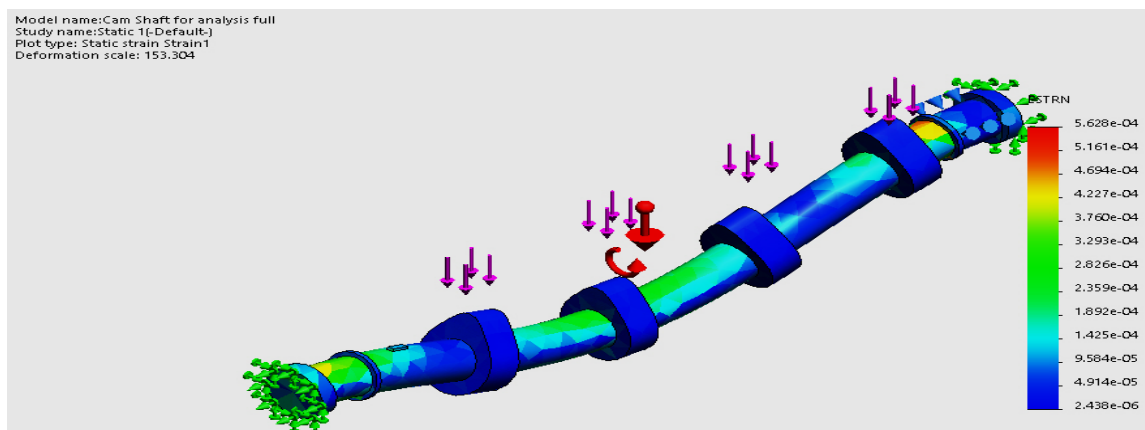


Figure 8. (a) Static equivalent strain analysis for AISI 1020 Steel (Cold Rolled)

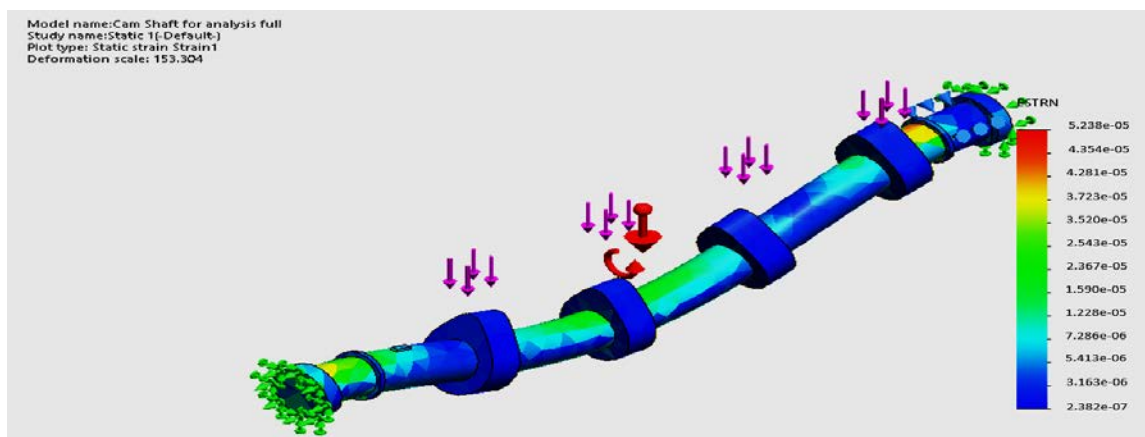


Figure 8. (b) Static equivalent strain analysis for AISI 4130 Steel (annealed at 865°C)

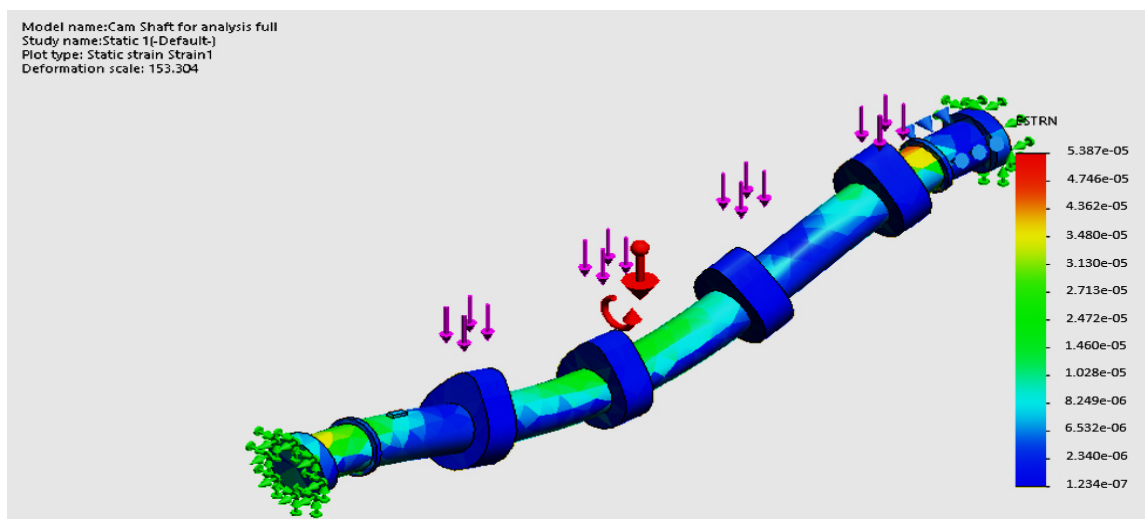


Figure 8. (c) Static equivalent strain analysis for Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS)

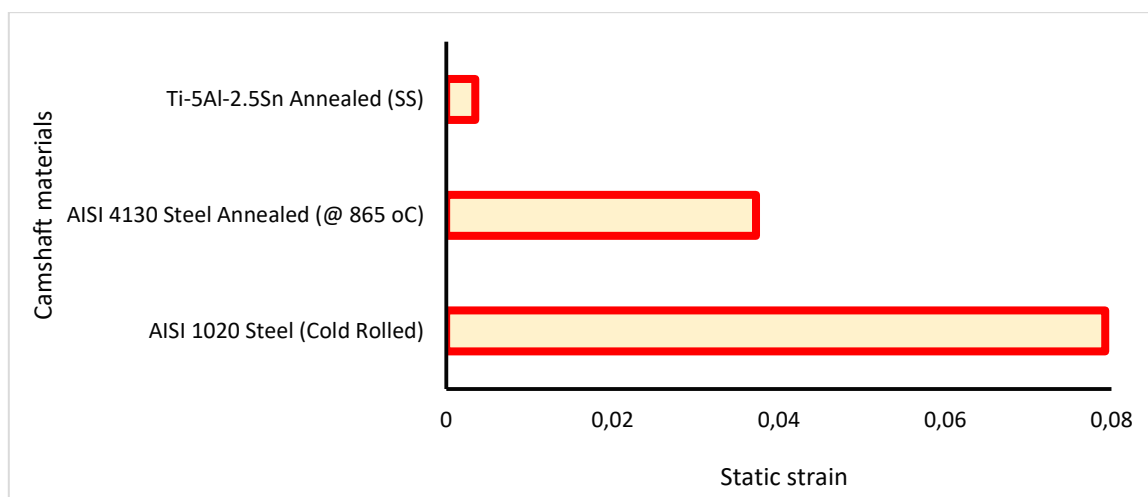


Figure 9. Plot of static strain with different camshaft materials

Lightweight materials are essential for boosting the fuel economy of modern automobiles while maintaining safety and performance. Because it takes less energy to accelerate a lighter object than heavier one, lightweight materials offer great potential for increasing vehicle efficiency, as it reduces unsprung weight (upward and downward movement with the car wheels as they travel over bumps, potholes and other barriers) of the car which can impact undesired loads on the vehicle components (Dinesh et al., 2016; Bao and Zhao, 2017). Using lightweight component in vehicles can bring about high performance efficiency and prolonged service life of vehicle parts, as the bouncing effect of vehicles while navigating through speed bumps, potholes, rough patches and uneven road surfaces which transfers the resultant loading effect on operating vehicle members such as the camshaft can be curtailed to the barest minimum. The plot of mass density with different camshaft materials is shown in Figure 10. Having assessed three potential materials for vehicle camshaft application, it was observed that Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) had a relatively low density of 4480 Kg/m^3 over AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) and AISI 1020 Steel (Cold Rolled) which had densities of 7000 and 7870 Kg/m^3 respectively. In view of the aforementioned material densities, it is obvious that Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) among all the materials analyzed in this study can potentially offer the advantages mentioned in this section.

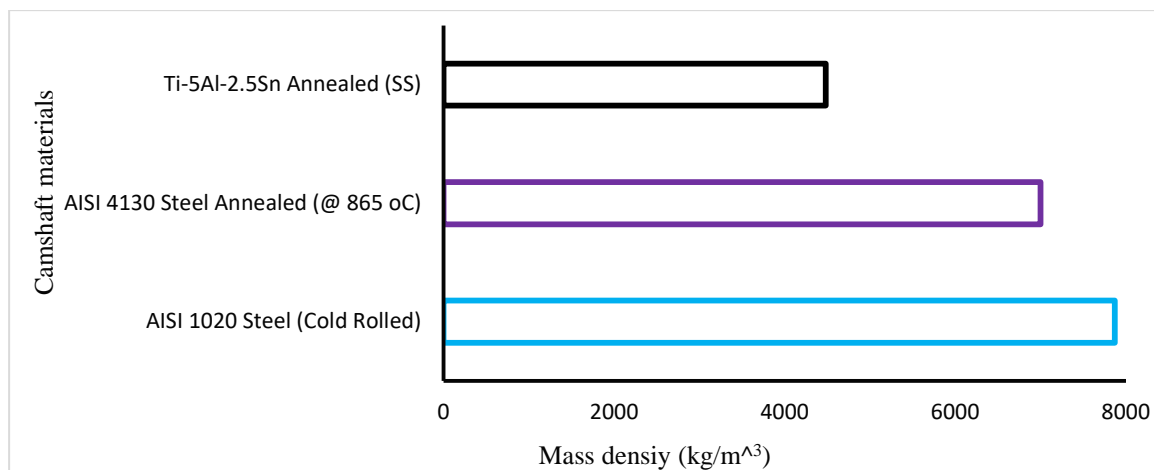


Figure 10. Plot of mass density with different camshaft materials

4. Conclusion

In this study, failure analysis of an auto camshaft component with variable materials under multi-translated non-proportional loading condition was conducted. AISI 1020 Steel (Cold Rolled) among all the materials employed in the research study obviously failed under the conditions of this analysis with yield strength, density, Von-mises stress, static strain and displacement values being the key parameters and criteria that the material failed to meet. In the course of the analysis, Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS) material was observed to clearly stand out as the material of choice for camshaft application, meeting all the key parameters and criteria upon which the analysis in the research study was based. However, AISI 4130 Steel (annealed at 865°C) having been subjected to the conditions of this analysis produced moderate results that also demonstrated its potentials as a good camshaft material, although it exhibited a property implying that the material is of high density (more dense) compared to Ti-5Al-2.5Sn Annealed (SS). Considering that failure is inevitable in engineering components, it is essential to determine how much strength each camshaft material can carry before failure, and that was the basis of this research. Considering the outcome of this study, the following points is highlighted as recommendations for camshaft applications:

- i. Material properties such as strength, density, stiffness and ductility as well as factors affecting the manufacturing process (material cost, production rate, transportation cost etc.) of camshaft materials should be reviewed and improved regularly.
- ii. Understanding the materials themselves through modelling and computational material mechanics is highly recommended, as this techniques may serve as a guide and faster root towards proper material selection for camshaft vehicular applications.
- iii. Research and development into lightweight materials is highly recommended for cost reduction, increased recyclability, enhanced integration into vehicle components (such as camshaft) which may end up improving vehicle fuel economy.
- iv. The use of lightweight materials in hybrid electric, plug-in hybrid electric as well as electric vehicles is recommended, as it can offset the weight of power systems such as batteries and electric motors, thereby improving their overall efficiency. Moreover, it allows the car to accommodate further advanced emission control systems and safety devices while integrating electronic systems without compromising the overall weight of the vehicle.

Reference

- Teja, N., Varundeep, K., Harsha, J. S., Teja, A. and Srikanth, K. (2016) Static and Structural Analysis of Camshaft. *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology*, 4(5), 619-622.
- Dahuri, S., Subri, N. and Mohd. N. N. (2018) Stress Analysis of Engine Camshaft from Light Metal. *Journal of Engineering and Science Research*, 2(1), 37-44.
- Ma, J., Yang, L., Song, L., Gao, Z., Pang, S. and Han, H. (2022) Failure Analysis of Hydraulic Expanding Assembled Camshafts Using BP Neural Network and Failure Tree Theory. *Metals* 12(10), 1639, 1-20.
- Nipane, R. and Patil, R. (2015) Modelling and Fatigue Analysis of Metal Matrix Composite Camshaft Using Finite Element Analysis. *International Engineering Research Journal*, 1(6), 497-501
- Barua, A., Jeet, S., Parida, B., Samantray, A. and Bagal, D. (2018) Comparative evaluation and optimization of 4-cylinder CI engine camshaft material using finite element analysis: a hybrid MOORA technique and Taguchi based desirability function analysis approach. *International Journal of Technical Innovation in Modern Engineering and Science*, 4(11), 105-144.
- Dwivedi, S., Ajit, K. and Gautam, A (2018) Breakdown investigation of diesel engine camshaft of front end loader. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 377, (012035), 1-8.
- Bai, X., Chen, J., Guan, X., Peng, Z., Li, G., Zhou, H., Shi, X., Sun, L. and Fu, B. (2022) Modeling and analysis of residual stresses of camshaft induced by swing grinding processes. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 121, 6375-6391.
- Srimath, N. Renald, T. and Yuvaraj, C. (2022) Comparison Study of Aluminum Camshafts alloyed with different ratio of Silicon. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1100 (012023), 1-6.
- Ramírez, C. A., García, C. E., Ramírez, T. J. and Hernández, M. A. (2023) Performance Evaluation of Austempered Ductile Iron Camshaft Low Alloyed with Vanadium on an Electric Spin Rig Test. *Metals*, 13(2), 198. *Metals* 2023, 13(2), 198, 1-19.
- Ikpe, A. E. and Owunna, I. B. (2017) Design of Vehicle Compression Springs for Optimum Performance in their Service Condition. *International Journal of Engineering Research in Africa*, 33, 22-34.
- Scherzer, R., Fritsch, S., Landgraf, R., Ihlemann, J. and Franz, M. W. X. (2018) Finite Element Simulation of the Presta Joining Process for Assembled Camshafts: Application to Aluminum Shafts. *Metals*, 8, 128.
- Ikpe, A. E. and Owunna, I. B. (2019) Design of Remotely Controlled Hydraulic Bottle Jack for Automobile Applications. *International Journal of Engineering Research and Development*, 11(1), 124-134.
- Ikpe, A. E., Ikpe, E. O. and Etuk, E. M. (2021) On the Mechanical Behaviour of Distinct Auto Wheel Materials under Static and Dynamic In-service Loading Cycle. *International Journal of Computational and Experimental Science and Engineering*, 7(2), 61-75.

Boresi, A. P., Schmidt, R. J. and Sidebottom, O. M. (1993) *Advance Mechanics of Materials*, Fifth Edition. John Wiley & Sons, Inc, USA.

Etuk, E. M. and Ikpe, A. E. (2020) Resultant Deflections from Static Analysis of Sun Gear Rotor Shaft Materials to Determine Their Performance in 2-Stage Planetary Gear Operations. *International Journal of Engineering Science and Application*, 4(2), 73-91.

Stearns J., Srivatsan T., Gao, X., Lam, P. (2006) Understanding the Influence of Pressure and Radial Loads on Stress and Displacement Response of a Rotating Body: The Automobile Wheel. *International Journal of Rotating Machinery*, 60193, 1-8.

Vahidi, M., Jafari, V., Abyaneh, M. H. and Vahdani, S. H. (2012) Displacement Field Approximations for Force-Based Elements in Large Displacement Analyses. *Journal of Applied Mathematics*, 2012, 1-11.

Ikpe, A. E., Owunna, I. B., Ebunilo, P. O. and Ikpe, E. E. (2016) Static Analysis on a Vehicle Tie Rod to Determine the Resulting Buckling Displacement. *International Journal of Industrial and Manufacturing Systems Engineering*, 1(1), 16-24.

Etuk, E. M. and Ikpe, A. E. (2019) Modelling and Analysis of 2-Stage Planetary Gear Train for Modular Horizontal Wind Turbine Application. *Journal of Applied Research on Industrial Engineering*, 6(4), 268-282.

Dinesh, K. M., Narendra, M. P., Purna, C. S. B. and Touseef, A. M. (2016) Static analysis of wheel rim using CATIA and ANSYS16.0. *International Research Journal of Engineering and Technology*, 3, (7), 2256-2261.

Bao, Y. and Zhao, X. (2017) Research of lightweight composite automobile wheel. *World Journal of Engineering Technology*, 5, 675-683.

DELTAMETRİN VE ASETAMİPRİDİN THLE-2 HÜCRE HATTINDA SİTOTOKSİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC EFFECTS OF DELTAMETHRIN AND ACETAMIPRID ON THLE-2 CELL LINE

Cansu AYDIN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-7163>

Dr. Öğr. Üyesi, Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2262-5613>

Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9584-266X>

ÖZET

Tarım ilacı olarak bilinen pestisitler, tarım ürünlerinin işlenmesi, depolanması ve pazarlanması sırasında böcek, mantar ve yabancı ot gibi zararlıları kontrol edebilmek için onları öldüren biyolojik bir ajandır. Asıl amaçları dışında çevreye yayılarak doğal yaşam standartlarının bozulmasına, yiyecek ve içecekler üzerinde kalıntı bırakarak insan sağlığı üzerinde toksik etkiler göstermektedir. Geri dönüşümü olmayan organ hasarlarına ve çeşitli genotoksik etkilere neden olur. Pestisitler, insektisit, akarasit, fungusit, bakterisit, herbisit, rodentisit, nematosit, molluskisit ve algisit olarak dokuz gruba ayrılır. Bu çalışmada kullanılan iki pestisit çeşidi de insektisit grubuna aittir. İnsektisitlerde formülasyonlarına göre organoklorlu, organofosforlu, karbamat, piretinoidler ve neonikotinoidler olarak beş gruba ayrılırlar. Piretroid grubunda yer alan deltametrin, zararlılara ve parazitlere karşı değerli insektisidal aktiviteye sahiptir. Bu sebeple dünya çapında yaygın kullanılır ve memelilerde düşük toksik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Asetamiprid ise insektisitlerin neonikotinoid grubunda yer alır. Yaygın bir şekilde kullanılan asetamipride yüksek oranda maruz kalınması sonucu oksidatif stres, hormonal bozukluklar ve apoptoz görülebilir. Her iki pestisit yaygın kullanımından dolayı yüksek kontaminasyon göstermesi büyük bir sorundur. Kontamine olmuş su ve yiyeceklerin alınması durumunda kolayca emilim sağlandığı için insanlar üzerinde toksik etki potansiyeline sahiptirler. Bu açıdan deltametrin ve asetamipridin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, birçok metabolitin yüksek konsantrasyonda biriktiği organ olan karaciğerin, Thle-2 hücre hattında deltametrin ve asetamiprid pestisitlerinin sitotoksik etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla Thle-2 hücre hattı Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) besiyortamının içerisine %1 penisilin/streptomisin, %10 FBS ve %1 L-Glutamin eklenerek, 37°C'de ve %5 CO₂ ortamı sunan inkübatörde büyütülmüştür. Pestisitlerin sitotoksitesi XTT temelli sitotoksite analiz kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Thle-2 hücre hattında deltametrin maddesinin inhibisyon konsantrasyon (IC₅₀) değeri 100 µM, asetamiprid maddesinin IC₅₀ değeri ise 250 µM olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Deltametrin, Asetamiprid, Thle-2, Sitotoksite

ABSTRACT

Pesticides are biological agents that kill agricultural products in order to control pests such as insects, fungi and weeds during processing, storage and marketing. Apart from its main purposes, it spreads to the environment and causes toxic effects on human health by leaving residues on food and beverages, deteriorating natural living standards. It causes irreversible organ damage and various genotoxic effects. Pesticides are divided into nine groups as insecticide, acaricide, fungicide, bactericide, herbicide, rodenticide, nematocide, molluscicide and algicide. Both pesticide types used in this study belong to the insecticide group. Insecticides are divided into five groups according to their formulations as organochlorine, organophosphorus, carbamate, pyrethroids and neonicotinoids. Deltamethrin, which is a member of pyrethroid group, has valuable insecticidal activity against pests and parasites. For this reason, it is widely used around the world and is known to have low toxic effects in mammals. Acetamiprid is in the neonicotinoid group of insecticides. Oxidative stress, hormonal disruptions and apoptosis may occur as a result of high exposure to the widely used acetamiprid. High contamination is a big problem due to the widespread use of both pesticides. In case of ingestion of contaminated water and food, it has toxic effects on humans as it is easily absorbed. In this respect, it is of great importance to determine the cytotoxic effects of deltamethrin and acetamiprid.

The aim of this study is to investigate the cytotoxic effects of deltamethrin and acetamiprid pesticides on Thle-2 cell line of the liver, which is the organ where many metabolites accumulate in high concentrations. For this purpose, Thle-2 cell line was grown in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) medium by adding 1% penicillin/streptomycin, 10% FBS and 1% L-Glutamine, at 37°C and in an incubator with 5% CO₂ environment. Cytotoxicity of pesticides was performed using MTT-based cytotoxicity analysis kit.

In Thle-2 cell line, the inhibition concentration (IC₅₀) of deltamethrin substance was determined as 100 µM, and the IC₅₀ value of acetamiprid substance was determined as 250 µM.

Keywords: Deltamethrin, Acetamiprid, Thle-2, Cytotoxicity

1. GİRİŞ

1.1. Pestisitler

Tarım ürünlerini zararlı organizmaların (haşere, mikroorganizma ve diğer zararlılar) etkilerini ortadan kaldırmak için sentetik veya doğal yollardan elde edilip üretimi yapılan maddelere pestisit denir (Kaygısız 2003). Çok eski zamanlardan beri kullanılan pestisitlerin kayıtları M.Ö. 1500 yıllarına aittir. İlk olarak piparüs üzerinde bulunmuştur. Pestisitler hedef olmayan canlılar ve insanlar üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir (Arfat 2014). İnsan vücudunda pestisit kalıntılarının bulunması sonucunda zirai ilaçların zararlı etkilerini araştırmaya başlanmıştır.

Pestisitlerde bulunması gereken kalıntı değeri 1960 yılında Gıda Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ortak yaptığı geniş çaplı araştırmalar sonucunda "Pestisit Kalıntıları Kodeks Komitesi" kurulmuş ve bu kalıntı değerleri bilimsel veriler ile açıklanmıştır. Ancak pestisitlerin aşırı ve bilinçsizce kullanılması çevreyi ve insan sağlığını olumsuz etkileyerek pek çok sorun ortaya çıkmıştır. Tarımın temel taşı olarak kabul edilen pestisit, kalıntılarının sonucunda insan sağlığına olan riskleri göz önüne alınması gerekmektedir (Kaya 2019). Türkiye'deki mevzuata bakıldığında pestisitlerle ilgili 25 Kasım 2016 yılında Türk Gıda Kodeksi, Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği'ni

yayınlanmıştır. Her pestisit için ayrı ayrı bildirilen Maksimum Kalıntı Düzeyleri (Maximum Residue Levels, MRL) ruhsatlı bir pestisit için ürünlerde bulunmasına izin verilen maksimum limittir. MRL'nin belirlenme amacı; o üründe pestisit için ruhsatlanan ve hesaplanan MRL değeri üzerinden risk değerlendirmesini yapmaktır (Tözün 2021).

Pestisit kalıntılarının gıdaların üzerinde bulunmasına dair dünya genelinde oldukça çok çalışılmıştır. Türkiye'den de uluslararası düzeyde literatürde bulunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, Türkiye'de literatürde yayımlanmış pestisit kalıntıları çalışmalarını, 2010 yılı ve sonrası için bir derleme yapılmıştır (Tözün 2021). Yapılan çalışmalar sonucunda bazı verilerde MRL değerinin aşmadığı fakat MRL değerini aşan çalışmalarda olduğu görülmektedir. MRL değerini aşan çalışmalara baktığımızda; Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Ersoy, 2011), Türkiye'de kullanımı yasak olan asetamiprid üzümde, chlorpyrifos ise çilek numunelerinde bulunmuştur. Ersoy ve arkadaşlarımızın bir diğer çalışmasında, sert çekirdekli meyve (erik, kayısı, kiraz, nektarı, şeftali, vişne) ve sert kabuklu meyvelerle (Antep fıstığı, badem, ceviz, fındık) çalışılmıştır (Ersoy 2011). Kayısı da amitraz düzeyinin MRL değerini altı kat aştığı, kirazda ise yine Türkiye'de kullanımı yasak olan monocrotophas'a rastlanmıştır. Ayrıca şeftalide chlorpyrifos düzeyinin MRL değerini beş kat aştığı bildirilmiştir (Tözün 2021). Bu sebeple en sık kullanılan pestisit olan asetamiprid ve deltamerinin, MRL değerlerini geçmesi sonucu karaciğer hücrelerimizde nasıl toksisite gösterdiği araştırılmıştır.

Pestisitlere göz, ağız, solunum ve deri yoluyla maruz kalınmaktadır. Maruz kalan kişilerde zehirlenmeler ya da ölüm meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre pestisit zehirlenmeleri akut ve kaza olarak gerçekleşmektedir. Dünyada 3.5-5 milyon civarında pestisit zehirlenmelerinin olduğu ve yaklaşık yirmi bininin ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir (Kaya 2019). Pestisit maddesi ile çalışan meslek grubundaki zehirlenmeler, akut zehirlenmeye örnek verilebilir. Bu akut zehirlenmeler üretim, formülasyon hazırlama, taşıma, yükleme ve uygulama sırasında deri ya da solunum yolu ile maruz kalması sonucu görülür. Bunlar vücutta kolin esteraz enzimini inhibe ederek asetil kolin birikimine yol açarlar (Yeter 2007). Akut zehirlenme sonucunda deride alerjik döküntüler, solunum rahatsızlıkları ve kardiyovasküler sistem hastalıkları görülmektedir. Ayrıca kronik zehirlenmeler de iki milyon civarında olup, bunların da iki yüz bininin ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Kronik etki olarak kişilerde kanser, doğum kusurları, sinir sisteminde toksik etkiler ve üreme sistemi üzerinde istenilmeyen etkiler görülmektedir (Kaya 2019).

Pestisitler, etkiledikleri zararlı gruplara göre dokuza ayrılırlar. Bunlar; insektisit (böcek öldürücü), fungusit (mantar öldürücü), herbisit (bitki öldürücü), akarasit (örümcek öldürücü), bakterisit (bakteri öldürücü), rodentisit (kemirgen öldürücü), nematosit (nematod öldürücü), molluskisit (salyangoz öldürücü), algisit (alg öldürücü)'dir. Bu çalışmada kullandığımız iki pestisit maddesi de insektisit grubundandır.

1.2. İsektisitler

Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılan insektisitler, hedef organizmanın yani böcekler üzerinde toksik etki gösterirler. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar (Vural 2005).

Tablo 1: İnektisitlerin Sınıflandırılması (Vural 2005, Tomizawa *et al.* 2005)

İnektisitler				
Organoklorlular	Organofosfatlar	Karbamatlar	Piretroidler	Neonikotinoid
Aldrin	Acefane	Aldoksikarb	d-Fenrotrin	Nithiazine
DDT	Demeton	Aminokarb	Fenvalerat	İmidacloprid
Dieldrin	Naled	Bendiokarb	Alletrin	Thiamethoxam
Endrin	Bromofos	Aldikarb	Bioresmetrin	Prototype
Endosülfan	Diazinon	Demithalan	Bioalletrin	Thiacloprid
Klordan	Triklorfon	Baygon	Bifentrin	Clothianidin
Metosiklor	Ometoat	Karbaril	<u>Deltametrin</u>	Nitenpyram
Heptaklor	Ethion	Karbosulfan	Etoksazole	<u>Acetamiprid</u>
Lindan	Fention	Zektan	Cyflutrin	Dinotefuran
Toksafen	Paration metil	Tiyodikard	Fenpropantrin	
	Fenklorfos	Karbofuran	Tetrametrin	
	Fenamifos	Methonil	Sialotrin	
	Mevinfos	Propoks	Permetrin	
	Malation	Pirimikarb	Resmetrin	
	Fosfamidon	Oksamil	Sipermetrin	
	Fosfolan			
	Klorprifos			
	Metidation			
	Fosmet			

1.2.1. Piretroid Grubu İnektisitler

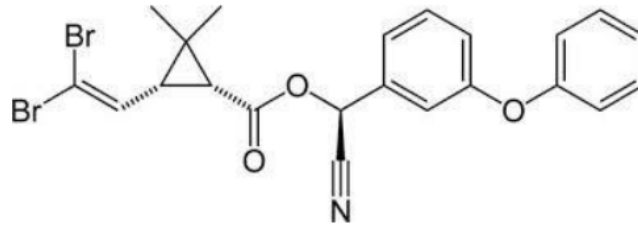
Piretrum, krizantem (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) bitkisinin kurutulmasıyla çiçeklerinden elde edilmiş inektisittir. İlk kez Çinliler tarafından M.S. 1.yüzyılda keşfedilmiştir. En güvenilir kabul edilen ve bu yüzden de en çok kullanılan inektisit grubudur. Piretroidler, krizantemik ve piretrik asitleri ile piretrol ve sinerol alkollerden birinin eşleşmesiyle oluşan esterlerdir (Kaymak 2011).

Doğal piretrinlerin kimyasal yapıları hızlı bozulmasından dolayı ve yüksek maliyette olduğu için sentetik piretrinler üretilmiştir. Bu sentetik piretrinler, doğal piretrinlere azot, kükürt ve halojen grupları eklenerek elde edilmiştir. Ayrıca bu sentetik piretrinlere piretroidler de denilmektedir (Elliott 1980). Ayrıca kimyasal olarak alfa-siyano grubu içerip içermemelerine göre ikiye ayrılırlar. Alfa-siyano grubu içermeyen piretroid grubu Tip I (alletrin, permethrin, tetrametrin, piretrinler), alfa-siyano grubunu içerenlere ise Tip II piretroidler (deltametrin, cypermethrin) olarak bilinmektedir (Barlow 2001).

Piretroidler mide, karaciğer, böbrek, bağırsak ve sinir sisteminde hızlı bir şekilde yayılırlar. Memelilerin karaciğerinde detoksifiyeye edilen piretroidler (Kocaman 2007), hedef olan organizmalarda detoksifiye edilmezler ve böylece kalıntı ve birikimleriyle ciddi problemlere yol açarlar (Fırat ve AYTEKİN 2018).

1.2.1.1. Deltametrin

Deltametrin ((S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl, (1R)-cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate), dünyada en tercih edilen insektisittir. Ayrıca, pestisitlerin içinde en güvenli olarak bilinen sentetik piretroid pestisitler içinde yer almaktadır. Uzun zamandır kullanılan bu pestisit toksikasyon etkisi çok nadir görülür. Sentetik piretroidlerin insektisidal aktivitelerini arttırmak için yapılarına cyano grubu eklenir. Oluşan α cyano grup tip II piretroidler, lipofilik özelliktedirler ve bu sayede suda çözünmezler. Bu özellikleri sayesinde hava, ışık vs. gibi fiziksel çevreden etkilenmeden uzun süre bozulmadan durabilirler.



Şekil 1: Deltametrinin kimyasal yapısı (Gacar 2016).

Deltametrin böcekler üzerinde kullanılan kuvvetli bir insektisittir. Rezidüel etkisi oldukça yüksek olan bu pestisit ayrıca su ürünleri yetiştiriciliğinde de kullanılır. Kullanılan su ve su ürünlerinde, planktonik organizmalarda ve balıklarda deltametrinin birikmesi sonucu bunları yiyen hayvanlar ve insanlara geçmektedir (Kaymak 2011). Memelilerde karaciğerde biriken deltametrin ve metabolitlerinin (Cole *et al.* 1982, Anand *et al.* 2006) nörotoksitesi (Husain *et al.* 1994), kan-damar hastalıkları (Forshaw ve Bradbury 1983), karaciğer ve böbreklerde toksisitesi rapor edilmiştir (Chargui *et al.* 2012).

Birçok metabolitin birikim yeri olan karaciğer organı, piretroid metabolizmasında da temel role sahiptir (Gacar 2016). Deltametrinin metabolik yolağında başta sitokrom P450 monoksijenaz enzimi olmak üzere birçok ksenobiyotik metabolize edici enzim rol oynamaktadır (Catinot *et al.* 1989). Deltametrinin intoksikasyonu serbest radikal oluşumuna (Manna *et al.* 2005), karaciğerde sitokrom P450 ve oksidatif yolla hidroliz ester bağlarının ayrılmasına (Gacar 2016), karaciğer dışında böbrek ve akciğerde de histolojik değişikliklere neden olmaktadır (Manna *et al.* 2005, Shona *et al.* 2010). Ayrıca karaciğerde histolojik değişikliklerin yanında, serum alenin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimlerinde artışa ve karaciğerin enzimatik aktivitesini olumsuz şekilde etkilenmesine neden olmaktadır (Gacar 2016).

1.2.2. Neonikotinoid Grubu İsektisitler

Neonikotinoid grubu pestisitler, Kaliforniya'daki bir araştırma merkezinde 1970'li yıllarda, kurşun bileşikler üzerine yapılan çalışmada tesadüfen bulunmuştur. Bu grup pestisitlerden ilk sentezi yapılan nitiazindir (Kollmeyer *et al.* 1999).

En yeni insektisit sınıfı olan neonikotinoid, sistemik etkiye sahiptir. En yaygın kullanılan çeşitleri asetamiprid, klotiyamid, dinotefuran, imidakloprid, nitenpiram, nitiazin, tiyakloprid ve tiyametoksamdır (Tomizawa *et al.* 2005). Böceklerde nikotin benzeri uyarıcı etki gösterirler. MSS'deki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma geri dönüşümsüz ve sıkı şekilde gerçekleşir. Bu sebeplerden dolayı böceklerdeki toksik etkileri diğer canlılara göre daha şiddetli gerçekleşir (Kazuhiko *et al.*, 2001).

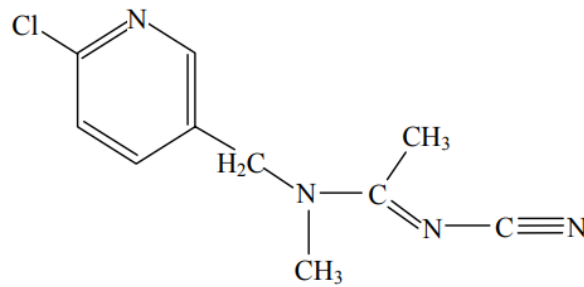
Neonikotinoidler, N-nitroguanidinler, nitrometilenler ve N-siyanoamidinler olmak üzere üç kimyasal gruba gruptan birine sınıflandırılabilirler (Jeschke *et al.* 2011). Neonikotinoidler, suda çözünür ve bitkiler tarafından kökleri veya yapraklarıyla kolayca emilim sağlarlar. Haşere kontrolünde, bitkinin tüm kısımları korudukları için bitkiye birçok avantaj sağlarlar (Jeschke *et al.*, 2011).

Neonikotinoidler, nikotinden oluşan bileşiklerdir. Bu grupta bulunan asetamiprid maddesi, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin agonisti olarak etki gösterir. Böcek ve memelilerde farklı etkileri olan bu grup pestisitler, böceklere göre memelilerde daha düşük toksisitesi olan maddelerdir. Ancak neonikotinoid içeren böcek öldürücüler üzerinde yapılan bir çalışmada, omurgalıların nikotinik reseptörlerini aktive edebilmeleri veya modüle edebilmelerinden dolayı insanlar üzerinde daha güçlü yan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Li *et al.* 2011).

Nikotinik asetilkolin reseptörü agonistleri, merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR'lere) kuvvetli bir şekilde bağlanırlar (Tomizawa ve Casida 2005). Asetilkolin etkisini taklit ederek iyon kanallarının açılmasına ve sodyum, potasyum gibi katyonların hücre içine girmesini sağlar (Rose 2012, Anderson, 2015). Aynı zamanda nAChR agonisti olarak da voltaj kapılı kalsiyum kanalları aracılığıyla da etki gösterirler (Simon-Delso *et al.* 2015).

1.2.2.1. Asetamiprid

Neonikotinoidler arasında dünyada en çok kullanılan bileşiklerden birisidir (Badawy 2019). Başka bir neonikotinoid olan imidakloprid'in yapısına 6-kloro-3- piridilmetil grubunun ilave edilmesiyle meydana gelmiştir (Sheets 2010, Ensley 2012). Ticari adları; Mosetam, Mospilan, Malcon, Hekplan, Akira, Neoplan ve Mostar'dır. Kimyasal adı ise (E)-N1-[(6-chloro-3-pyridyl) methyl]-N2 -cyano-N1 – methylacetamide'dir.



Şekil 2: Asetamiprid'in kimyasal yapısı (Kocaman 2007).

Nippon Soda firması tarafından 1995 yılında piyasaya çıkarılmıştır (Thompson *et al.* 2020). Kloropiridinil yapısı içeren birinci kuşak neonikotinoid olan ASE (Rose 2012), farmakofor grupları ele alındığında N-siyano-guanidinler sınıfında yer almaktadır (Nauen ve Jeschke, 2011).

Gıdalar yoluyla maruz kalınan ASE, hızla ve yüksek oranda bağırsaklarda absorbe edilir (Simon-Delso *et al.* 2015). ¹⁴C ile işaretlenmiş ASE, dişi ve erkek sıçanlarda kan dolaşımı ile

kan- beyin ve kan- testis bariyerlerini geçerek, dalak, kalp, kemik, akciğer, karaciğer, beyin, böbrek, yağ dokusu ve testislere dağıldı yapılan bir çalışmada gözlenmiştir (Marfo *et al.* 2015, Ford ve Casida 2006).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan Thle-2 hücre hattı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN tarafından temin edilmiştir. Thle-2 hücre hatları için besiyeri olarak Dulbecco's Modifiel Eagle Medium (DMEM) kullanılmıştır. Bu besiyerinin içerisine %1'lik penisilin/streptomisin, %10 fetal sığır serumu (FPS) ve %1 L-Glutamin ve %1 gentamisin antibiyotiği eklenmiştir. 37°C'de %5 karbondioksit inkübatöründe, T75 flasklarda büyümeye bırakılan hücreler, flask yüzeyinin %80'inin kapladıktan sonra pasajlanmıştır.

2.1. Hücrelerin Pasajlanması

Hücreler flaskın tabanında gidecek yerleri olmadığında yani çoğalacakları bir ortam kalmayınca besiyerinden faydalanamazlar ve kontakt inhibisyon diye adlandırılan mekanizma ile çoğalmaları durur. Hatta çoğalan, yaşamakta olan hücreler besiyerinden faydalanamadıkları için ölmeye başlarlar. Bu durum hücre kültürü çalışmalarında istenmeyen bir durum olduğu için hücreler pasajlanır. Pasajlanma yani diğer bir adıyla seyreltme işlemi, hücrelerin flask yüzeyinden bir substart ile ayrılır. Ayırdığımız hücreleri üç farklı şekilde değerlendiririz. İlk olarak bir sonraki çalışmalarımız için, ikinci olarak hücremizin ana stok sayısını çoğaltmak adına dondurmak için ve son olarak yeni bir kültür kabına, flaska aktarmak için kullanırız. Hücre pasajlama sırası şu şekildedir;

- Flaskın içerisinde bulunan kirli besiyerini öncelikle atarız.
- Flaskımızın yüzeyini ölü hücre kalıntılarından ve attığımız kirli besiyerinden iyice temizlemek için 5 mL Fosfat Tamponlu Salin (PBS) ile yıkanır.
- Yaşayan hücrelerimiz flaskın tabanına yapışık haldedirler. Bu yüzden 2 mL tripsin-EDTA eklenerek 37 °C'de, 1-2 dakika inkübe edilerek yüzeye kalkmaları sağlanır.
- Flask tabanından kalkan hücrelere tripsinin toksik etkisinden korumak amacıyla 4 mL hücre besiyerinden eklenir.
- Daha sonra flaskın içinde gerekli gördüğümüz kadar hücre bırakıp üzerine 12 mL besiyeri eklenir. Topladığımız hücreler ise falkon tüpüne eklenerek yapılacak uygulamaya göre işlemleri devam eder.

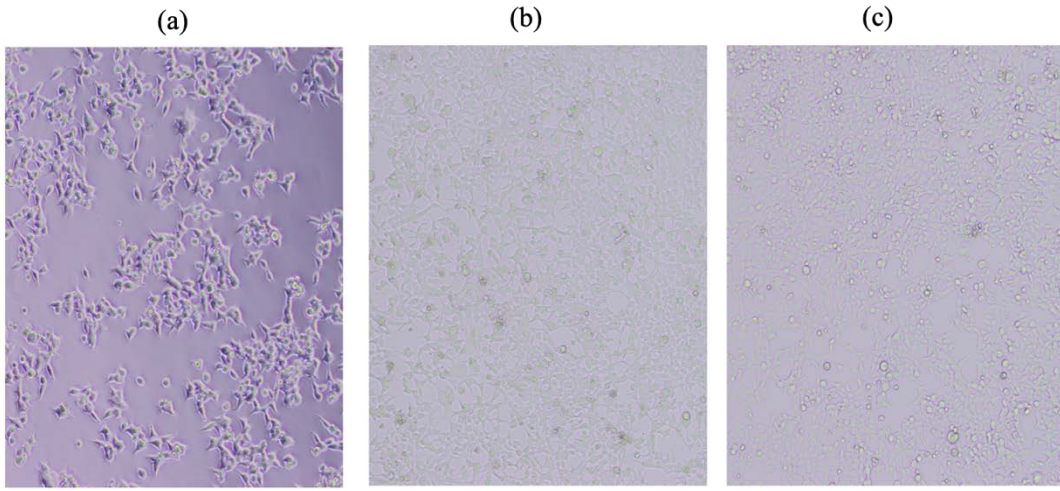
2.2. XTT Temelli Sitotoksiste Analizi

Deltametrin ve asetamiprid pestisitlerinin sitotoksitesi XTT temelli sitotoksiste analizi kiti kullanılarak yapılmıştır. Canlı hücreler, mitokondrilerindeki enzimler aracılığıyla tetrasodyum tuzu XTT'yi renkli formazan boyasına çevirmektedir. Bu boyanın kolorimetrik olarak ölçülmesi ile canlı hücrelerin miktarı tayin edilebilmektedir. Kuyucuk başına 5000 hücre gelecek şekilde hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilir. Plakanın ilk kolonu besi yeri kontrolü olarak ayrılır ve buraya hücre ekilmez. Ekimden bir süre sonra kullanılacak pestisitler seri dilüsyonlar halinde kuyucuklara verilir fakat bu seferde ikinci kolon atlanarak verilmeye başlanır, bu sayede ikinci kolonda hücre kontrolü olarak ayrılmış olur. 24 ila 96 saat sonra aktivatörü eklenmiş XTT her bir kuyucuğa eklenerek 2 ila 5 saat 37°C'de inkübatörde bekletilir. Her bir kuyucuktaki formazan boyası mikro plaka okuyucuda tespit edilerek analiz edilir. İlaç verilmemiş kolonda (ikinci kolon) %100 büyüme varsayılır ve diğer kolonlardaki

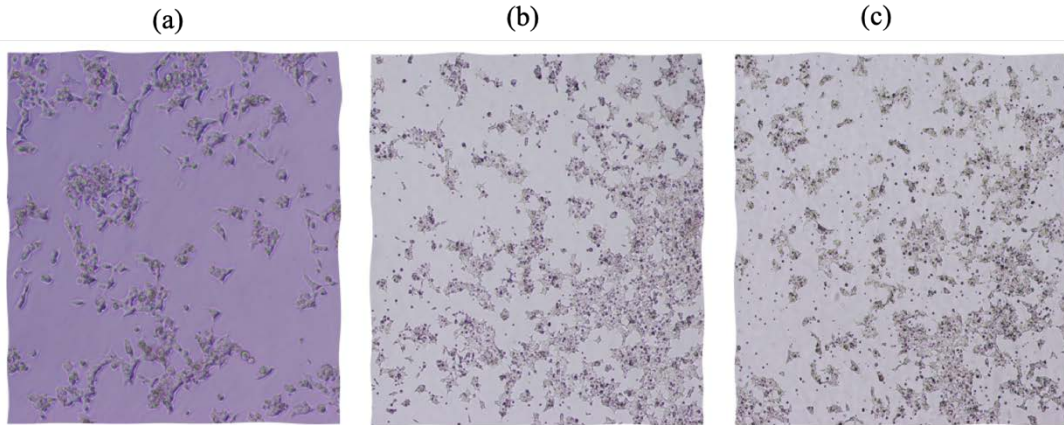
üreme buna oranla belirlenir. Sonunda her bir konsantrasyonuna denk gelen hücre ölümü saptanır IC50 (hücrelerin %50'sini öldüren konsantrasyonu) hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

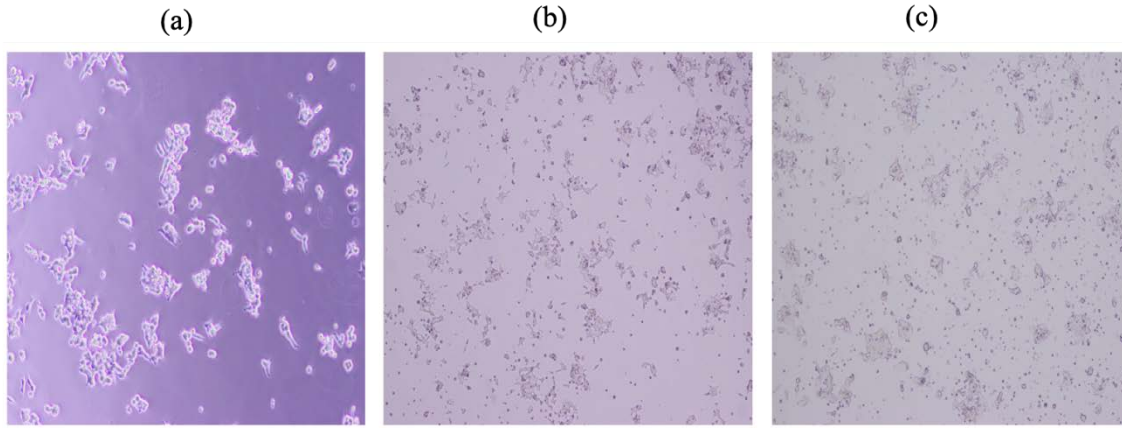
Hesaplama sonucunda Thle-2 hücre hattında deltametrinin IC50 değeri 100 mM, asetamiprid pestisitinin IC50 değeri ise 250 mM olarak hesaplanmıştır. IC50 değerleri hesaplanan pestisitler, ilk defa Thle-2 hücre hattında çalıştığımız için nasıl bir toksik etki yarattıklarını görmek amacıyla 24, 48 ve 72 saat maruz kalan hücrelerin görüntüleri fotoğraflanmıştır. Hem XTT analizi sonucu hem de fotoğraflara bakıldığında, deltametrin pestisitinin daha düşük dozda bile asetamipride kıyasla daha toksik olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3: Thle-2 hücre hattı kontrol grubu 24.saat (a), 48.saat (b) ve 72.saat (c) görüntüleri



Şekil 4: 100 mM dozda ki deltametrinin 24.saat (a), 48.saat (b) ve 72.saat (c) görüntüleri



Şekil 5: 250 mM dozda ki asetamipridin 24.saat (a), 48.saat (b) ve 72.saat (c) görüntüleri

KAYNAKLAR

1. Anand, S. S., Bruckner, J. V., Haines, W. T., Muralidhara, S., Fisher, J. W., & Padilla, S. (2006). Characterization of deltamethrin metabolism by rat plasma and liver microsomes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 212(2), 156-166.
2. Anderson, J.C., Dubetz, C., Palace, V.P. Neonicotinoids in the Canadian aquatic environment: a literature review on current use products with a focus on fate, exposure, and biological effects. *Sci Total Environ*. 2015;505:409-22.
3. Arfat, Y., Mahmood, N., Tahir M.U., 2014. Effect of Imidacloprid on Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Male Albino Mice. *Toxicology Reports*, 1, 554-561.
4. Barlow, S. M., Sullivan, F. M., Lines, J. (2001). Risk assessment of the use of deltamethrin on bednets for the prevention of malaria. *Food and Chemical Toxicology*, 39(5), 407-422.
5. Catinot, R., Hoellinger, H., Sonnier, M., Do, C.T., Pichon, J., Nguyen, H.N. In vitro covalent binding of the pyrethroids cismethrin, cypermethrin and deltamethrin to rat liver homogenate and microsomes. *Arch. Toxicol*. 1989;63:214-220.
6. Chargui, I., Grissa, I., Bensassi, F., Hrira, M. Y., Haouem, S., Haouas, Z., Bencheikh, H. (2012). Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM): A molecular assessment. *Biomedical and Environmental Sciences*, 25(6), 672-683.
7. Cole, L. M., Ruzo, L. O., Wood, E. J., Casida, J. E. (1982) Pyrethroid metabolism: comparative fate in rats of tralomethrin, tralocythrin, deltamethrin, and (1R, alpha S)-cis-cypermethrin. *Journal of Agriculture Food Chemistry*, 30, 631- 636.
8. Elliott, M. (1980). Established pyrethroid insecticides. *Pesticide Science*, 11(2), 119- 128.
9. Ensley, S.M. Neonicotinoids. *Veterinary Toxicology*., 2012. p. 596-8.
10. Ersoy, N., Tatlı, Ö., Özcan, S., Evcil, E., Çoşkun, L.Ş., Erdoğan, E., Keskin, G. Üzüm ve çilekte pestisit kalıntılarının LC-MS/MS ve GC-MS ile belirlenmesi. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*. 2011;25(2):70-80.
11. Ersoy, N., Tatlı, Ö., Evcil, E., Çoşkun, L.Ş., Özcan, S., Erdoğan, E. Sert Çekirdekli ve Sert Kabuklu Meyve Türlerinde Bazı Pestisit Kalıntıları. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*. 2011;25(1):75-83.

12. Fırat, Ö., Aytakin, T. (2018). Neonikotinoid insektisit thiamethoxamın *Oreochromis niloticus*'ta oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 20(2), 224-234.
13. Ford, K. and Casida, J. Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem Res Toxicol.* 2006;19:944-51.
14. Forshaw, P. J., and Bradbury, J. E. (1983). Pharmacological effects of pyrethroids on the cardiovascular system of the rat. *European Journal of Pharmacology*, 91(2), 207-213.
15. Gacar, A., Sıçan Primer Karaciğer Hücre Kültürü Üzerine Deltametrinin Apoptotik ve Oksidatif Etkilerinin İncelenmesi., *Ondokuz Mayıs Üniversitesi., Patoloji Anabilim Dalı.*, 2016.
16. Husain, R., Malaviya, M., Seth, P. K., & Husain, R. (1994). Effect of deltamethrin on regional brain polyamines and behaviour in young rats. *Pharmacology & Toxicology*, 74(6), 211-215.
17. Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M. & Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for Neonicotinoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 2897–2908.
18. Kaya, Ş., İmidaklopid ve Asetamiprid'in Bağışık Yanıt ve Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi., *Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi., Fen Bilimleri Enstitüsü., Biyoloji Ana Bilim Dalı.*, 2019.
19. Kaygısız, H., 2003. *Tarımda İlaçlı Mücadelenin Temel Prensipleri*, 2. Baskı. İstanbul, Hasad Yayıncılık, s. 65-67.
20. Kaymak, G., Farklı Dozlarda Deltametrin ve Kadmiyum Uygulanan Kılıçkuyruk Balıklarında Oluşan Oksidatif Stres Tayini., *Marmara Üniversitesi., Fen Bilimleri Enstitüsü.*, 2011.
21. Kazuhiko, M., Buckingham, S.D., Kleier, D., Rauh, J.J., Grausoand, M. and Sattelle, D.B., 2001. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 22 (11), 573-580.
22. Kocaman, Y.A., Acetamiprid ve Alpha-Cypermethrin pestisidlerinin tek başına ve karışım halinde kullanıldıkları zaman insan periferallenfositlerindeki *in vitro* genotoksik etkileri., *Çukurova Üniversitesi., Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana*, 207 s., 2007.
23. Kollmeyer, W.D., Flattum, R.F., Foster, J.P., Powell, J.E., Schroeder, M.E. & Soloway, S.B. (1999). Discovery of the nitromethylene heterocycle insecticides. *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor* (eds I. Yamamoto & J. Casida), pp. 71–89. Springer-Verlag, Tokyo.
24. Li, P., Ann, J., & Akk, G. (2011). Activation and modulation of human $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors by the Neonicotinoids clothianidin and imidaclopid. *Journal of Neuroscience Research*, 89:1295–1301.
25. Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T.K., Das, S. Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats. *Ind. J. Pharmacol.* 2005;37:160-164.
26. Marfo, J.T., Fujioka, K., Ikenaka, Y., Nakayama, S.M., Mizukawa, H., Aoyama, Y., et al. Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamiprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142172.
27. Nauen, R., Jeschke, P. Basic and Applied Aspects of Neonicotinoid Insecticides. In: Lopez O, Fernandez-Bolanos J, editors. *Green Trends in Insect Control.*, 2011. p. 132 - 62.

28. Rose, P.H. Chapter 6. Nicotine and the Neonicotinoids. *Mammalian Toxicology of Insecticides. Issues in Toxicology*2012. p. 184-220.
29. Sheets, L.P. Imidacloprid: A Neonicotinoid Insecticide. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology, Vols 1 and 2, 3rd Edition.* 2010:2055-64.
30. Shona, S.I., El Aasar, E.M., Zaki, S.M., Sayed, W.M. Morphological and morphometric renal changes in the adult albino rat following oral administration of deltamethrin and the possible protective role of vitamin-E. *J.Appl. Sci.* 2010;6(4):280-290.
31. Simon-Delso, N. A-RV., Belzunces, L.P., Bonmatin, J.M., Chagnon, M., Downs, C., Furlan, L., Gibbons, D.W., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke, C.H., Liess, M., Long, E., McField, M., Mineau, P., Mitchell, E.A., Morrissey, C.A., Noome, D.A., Pisa, L., Settele, J., Stark, J.D., Tapparo, A., Van Dyck, H., Van Praagh, J., Van der Sluijs, J.P., Whitehorn, P.R., Wiemers, M. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(1):5-34.
32. Thompson, D.A., Lehmler, H.J., Kolpin, D.W., Hladik, M.L., Vargo, J.D., Schilling, K.E., et al. A critical review on the potential impacts of neonicotinoid insecticide use: current knowledge of environmental fate, toxicity, and implications for human health. *Environ Sci Process Impacts.* 2020;22(6):1315-46.
33. Tomizawa, M. and Casida, J.E., 2005. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanism of selective action. *Annu.Rev.Pharmacol. Toxicol*, 45, 247-268.
34. Tözün, M., Akar, G., Türkiye’de Gıda Numunelerinde Pestisit Kalıntıları Üzerinde 2010 Yılı Sonrası Ulusal Literatürün İncelenmesi., <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.968829>
35. Vural, N., 2005. Çevremizde ve Endüstride Bulunan Önemli Toksik Maddeler. *Toksikoloji*, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, s. 195- 393.

KISSPEPTİN/GPR54 SİSTEMİNİN ÜREME SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ
THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE KISSPEPTIN/GPR54 SYSTEM IN THE
REPRODUCTIVE SYSTEM

Şeyma AYDEMİR

Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veterinerlik Programı

ORCID ID: 0000-0003-0636-8212

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

ÖZET

Kisspeptin, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunun çok güçlü bir uyarıcısı Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan 145 amino asit içeren bir nöropeptittir. Kisspeptin, ovaryumda foliküler olgunlaşma, embriyo implantasyonu, doğurganlık ve ergenlik düzenlemesi, sperm kapasitasyonu ve plasentasyonda rolü bulunan ve GnRH nöronlarının ana aktivatörü, üreme ekseninin olgunlaşması ve işlevi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kanserde metastaz, insülin sekresyonunu ve glisemiye düzenlemenin yanı sıra beslenme davranışı, lokomotor aktivitenin ve enerji regülasyonunda rolü bulunmaktadır. G-proteinine bağlı reseptör GPR54, doğurganlığının başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip proteindir.

Kisspeptin ve GPR54 sistemi, üremenin nöroendokrin düzenlemesinde ve yumurtalık fonksiyonu, doğurganlık düzenlemesi, doğum ve emzirmenin düzenlenmesi ve ergenlik başlangıcı ve gonadotropin salgılanmasında yer almaktadır. Bu nedenle, infertilite, hipotalamik amenore, Polikistik Over Sendromu (PCOS) rahatsızlıklarının tedavilerinde ortaya terapotik etkisi bildirilen bir moleküldür.

Bu kapsamda, Kisspeptin/GPR54 sisteminin üreme sistemindeki fizyolojik rolünün incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle infertilite rahatsızlıkları ve hastalıklarını hedefleyen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kisspeptin, G protein-bağlı reseptör-54 (GPR54), G protein-bağlı reseptör-54, GPR54, Üreme

ABSTRACT

Kisspeptin is a 145 amino acid neuropeptide encoded by the Kiss-1 gene (1q32), a very potent stimulator of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. Kisspeptin is critical for the maturation and function of the reproductive axis, with roles in follicular maturation, embryo implantation, fertility and puberty regulation, sperm capacitation and placentation in the ovary, and the main activator of GnRH neurons. In addition, it has a role in cancer metastasis, regulation of insulin secretion and glycemia, as well as nutritional behavior, locomotor activity and energy regulation. The G-protein-coupled receptor GPR54 is a protein that has an important role in initiating and maintaining fertility.

Kisspeptin and the GPR54 system are involved in the neuroendocrine regulation of reproduction and ovarian function, fertility regulation, regulation of birth and lactation, and puberty onset and gonadotropin secretion. Therefore, it is a molecule with reported therapeutic effects in the treatment of infertility, hypothalamic amenorrhea, and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). In this context, it is aimed to examine the physiological role of the Kisspeptin/GPR54 system in the reproductive system.

In addition, it is thought that the development of therapeutic interventions specifically targeting infertility disorders and diseases and the data to be obtained by combining what has been done in this field will be a valuable resource for future studies.

Keywords: Kisspeptin, G protein-coupled receptor-54 (GPR54), G protein-coupled receptor-54, GPR54, Reproduction

1. GİRİŞ

Üreme performansı, hayvancılık üretiminin biyolojik ve ekonomik verimliliğinin ana belirleyicisi olmasının yanı sıra dünya çapında modern süt endüstrisinin önemli konularından birisidir (Ansari ve ark., 2010). Damızlık dişinin üreme performansı, muhtemelen sürdürülebilir süt üretim sistemi için ön koşul olan ve üretkenliği etkileyen en önemli tek faktördür (Changas ve ark., 2007). Süt sığırlarında doğurganlığın azalmasının nedenleri, coğrafi bölgelere ve sürüye göre değişkenlik göstermektedir (Yániz ve ark., 2008). Üreme performansını etkileyen faktörler ya yönetim faktörleriyle (hayvancılık, beslenme, östrus tespiti, semen kullanımı ve geçiş inek yönetimi yöntemleri gibi) ya da inek faktörleriyle (yaş, vücut durum skoru (BCS), doğum sonrası problem, hastalık olayları, süt verimi ve genetik). Hayvanların performansı sadece genetik değerlerine değil, aynı zamanda beslenme, yönetim, sağlık ve çevre gibi diğer faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Dobson ve ark., 2007). Beslenme, tüm hayvanlarda üretkenlik ve üreme performansı üzerinde en büyük sınırlayıcı etkiye sahip etmenlerden birisidir. Süt sığırcılığında enerji ve protein, en fazla miktarda ihtiyaç duyulan ana besinler olmakla birlikte üremenin optimizasyonu için önceliğe sahiptir. Bu açıdan mineraller ve vitaminler de ihmal edilemez ve diyetle optimum düzeyde olması gerekmektedir (Bindari ve ark., 2013).

Sağlıklı bir üreme sistemi ve endokrin sistemi, üreme performansını belirleyen etmenlerden birisidir. Üremenin nöroendokrin düzenlemesinde yer alan Kisspeptin ve GPR54 sistemidir. Kisspeptin, hipotalamusun kavalsi çekirdeğinde ve preoptik bölgesinde sentezlenir ve hipotalamusta GnRH salınımının da düzenleyicisidir. GPR54, 19q13.3 civarında kromozomun lokusunda bulunan ve yaklaşık 3 kb uzunluğundaki geni, dört intron tarafından kesintiye uğrayan beş ekzon ve 398 amino asitlik bir proteini kodlayan 1197 bps'lik bir açık okuma çerçevesi (ORF) bulunmaktadır (De Vries ve ark., 2009). Kisspeptin, üremenin hormonal kontrolünde rolü yakın zaman da bildirilmekle birlikte, GPR54'ün aktivasyonu, puberta başlamasına yol açan nöro-endokrin süreci tetiklemektedir (Seminara ve ark., 2008).

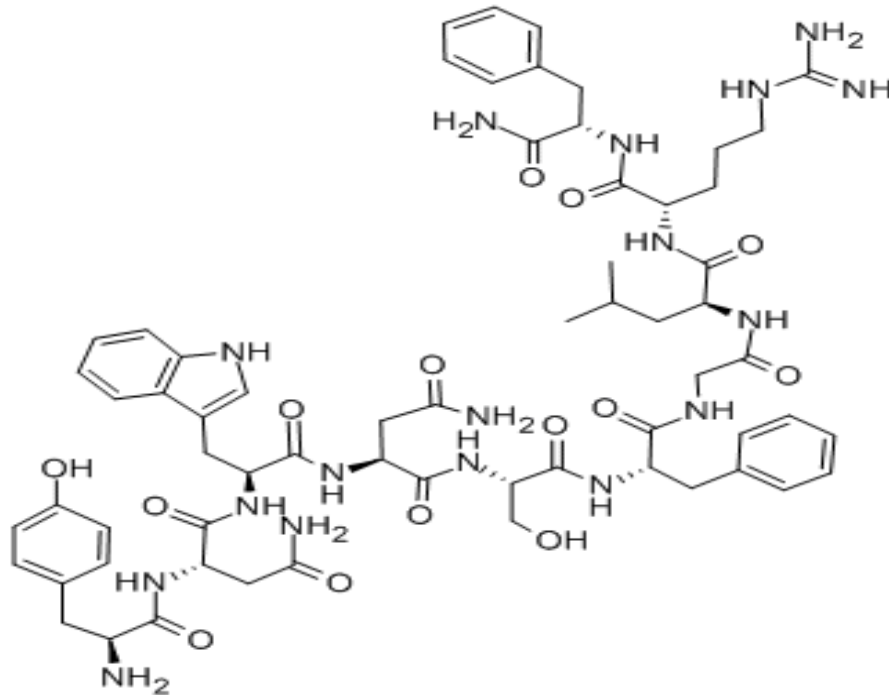
Metastin olarak da bilinen Kisspeptin, Geviş getiren hayvanlarda üremenin nöroendokrin kontrolü, ön hipofizden lüteinize edici hormonun (LH) salgılanmasıyla sonuçlanır. Ruminantlar da dahil olmak üzere birçok türde üremenin düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır (Macedo ve ark., 2021). Gonadotropinler, KISS1 reseptörü GPR54'e sahiptir ve kültürlenmiş sığır ön hipofiz hücrelerinden KISS1 tarafından indüklenen LH salınımına sahiptir. Bununla birlikte, KISS1 reseptörü GPR54, hipofiz laktotrop ve somatotrop hücrelerinde de oluşur ve KISS1'in gonadotrop hücrelerdeki etkisinin LH salınımının önemli bir bileşeni olup olmadığı tam olarak netlik kazanamıştır (Gutiérrez-Pascual ve ark., 2007; Suzuki ve ark., 2008).

Kisseptin, koyunlarda artan nöropeptit Y geni ekspresyonu ve azalmış proopiomelanokortin (POMC) gen ekspresyonu gibi fonksiyonları düzenleyebilmektedir. Diğer yandan Kisseptin'in sığır, sıçan ve maymun hipofiz hücrelerinden büyüme hormonu (GH), prolaktin ve LH salınmasında rol oynamıştır. İntravenöz olarak kisseptin enjeksiyonu, sığır ve koyunlarda yapılan bazı deneylerde LH, GH, prolaktin ve folikül uyarıcı hormon salınımını uyardığı bildirilmekle beraber ancak diğer çalışmalar, kisseptin enjeksiyonunun GH salınımı üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Gerçekleştirilen son araştırmalar, kisseptinin intravenöz enjeksiyonu sonrası GH dozlarında koyunlarda intraserebroventriküler enjeksiyondan sonra GH salınımını uyarabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde kisseptinin koyunlarda hem üreme hem de metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Daniel ve ark., 2015).

Bu kapsamda üremenin düzenlenmesinde, GnRH sekresyonunun çok güçlü bir uyarıcısı üremenin kontrolünde önemli işleve sahip olan Kisspeptin/GPR54 Sisteminin Üreme Sistemindeki Fizyolojik Rolü ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

2. KISSPEPTİN/GPR54 SİSTEMİNİN ÜREME SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜNÜN İNCELENMESİ

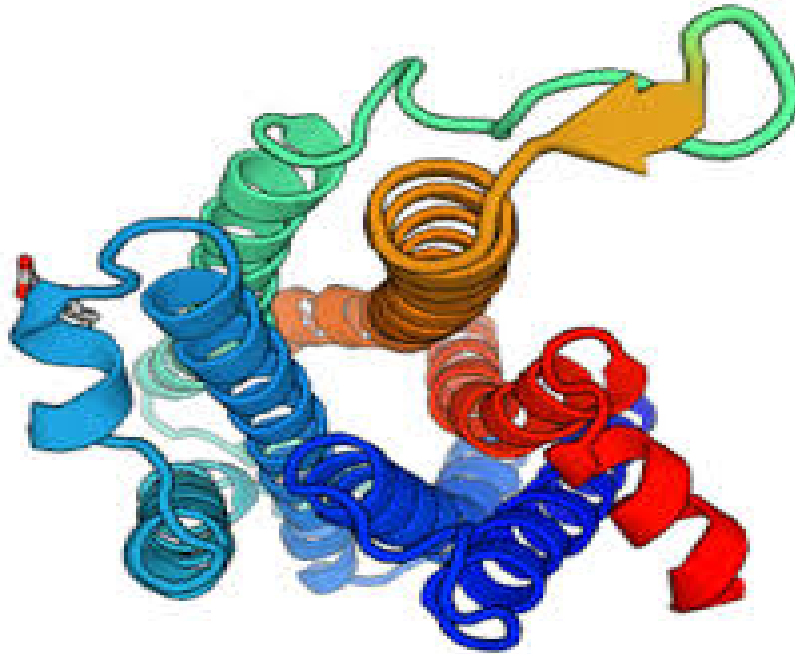
Kisspeptin, hipotalamustan GnRH salınımını uyaran nöroendokrin rolü yoluyla üreme hormonu salgılanmasında, puberta ve doğurganlıkta hayvanlarda üreme davranışının kontrolünde önemli rol oynayan Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan bir nöropeptittir (De Roux ve ark., 2003). İnsan dolaşımında 145 amino asitlik bir polipeptit öncüsünden ayrılan Kisspeptin-54, Kisspeptin-14, Kisspeptin-13 ve Kisspeptin-10 olmak üzere dört izoformu bulunmaktadır (Kotani ve ark., 2001).



Şekil 1. Kisspeptin Moleküler Yapısı (Olaniyan ve ark., 2013)

G-proteinine bağılı reseptör GPR54, memeli doğurganlığının başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir role sahip bir proteindir. GPR54 (KiSS-1R), nöropeptit kisspeptin reseptörüdür ve ilk olarak 1999'da Lee ve arkadaşları tarafından sıçan beyin dokusunda tanımlanmıştır. 2001'de bulunan bir insan ortolojisi olan GPR54 , AXOR12 veya hOT7T175 adıyla da bilinmektedir (Muir ve ark., 2001). GPR54, insan kromozomu 19p13.3 ile eşlenir ve 5 ekzon ve 4 introndan oluşmaktadır. 1197 bp uzunluğunda bir açık okuma çerçevesi içerir ve 398 amino asit kalıntısı olan bir proteini kodlamaktadır (West ve ark., 1998).

GPR54'ün beyin bölgelerinde (pons, orta beyin, talamus, hipotalamus, hipokampus, amigdala, korteks, frontal korteks ve striatum) ve periferik bölgelerde (karaciğer, pankreas ve bağırsak) eksprese edildiğini ortaya koydu. GPR54 ayrıca plasenta, hipofiz bezi, pankreas, gonadotropinler, testisler, yumurtalıklar ve omurilikte yüksek oranda eksprese edilmesi ile endokrin fonksiyonun düzenleyici rol oynamaktadır (Lee ve ark., 1999; Kaiser ve Kuohung, 2005; Tena-Sempere, 2006).



Şekil 2. GRP54 Proteinin Moleküler Yapısı (Trevisan ve ark., 2018)

Kisspeptin reseptörü, $G_{\alpha q/11}$ alt ailesinin G proteinleri ile birleşir ve aktivasyonu, hücre içi kalsiyum ve fosfatidilinositol döngüsünde bir artışla sonuçlanmasında insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Muir ve ark., 2001; Gilon ve Henquin, 2001). Kisspeptin reseptörü G-protein-bağılı reseptör-54 aracılığıyla Kisspeptin sinyali, puberta başlangıcında ve memeli üremesinin düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır (Hrabovszky ve ark., 2010). Kisspeptin/GPR54 hücrel sinyal iletimi ve adet döngüsündeki fizyolojik rolü bulunmaktadır. GPR54, $G_{\alpha q/11}$ proteinine bağlanır, kisspeptin reseptörünü uyardığında, $G_{\alpha q/11}$ fosfolipaz C'yi (PLC β) aktive ederek fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatı (PIP2) hidrolize ederek ikinci habercileri üretir: inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG). IP3, kalsiyumu (Ca^{2+}) harekete geçirmek için endoplazmik retikulumu (ER) uyarmaktadır. Artan hücre içi Ca^{2+} seviyeleri, GnRH nöronlarında kalsiyuma bağımlı sinyal yollarını aktive eder. DAG, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar 1 ve 2'yi (ERK1 ve ERK2) aktive eden kalsiyuma bağımlı protein kinaz C'yi (PKC) aktive etmektedir (Klosen ve Buranajitpirom, 2016).

KiSS-1/GPR54 sistemi, üreme sisteminin destekleyici rolü bulunmaktadır. Ayrıca, GnRH tarafından uyarılan gonadotropinlere yanıt olarak seks steroidlerinin salgılanması, kisspeptin nöronlarının düzenlenmesi, uterus ağırlığının artması, testislerde somatik ve germ hücre gelişimi ve sperm fonksiyonlarında iyileşmesinde rolü bulunmaktadır (Feng ve ark., 2019).

3. SONUÇ

KiSS-1/GPR54 sistemi, GnRH nöronlarının ana aktivatörü ve üremenin nöroendokrin yanıtının düzenlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca, ovaryumda foliküler olgunlaşması, embriyo implantasyonu, doğurganlık ve ergenlik düzenlemesi, sperm kapasitasyonu ve plasentasyonda rolü bulunan ve, üreme ekseninin olgunlaşması ve işlevi için kritik öneme sahiptir.

KiSS-1/GPR54 sistemi, üremenin kontrolü ve infertiliteye bağlı hastalıklara yönelik terapiler içerisinde umut vaat eden moleküllerden birisidir. Ancak, KiSS-1/GPR54 sistemi fizyolojisi ile hastalıklardaki fizyolojik rolünün aydınlatılmasına yönelik araştırma ve çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

Ansari-Lari, M., Kafi, M., Sokhtanlo, M., & Ahmadi, H. N. (2010). Reproductive performance of Holstein dairy cows in Iran. *Tropical Animal Health and Production*, 42, 1277-1283.

Bindari, Y. R., Shrestha, S., Shrestha, N., & Gaire, T. N. (2013). Effects of nutrition on reproduction-A review. *Adv. Appl. Sci. Res*, 4(1), 421-429.

Chagas, L. M., Bass, J. J., Blache, D., Burke, C. R., Kay, J. K., Lindsay, D. R., ... & Webb, R. (2007). Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. *Journal of dairy science*, 90(9), 4022-4032.

Daniel, J. A., Foradori, C. D., Whitlock, B. K., & Sartin, J. L. (2015). Reproduction and beyond, kisspeptin in ruminants. *Journal of animal science and biotechnology*, 6(1), 1-5.

De Roux, N., Genin, E., Carel, J. C., Matsuda, F., Chaussain, J. L., & Milgrom, E. (2003). Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19), 10972-10976.

De Vries, L., Shtaf, B., Phillip, M., & Gat-Yablonski, G. (2009). Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clinical endocrinology*, 71(4), 524-528.

Dobson, H., Smith, R. F., Royal, M. D., Knight, C. H., & Sheldon, I. M. (2007). The high-producing dairy cow and its reproductive performance. *Reproduction in domestic animals*, 42, 17-23.

Feng, T., Bai, J. H., Xu, X. L., & Liu, Y. (2019). Kisspeptin and its effect on mammalian spermatogenesis. *Current Drug Metabolism*, 20(1), 9-14.

Gilon, P., & Henquin, J. C. (2001). Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic β -cell function. *Endocrine reviews*, 22(5), 565-604.

Gutiérrez-Pascual, E., Martínez-Fuentes, A. J., Pinilla, L., Tena-Sempere, M., Malagon, M. M., & Castano, J. P. (2007). Direct pituitary effects of kisspeptin: activation of gonadotrophs and somatotrophs and stimulation of luteinising hormone and growth hormone secretion. *Journal of neuroendocrinology*, 19(7), 521-530.

- Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M. C., Keller, E., Caraty, A., ... & Kallo, I. (2010). The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *European Journal of Neuroscience*, 31(11), 1984-1998.
- Kaiser, U. B., & Kuohung, W. (2005). KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine*, 26, 277-284.
- Klosen, K. R., & Buranajitpirom, D. (2016). Kisspeptin signalling in the control of the gonadotropic axis. *TMJ*, 16(4), 650-662.
- Kotani, M., Detheux, M., Vandenbergaeerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J. M., Le Poul, E., ... & Parmentier, M. (2001). The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, 276(37), 34631-34636.
- Lee, D. K., Nguyen, T., O'Neill, G. P., Cheng, R., Liu, Y., Howard, A. D., ... & O'Dowd, B. F. (1999). Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS letters*, 446(1), 103-107.
- Macedo, G. G., Batista, E. D. O. S., Santos, G. M. G. D., D'Occhio, M. J., & Baruselli, P. S. (2021). Estradiol priming potentiates the kisspeptin-induced release of LH in ovariectomized cows. *Animals*, 11(5), 1236.
- Muir, A. I., Chamberlain, L., Elshourbagy, N. A., Michalovich, D., Moore, D. J., Calamari, A., ... & Harrison, D. C. (2001). AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*, 276(31), 28969-28975.
- Muir, A. I., Chamberlain, L., Elshourbagy, N. A., Michalovich, D., Moore, D. J., Calamari, A., ... & Harrison, D. C. (2001). AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*, 276(31), 28969-28975.
- Olaniyan, O. T., Meraiyebu, A. B., Auta, K. B., Dare, J. B., Anjorin, Y. D., & Shafe, M. O. (2013). Kisspeptin system: a multi-homeostatic system. *IOSR J Pharm Biol Sci*, 5(4), 87-101.
- Seminara, S. B., & Crowley Jr, W. F. (2008). Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 727-731.
- Suzuki, S., Kadokawa, H., & Hashizume, T. (2008). Direct kisspeptin-10 stimulation on luteinizing hormone secretion from bovine and porcine anterior pituitary cells. *Animal reproduction science*, 103(3-4), 360-365.
- Tena-Sempere, M. (2006). GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update*, 12(5), 631-639.
- Trevisan, C. M., Montagna, E., De Oliveira, R., Christofolini, D. M., Barbosa, C. P., Crandall, K. A., & Bianco, B. (2018). Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction?. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(4), 1259-1276.
- West, A., Vojta, P. J., Welch, D. R., & Weissman, B. E. (1998). Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*, 54(1), 145-148.
- Yániz, J., López-Gatius, F., Bech-Sàbat, G., García-Ispierto, I., Serrano, B., & Santolaria, P. (2008). Relationships between milk production, ovarian function and fertility in high-producing dairy herds in north-eastern Spain. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 38-43.

İMMUN SİSTEMİ GÜÇLENDİRİCİ VE SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA MUCİZEVİ ETKİYE SAHİP SALEP BİTKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE SALEP PLANT, WHICH HAS A MIRACLE EFFECT ON
IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING AND RESPIRATORY SYSTEM DISEASES

Volkan GÜL

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Fırat SEFAOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve
Biyomühendislik Bölümü, Kastamonu

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

İnsanoğlu geçmişten günümüze tarımsal faaliyetleri yürütmesindeki temel nedenlerin başında beslenme, giyinme ve barınma ihtiyaçlarını karşılamak gelmektedir. Bu özelliklerinin dışında hastalıkların tedavisinde öncelikli olarak doğada bulunan bitkiler tedavi amaçlı kullanılmaya başlamış, sonrasında bazı tıbbi ve aromatik bitkileri kültüre alınarak yetiştiriciliği yapılmaya başlanmıştır. Sanayi devrimi ile birlikte sentetik ilaçların kullanımı hızlı bir şekilde artsa da sentetik ilaçların halk sağlığına olan olumsuz etkileri nedeniyle günümüzde dünya genelinde tıbbi ve aromatik bitkilere olan talep giderek artmaya başlamıştır.

Ülkemiz konum itibari ile tıbbi ve aromatik bitkiler yönünden oldukça zengindir. Bu doğal zenginliği diğer bitkilerde olduğu gibi salep bitkisi türlerine de yansımaktadır. Özellikle ülkemiz orkide çeşitliliği bakımından Avrupa ve Ortadoğu'nun en zengin bölgeleri içerisinde yer almaktadır. Özellikle ülkemizde Orchidaceae familyasına ait yumrulu ve yumrusuz 24 cins ve 187 tür bulunmaktadır. Bu yüzden Türkiye'nin her bölgesinde orkide çeşitlerine rastlamak mümkündür. Bu yüzden yıllarca Anadolu topraklarında doğadan toplanan salep yumruları değişik amaçlar için kullanılmıştır. Ormanlık, dağlık, çayı ve meralarda doğal olarak yetişebilen salep türlerinin en değerli kısımlarını yumruları ve içeriğindeki glukoman maddesi oluşturmaktadır. Genellikler salep maddesi yumrularından elde edilmektedir. Salep stabilizeyi ve viskoziteyi artırdığı için yaygın olarak dondurma imalatında kullanılmaktadır. İmmun sistemi güçlendirici etkisi ile soğuk algınlığı, boğaz ağrılarında, öksürük ve balgam söktürücü olarak, solunum sistemi hastalıklarında oldukça etkilidir. Ayrıca iştah açıcı, sindirim sistemi rahatsızlıklarında, karaciğer, safra, pankreas gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu denli önemli olan salep bitkisinin doğadan bilinçsizce toplanması birçok türünün nesli tükenmeyle karşı karşıya kalmıştır. Salep üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen kültüre alınması ve istenilen verimin elde edilmesi ne yazık ki sağlanamamaktadır. Hem daha geniş bilimsel araştırmalara ışık tutmak hem de daha geniş alanlarda kültürü yapılabilmesi için salep bitkisi hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Soğuk algınlığı, glukoman, salep, orchidaceae, alternatif tıp, dondurma

ABSTRACT

One of the main reasons for human beings to carry out agricultural activities from the past to the present is to meet their nutritional, clothing, and shelter needs. Apart from these features, natural plants have started to be used primarily for therapeutic purposes in treating diseases. Then some medicinal and aromatic plants were cultured and grown. Although the use of synthetic drugs has increased rapidly with the industrial revolution, the demand for medicinal and aromatic plants has started to increase worldwide due to the negative effects of synthetic drugs on public health.

Our country is very rich in terms of medicinal and aromatic plants. This natural richness is reflected in the salep plant species and other plants. In particular, our country is among the richest regions of Europe and the Middle East regarding orchid diversity. Especially in our country, 24 genera and 187 species belong to the Orchidaceae family with and without tuber. Therefore, it is possible to come across orchid varieties in every region of Turkey.

For this reason, salep tubers collected from nature in Anatolian lands have been used for different purposes for years. The most valuable parts of salep species that can grow naturally in forests, mountains, streams, and pastures are tubers and glucomannan. It is generally obtained from the tubers of salep material. Salep is widely used in ice cream production as it increases stability and viscosity. Its immune system strengthening effect is very effective in colds, sore throats, cough and expectorant, and respiratory system diseases. It also treats many diseases, such as appetite stimulants, digestive system disorders, liver, bile, and pancreas.

The unconscious collection of the salep plant from nature, which is so important, has faced the extinction of many species. Although many studies have been done on salep, it is unfortunately not possible to cultivate it and obtain the desired yield. It has been tried to give information about the salep plant in order to shed light on wider scientific research and to cultivate it in wider areas.

Keywords: Orchidaceae, common cold, glucoman, salep, alternative medicine, ice cream

1. GİRİŞ

Orkidegiller (Orchidacea) familyasına ait olan salep bitkisi dünya genelinde çok geniş bir alana yayılım göstermiştir. Dünya genelinde 736 cins, 28000 tür ile dünyanın en büyük 3 familyasından birisini oluşturmaktadır (Christenhusz & Byng, 2016; Enderby, 2016). Salep bitkisinin olduğu familyaya çok fazla türden oluştuğu için toprak üzerinde, ağaçlar üzerinde, taşlık bölgelerde, çürükçül alanlarda ve parazit olan alanlarda yetişmektedir. Bunların toprak harici diğer alanlarda yetişen sap bitkileri yumrusuz olarak yetişmektedir (Kretuz, 1998). Dünya genelinde orkidelerin yayılışına akacak olursak, Orta ve Güney Amerika ve Avrupa'nın sıcak bölgelerinde Asya (Çin gibi), Güney Batı Avustralya bölgelerinin ılıman yerlerinde, Yunanistan, İtalya, Almanya, Arnavutluk, Hollanda, Letonya, Avrupa, Çin, Japonya, Sibirya ve Türkiye gibi bölgeler olmak üzere geniş bir yayılım göstermektedir (Beaman, 2001; Tubives, 2023). Ülkemizde ise salep bitkisinin 24 cins ve ortalama 90 türü bulunmaktadır. Ülkemizde geniş bir alana yayılış gösteren orkide Kuzey, Güney, Güneydoğu, Doğu, Doğu Akdeniz Anadolu bölgelerinde yayılış göstermektedir. Özellikle Antalya, Muğla, Adıyaman, Kastamonu, Kahramanmaraş, Van, Muş, Bitlis gibi çok geniş illerimizi kapsamaktadır (Baytop & Sezik, 1968; Sezik, 2002). Salep türlerinin en önemli ve kullanılanları *Anacamptis*, *Ophrys*, *Himantaglossum*, *Serapias*, *Barlia* gibi ovoid yumrulu olanlarla *Dactylorhiza* gibi parçalı yumrulu orkideleridir. Özellikle bu türlerden elde edilen salep maddesi gıda ve ilaç hammaddesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu maddeler genellikle salep bitkisinin yumrularından elde edilmektedir (Sezik, 1984).

1.1. Salep bitkisinin genel özelliği

Salep bitkisinin en değerli kısmını toprak altında oluşan yumruları oluşturmaktadır. Yumrular tek gözlü olup, 0,7-3,6 çaplı, 0,3-1,2 enli, 0,2-1,6 g ağırlığında yarı şeffaf, kirli sarı, pürüzlü, sert, kokusuz ve lezzetsizdir (Şen, 2016). Kök yapısı bakımından kökleri küresel ve silindirik yapıya sahip olup, kılcal kökleri olmadığından kökleri kendi kendini onaramamaktadır. Yaprakları şekil, rengi ve yapısı bitkinin cinsine göre değişmekle birlikte, paralel damarlı yapraklara sahiptir. Çiçekleri kaliks, korolla, erke ve dişi organlardan oluşmaktadır. Erke ve dişi organlar birleşerek ginostemiyum adı verilen özel bir yapı oluşturmaktadır. Tohumlar kapsüle benzer meyve içerisinde bulunmaktadır. Tohumların endospermi olmayıp, tohum içerisinde sadece embriyo bulunmaktadır. Bu özelliği yüzünden tohumların doğal ortamda ortalama %5 den azı çimlenebilmektedir (Şekil 1), (Rasmussen, 1995; Ortaş, 2011).



Şekil 1. *Serapias vomeracea* türüne ait salep bitkisinin genel görüntüsü

1.2. Salep bitkisinin iklim ve toprak özelliği

Salep bitkisinin ülkemiz genelinde yaygın olarak yetiştiriciliği yapılsa da genellikle deniz seviyesinden ortalama 2000 metre yüksek alanlarda daha iyi yetiştirme özelliği göstermektedir. Genellikle ormanlık, dağlık arazilerde, kayalık yamaçlarda, çalılık alanlarda, çayırlarda ve meralarda bazik dediğimiz kireçli topraklarda doğal olarak yetişmektedir. Kültüre alınan salep bitkisi hafif bünyeli, kısın su tutma kapasitesi yüksek olmayan organik maddece zengin topraklarda daha iyi yetişmektedir. (Baytop, 1999; Tübives, 2023).

1.3. Salep bitkisinin kimyasal özelliği

Salep ile ilgili çalışmalar yürüten araştırmacılar salep türlerinin morfolojik özellikleri bakımından farklılık göstermesinin yanı sıra kimyasal içeriklerinin de farklılık gösterdiğini

ifade etmişlerdir. Salep bitkisinin genel olarak içeriğinde nişasta, şeker, glikomannan ve azotlu maddeler içerdiğini ifade etmişlerdir (Baytop & Sezik, 1968). Salep bitkisinin içeriği tür bakımından farklılık göstermekte olup, ortalama içeriği değerlendirilecek olursa glukomannan içeriği %7-61 arasında, nişasta oranı %8-19 arasında, azotlu madde miktarı 0.5-1,5 arasında, kül miktarı 0,2-6 arasında, şeker oranı 1-4 arasında ve nem içeriği %6-12 arasında olduğu belirtilmektedir (Sezik & Özer, 1983). Salep bitkisinin en önemli etken maddesi olan glukomannanın molekül ağırlığı 200-2000 daltonda polisakkarittir (Şen, 2016).

2. SALEBİN KULLANIM ALANLARI

Salep (orkideler) toprak altında yumru ve rizom oluşturmaktadır. Salep bu yumrulardan elde edilmektedir. Genellikle salep üretmek için iki yumrudan sadece yan yumru alınarak kullanılmaktadır. Toprak altından elde edilen yumrular ipe dizilerek su veya sütle kaynatılarak açık havada kurutulmaktadır. Kurutulmuş yumrular öğütülerek salep haline getirilmektedir (Erdem, 2004). Yumrularından elde edilen salep gıda ve ilaç hammaddesi olarak kullanılmaktadır. Özellikle elde edilen salebin kalitesini içeriğinde bulunan glikomannan maddesi belirlemektedir. Elde edilen salep maddesi içerik olarak nişasta ağırlıklı olduğunda kalitesi ciddi anlamda düşmektedir. Elde edilen salep genellikle kış aylarının vazgeçilmeyen ve tarçın ile birlikte servis edilerek afiyetle içilen sağlıklı bir içecek olarak bilinmektedir. Salebin dondurmaya buluşması Kahramanmaraş yöresinde yaşayan ve Maraşlı Osman Ağa olarak bilinen ve salep içeceği satan bu kişinin satıştan arta kalan salebi bozulmasın diye kara gömerek bir gün bekledikten sonra salep içeceğinin dondurmaya benzer koyu kıvamda olduğunu ve sakız gibi uzadığını görmüş, tadına baktığında güzel bir lezzeti olduğunu fark etmesi üzerine bu şekilde kullanımına da başlanmıştır. Günümüzde ise Maraş dondurması olarak bilinmektedir. Genel itibari ile salep dondurmalarında, pastalarda, süt ürünlerinde stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kullanıldığı ürünlerde tatlandırıcı ve aroma verici olarak kullanılmaktadır (Şen, 2016).

Salepten elde edilen sıcak içecek grip, nezle, öksürük ve boğaz ağrılarını iyi gelmektedir. İçerik olarak kalsiyum ve protein bulundurması sayesinde bağışıklık sistemine karşı oldukça etkilidir. Bebek ve çocuklarda meydana gelen yaz ishallerinde ve yetişkinlerde meydana gelen kronik ishal vakalarında içeriğindeki etkin maddesi sayesinde ishali azaltmaya veya tamamen kesilmesine faydalı olmaktadır. Soğuk algınlığına bağlı olarak meydana gelen üst solunum enfeksiyonlarında boğazda oluşan balgamlar için balgam söktürücü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca afrodisyak ve cinsel kuvvet verici, iştah açıcı, felç giderici, zihin açıcı ve ferahlatıcı, üst ve alt sindirim sistemi olarak yemek borusu, mide, bağırsak, safra yolları gibi yerlerde meydana gelen tahrişleri önlemek için kullanılmaktadır (Tekinşen & Güner, 2009). Salep bitkisinin saymakla bitmeyen yararlarının yanında sıtma hastalığı tedavisinde, tok tutma özelliği, kireçlenme, dizanteri, baş ağrısı, vücutta oluşan yaraların tedavisinde kullanılmaktadır.

3. SONUÇ

Orkideler (Salep) dünya genelinde gıda, parfüm, tıbbi ve süs bitkisi olarak çok geniş alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle salebin elde edilme yöntemlerinden en önemlisi yetiştiği bölgede bulunan yöre halkı tarafından türlerin doğadan toplanarak elde edilme yoluna gidilmektedir. Bu şekilde şiddetli bir şekilde sökülmeleri veya henüz çiçeklenme dönemlerinde tohum meydana getirmeden tahrip edilmesi yok olmalarına neden olmaktadır. Bu şekilde tahribatın yok olmasını önlemek için çıkarılan yasalara rağmen piyasa değeri yüksek ve değerli bir bitki olan salebin kaçak yollarla tahribatına devam edilmektedir. Bunun yanında doğal alanların

şehirleşme, sanayileşme, aşırı otlatma, orman yangınları gibi tahribatları nedeniyle salep bitkisinin nesli tükenmekle yüz yüze kalmıştır. Bu şekilde önemli bir ekonomik değere sahip olan salep bitkisinden vazgeçilmesi oldukça zor gözükmektedir. Ne yazık ki bu kadar önemli bir bitki olan salebin neslini koruyabilmek için kültüre alınabilecek yeterli düzeyde araştırma ve geliştirme çalışmaları kısıtlı bölgelerde yetersiz düzeyde yapılmıştır. Bu çalışma sadece ülkemizde değil tüm dünya için önemli bir gıda ve tıbbi bitkisi olan salep hakkında yapılacak olan geniş kapsamlı araştırmalara ışık tutarak ülke genelinde yetiştiriciliği yapılabilecek türlerin belirlenerek kültüre alınması, bu konuda bölge insanı ve çiftçisinin bilgilendirilmesi amacıyla derlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baytop, T., & Sezik, E. (1968). Türk salep çeşitleri üzerinde araştırmalar. *Journal of the Faculty of Pharmacology*, 4, 61-68.
2. Baytop, T. (1999). Türkiyede bitkiler ile tedavi. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Yayınları*, İstanbul, 444.
3. Beaman, T. E., & Beaman, T. E. (2001). *Orchids of Sarawak*. Natural History Publications (Borneo).
4. Christenhusz, M. J., & Byng, J. W. (2016). The number of known plants species in the world and its annual increase. *Phytotaxa*, 261(3), 201-217.
5. Endersby, J. (2016). *Orchid: a cultural history*. University of Chicago Press.
6. Kreutz, C. A. J., & Seckel, B. J. (1998). Ophrys antalyensis C.A.J. Et B.J. Seckel Spec. Nov., *Die Orchideender Turkey*, pp, 752.
7. Ortaş, İ. (2011). Orkide ve mikoriza'sının bitki çimlenmesi ve gelişimi üzerine etkisi. I. *Salep Orkidesi Çalıştayı*, 24-25.
8. Rasmussen, H. N. (1995). *Terrestrial orchids: from seed to mycotrophic plant*. Cambridge University Press.
9. Sezik, E., & Özer, B. (1983). Kastamonu salebinin menşei ve Kastamonu civarının orkideleri. *TÜBİTAK Proje No: TBAG-424, Ankara*.
10. Sezik, E., 1984. Orkidelerimiz. Türkiye'nin Orkideleri. Sandoz Kültür Y ayınları. No.6. S.166.
11. Sezik, E. (2002). Turkish orchids and salep. *Acta Pharmaceutica Turcica*, 44, 151-157.
12. Şen, M. (2016). Türkiye'nin değişik yörelerinden toplanan orkidelerden elden edilen saleplerin özelliklerinin belirlenmesi ve geleneksel yöntemle Maraş usulü dondurma yapımında ürün kalitesine etkilerinin araştırılması. (Doktora Tezi), *Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ*.
13. Tekinşen, K. K., & Güner, A. (2009). Kahramanmaraş yöresinde yetişen saleplerin kimyasal bileşiminin ve bazı fizikokimyasal niteliklerinin araştırılması. *SÜ BAP Proje*, (06401061).
14. Tekinşen, K. K., & Güner, A. (2010). Chemical composition and physicochemical properties of tubera salep produced from some Orchidaceae species. *Food Chemistry*, 121(2), 468-471.
15. Tubives 2023. Türkiye Bitkileri Veri Servisi. (Erişim Tarihi: 15.01. 2023). <http://www.tubives.com>

ANTİDİYABETİK ETKİYE SAHİP ASPİRİN BİTKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF ASPİR PLANT WITH ANTIDIABETIC EFFECT

Fırat SEFAOĞLU¹ & Volkan GÜL²

Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi Genetik Biyoyühendislik Bölümü,
3700, Kuzeykent/Kastamonu
Bayburt Üniversitesi Aydıntepe Meslek Yüksekokulu Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ÖZET

Dünyanın hemen hemen her bölgesinde yetişebilen aspir, stres faktörlerine dayanıklı, oldukça geniş kullanım alanına sahip bir bitkidir. Çok eski dönemlerde dünyanın pek çok ülkesinde üretimi yapılmış olan aspir bitkisinin, önceleri tıbbi amaçlarla, gıda ve kumaş boyacılığında kullanılmış, daha sonraki dönemlerde ise, tohumundaki yağı için üretilmiştir. Bu bitkinin tıbben faydalı olduğu yapılan çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Yapılan klinik testlerde bitkinin tansiyonu düşürdüğü, damarlarda kan akışını artırdığı ve dokuların oksijen miktarını artırdığı belirlenmiştir. Bunun yansıra Aspir çiçeklerinin amino asitler, mineral maddeler ve bazı vitaminlerin (B1, B2, B12, C ve E) bakımından zengin bir içeriği sahip olması bitkisel çay olarak tüketimini artırmaktadır. Üretim kapasitesinin geniş olmasına rağmen aspir bitkisi, sınırlı alanlarda ve belirli ekolojilerde üretilmektedir. Gerek tıbbi olarak gerekse alternatif bir yağ bitkisi olan aspirin üretime katkıda bulunmak amacıyla tanınırlığının ve ekim alanının artırılmasına yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antidiyabetik, Aspir, aspir çayı, vitaminler

ABSTRACT

Safflower, which can be grown in almost every region of the world, is a plant that is resistant to stress factors and has a wide range of uses. The safflower plant, which was produced in many countries of the world in ancient times, was used for medicinal purposes, food and fabric dyeing, and later it was produced for the oil in its seed. It has been proven by various clinical and laboratory studies that this plant is medically beneficial. In clinical tests, it has been determined that the plant reduces blood pressure, increases blood flow in the vessels and increases the oxygen content of the tissues. In addition, the fact that Safflower flowers have a rich content of amino acids, mineral substances and some vitamins (B1, B2, B12, C and E), increases its consumption as herbal tea. Despite its large production capacity, the safflower plant is produced in limited areas and in certain ecologies. In order to contribute to the production of aspirin, which is an alternative oil plant, it is necessary to carry out studies to increase its recognition and cultivation area.

Keywords: Antidiabetic, Safflower, safflower tea, vitamins

GİRİŞ

Türkiye Orta Doğu ülkeleri arasında endemiklik oran ve çeşitlilik açısından en geniş floraya sahip olan bir ülkedir (Özhatay et al., 2009; Atik et al., 2010). Ülkemizin bu denli zengin bir fauna ve floraya sahip olmasını sağlayan sahip olduğu ekolojik farklılıklardır (Deniz, 2012).

Tıbbi ve aromatik bitkilerin hem tedavi amaçlı hem de ticari olarak kullanımını insanoğlunun var olduğu günden bu yana devam etmektedir. Ülkelerde ise tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımının ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olarak gerçekleştiği görülmektedir

(Acıbuca & Budak, 2018). Ülkemizde de bu durumun çok eskilere dayandığı bilinmektedir. Bu bitkilerin sahip olduğu antioksidan, antiviral, antibiyotik gibi immün sistemi güçlendirecek etkileri nedeniyle verilen önemde her geçen gün artmaktadır (Bayraktar ve Tekçe, 2018; Tekce ve ark., 2020).

Alternatif tıpta kullanılan bitkilerin, biyoaktif bileşenler bakımından zengin olması, sağlık açısından asırlardır bilinen faydalı yönleri nedeniyle her geçen gün önemi artmaktadır (Santini ve Novellino, 2014). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun büyük bir kısmının (yaklaşık %80) tedavi amacıyla tıbbi bitkileri veya bu bitkilerden elde edilen ilaçları kullandığını rapor etmiştir. Söz konusu bitkilerden birside, aspir (*Cardamus tinctorius* L.)'dir.

Kurak ve yarı kurak bölgelerde düzensiz ve yetersiz yağış nedeniyle, sınırlı sayıda bitkide ekonomik üretim yapılabilmektedir. (Flagella ve ark. 2002; Reddy ve ark. 2003). Bu koşullar altında yetiştirilecek en önemli ürünlerden biri aspirdir. Aspir kuraklığa dayanımının yüksek olması, toprak istekleri bakımından seçici olmaması, tarımsal mekanizasyona uygun olması ve girdi maliyetlerinin düşük olması gibi özelliklerinden dolayı, dünyada önemi giderek artan bir bitkidir (Coşge ve Kaya, 2008)

Üretim kapasitesinin geniş olmasına rağmen aspir bitkisi, sınırlı alanlarda ve belirli ekolojilerde üretilmektedir. Gerek tıbbi olarak gerekse alternatif bir yağ bitkisi olan aspirin üretime katkıda bulunmak amacıyla tanınırlığının ve ekim alanının artırılmasına yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ülkemizde aspir'de uygun çeşitlerin ve agronomik uygulamaların yeterince belirlenmemesi, tescil ettirilen genotiplerin verim unsurlarının düşük olması alım-satımının, değerlendirmesi ve organizasyonunun olmayışı gibi faktörler ekiliş ve üretim potansiyelinin sınırlanmasına neden olmuştur.

ASPIR ŞİİRİ

Yıllar önce tanıdım, sonra vazgeçmez oldum,
Değişik isimlerle onu çok yerde buldum,
Anadolu köylüsü her yerde üretiyor,
Soğuk sıkım alınan yağları tüketiyor,
Yağ dikenini de denir, yağı lezzetle yenir,
Şeker, kolesterol ve kiloya karşı gelir.
Kuzu dişine benzer tohumları bembeyaz
, Her şartlarda ürüyor, yağışlar düşse de az,
Çiçekleri safrandır, yemeğe lezzet katar,
Arıların dostudur, en çok balı o tutar,
Çorba, yumurta pişir, hatta salataya kat,
Balık ve patatesi aspir yağıyla kızart,
Fazla kilolar için spordan önce kullan,
Cildi bronzlaştırmaya, temiz yağıyla yağlan,
Sapları hayvanlara, tohumlarını kuşyemi,
O bir Anadolulu, bunu bilelim emi!

Ülkesel ihtiyaca, aspir ekelim dostlar,

Yüksek verimler için, iyi bakılım dostlar.

Prof. Dr. Fikret AKINERDEM (2006)

Aspir Bitkisinin Genel Özellikleri

Compositae familyasına ait *Carthamus* cinsinden olan aspir bitkisinin dünya’da tespit edilmiş 25 türü mevcuttur (Singh, Nimbkar 2006). Üretimi yapılan aspir (*Carthamus tinctorious* L.) *Carthamus lanatus* (Saffron thistle) ve *Carthamus oxyacantha* (Wild safflower) türlerinden elde edilmiştir (Ahlawat 2008). Tek yıllık ve yabancı döllenmiş bir bitkidir. Aspir tohumları yağ (%35-50), protein (%15-20) ve kabuktan (%35-40) oluşmaktadır (Şakir ve Başalma 2005). Söz konusu bitkinin yetiştirilmesinin temel amacı tohumlarından elde edilen yağ olmakla birlikte pek çok alanda kullanılabilmesidir (Park *et al.* 2005).

Doymamış yağ asitleri ve E vitamini bakımından zengin, doymuş yağ asitleri bakımından fakir olan aspir yemeklik yağ olarak tüketilmesinin yanı sıra boya, vernik, cila ve sabun gibi pek çok alanın ham maddesini oluşturan bir bitkidir (Corleto *et al.* 1997). Yemeklik yağ bakımından değerli olmasının temel sebebi içeriğindeki doymamış yağ oranı miktarının ve E vitamini değerinin yüksek olmasıdır (Arslan vd 2003). Yağı çıkarılan aspir tohumundaki protein oranı %22-24 arasında değişmekte ve değerli bir hayvan yemi olarak kullanılmaktadır (Babaoğlu 2007). Bitkinin çiçeğinin içerdiği carthamin oranı %0,3-0,6 arasında olup sahip boyar madde olarak kullanılmasının yanı sıra bir çok hastalığın (kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, kolesterol gibi) tedavisinde kullanılmaktadır (Dejau ve Mündel 1996; İnan ve Kırıcı 2001). Sanayi devriminden önce yoğun bir şekilde boyar madde olarak kullanılan bu bitki sanayi devrimi ile birlikte önemini kaybetmiştir. Aspir bitkisinden elde edilen boyanın solmaması da önemli bir özellik sanayide kullanım önemini artırmaktadır. Son zamanlarda organik gıda maddelerine verilen önemin artması bu bitkinin tekrardan önemini artmasına neden olmuştur. Aspir bitkisi gerek yazlık, gerekse kışlık olarak yetiştirilebilen, ekolojik streslere karşı oldukça duyarlı ayrıca tarımsal mekanizasyona uygun olması bitkinin önemini daha da artırmaktadır (Babaoğlu 2007).

M.Ö. 3500 yıl önce Mısırda ekiminin yapıldığına dair araştırmalar bulunan aspir bitkisinin dünya ya Güney Asya’dan, Akdeniz ülkelerinden ve Orta doğu’dan yayılmıştır. Mısırda İlk başlarda tıbbi bitki olarak üretilen aspir bitkisi çiçeklerinden boya maddesi edilmiş sonrasında ise yağı için üretime başlanmıştır (Babaoğlu 2007). 1940-1945 yıllarında Bulgaristan’dan gelen göçmenlerin Ülkemize aspir bitkisini getirdikleri ve ilk olarak Balıkesir bölgesinde dikenli tiplerinin ekimi yapılmıştır. Son dönemlerde biyodizel özelliğinin de ortaya çıkması ve önemli bir enerji bitkisi olduğunun anlaşılması, Ülkemiz tarımında bitkinin önemini artırmıştır. Ülkemizde yağlı tohumlar arasında aspir üretiminin payı çok düşük seviyede (%1.4) olmasına rağmen yağ endüstrisi ve biyodizel olarak kullanımının yaygınlaşmasıyla gelecek yıllarda bitkinin ekim alanının ve öneminin artacağı düşünülmektedir.

Aspir bitkisi kurak şartlarda diğer bitkilere kıyasla daha ekonomik olarak yetişebilmektedir. Bunun temel nedeni bitkinin kazık kök sistemine sahip olmasıdır. Kurağa dayanımının yanı sıra soğuğa da dayanıklı olması, daha genel ifadeyle iklim ve toprak istekleri açısından seçici olmaması bitkinin yarı kurak ekolojilerde özellikle hububat ile münavebeye girmesini mümkün kılmaktadır. Hububatın dışında baklagiller ile de ekim nöbetine girebilmesi ülke ekonomisine önemli katkıda bulunmasına sebep olacaktır (Gürbüz 1987).

Her ne kadar kurak şartlarda yetişme özelliği olsada sulama ile daha yüksek verim alınabilmektedir. Ülkemizde aspir üretiminde sulama ve gübreleme gibi agronomik uygulamalar yapılmamaktadır. Bu bitki üzerine yapılan ıslah çalışmalarında sulama olmak üzere diğer agronomik uygulamaların aspride yüksek verim almayı mümkün kılmaktadır.

ASPIR BİTKİSİNİN KULLANIM ALANLARI

Çin, Japonya, Hindistan, Mısır ve İran, İtalya, Fransa ve İspanya gibi ülkelerde üretimi yapılmış olan aspir bitkisinin, bu ülkelerde önceleri tıbbi amaçlarla, gıda ve kumaş boyacılığında kullanılmış, daha sonraki dönemlerde ise, tohumundaki yağı için üretilmiştir. Bu ülkeler arasında özellikle Çin’de yalnızca çiçekleri için yetiştiriciliği yapılmaktadır. Ülkede aspir çiçekleri pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Aspir çiçeklerinin amino asitler, mineral maddeler ve bazı vitaminlerin (**B1, B2, B12, C ve E**) bakımından zengin bir içeriği sahip olması bitkisel çay olarak tüketimini artırmaktadır. Sarı, kırmızı, beyaz, krem ve turuncu renge sahip olan çiçeklerden özellikle sarı çiçeklerin antioksidan madde içerdiğinin daha fazla olması bu çiçeklerden çay yapılmasının daha yararlı olacağı bildirilmiştir. Aspir bitkisi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hastalıkları kadınların regl dönemlerinde, kalp-damar hastalıklarında ve tranma sonucu meydana gelen şişlik ve ağrıların tedavisinde gibi sıralayabiliriz. Bu bitkinin tıbben faydalı olduğu yapılan çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmaları kanıtlanmıştır. Yapılan klinik testlerde bitkinin tansiyonu düşürdüğü, damarlarda kan akışını artırdığı ve dokuların oksijen miktarını artırdığı belirlenmiştir. Aspir yaprakları kullanılarak yapılan çayın Afganistan ve Hindistanda kadınların düşük yapmalarını önleyici olarak kullanılmıştır. Yine bahsi geçen ülkelerde aspir bitkisinin bütün organlarının satıldığı ve afrodisyak olarak da ülkede kullanılmaktadır. Yine ülkesel bazda kullanım şekli değişmekle birlikte genel olarak ateş düşürücü olarak, kusmayı teşvik ettiği için zehirlenmelerde panzehir kabızlığa karşı (ishal yapıcı) kullanılmıştır. Tıbbi olarak kullanılmasının yanı sıra bazı Ortadoğu ve Asya ülkelerinde gıdaların sarı ve turuncu renk almaları sağlamaları için gıda boyası olarak İran’da ise peynir yapımında koku ve yumuşaklık için ayrıca peynirin mayalanması için aspir bitkisi kullanılmaktadır. Bu kullanımlarının yanısıra bazı baklagiller ve susam ile karıştırılarak çerez olarak tüketilmektedir. Aspir bitkisi, yeşilken direkt otlamak suretiyle veya sıra, silaj veya kuru ot (yem) yapılmak suretiyle hayvan yemi olarak kullanılmaktadır. Aspirin yem yapılmak suretiyle kullanımında elde edilen besin değeri yulaf ve yoncaya eşdeğerdir.

SONUÇ

Tıbbi aromatik bitkiler doğanın gizemli ve değerli bitkileri olarak insan oğlunun her daim dikkatini çekmiştir. Bu bitkiler ile ilgili yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Tıbbi aromatik bitkilerin içeriğindeki etken madde ekolojik, iklim ve toprak şartları gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Söz konusu bitkilerin kimyasal yapılarının ve bunlara etki eden faktörlerin belirlenmesi oldukça önem arz etmektedir. Bitkilerle tedavi ister tıp alanında olsun ister halk arasında olsun yıllardır vazgeçilmeyen bir yol olmuştur. Halk arasında yaygın olarak kullanılan bitkiler arasında yer alan kuşburnunun da birçok alanda kullanımı mevcuttur. Kozmetik sanayinde, hastalıkların tedavisinde ve peyzaj çalışmaları gibi çok geniş kullanım alanlarında kuşburnuyu görmek mümkündür. Kuşburnunun bileşenlerinden dolayı oluşan terapatik etkileri, antimikrobiyal, antiseptik antioksidan, antikanser gibi aktivitelerin olduğu yapılan deneysel çalışmalarla bulunmuştur. Bu araştırma ile ilerleyen yıllarda ülkemiz açısından değerli olan bu bitkilerle yapılacak araştırmalara zemin hazırlamak, bitkinin tanınırlığını artırmak ve yetiştiriciliğini desteklemek açısından kuşburnu bitkisi hakkında genel bilgi verilmeye çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Acıbuca V., Budak D.B. 2018. Dünya’da ve Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 33(1), 37-44.

2. Andersson S. C., Rumpunen K., Johansson E., ve Olsson M.E., 2011. Carotenoid content and composition in rose hips (*Rosa* spp.) during ripening, determination of suitable maturity marker and implications for health promoting food products. *Food Chemistry* 128 (2011) 689–696
3. Anşın R., Kılınç., M. 1996. Doğu karadeniz bölgesinde yetişen doğal *Rosa*. L.. taksonları, Kuşburnu Sempozyumu, Eylül, Gümüşhane Bildiriler Kitabı: 85-95.
4. Atik A.D., Öztekin M., Erkoç, F. 2010. Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki Endemik Bitkilere Örnekler. *Gazi University Journal of Gazi Educational Faculty (GUJGEF)*, 30(1).
5. Başgel, S. 2005. Çeşitli şifalı bitkilerde eser element ve bazı önemli polifenollerin tayini (Master's thesis).
6. Bayraktar, B., Tekce, E. 2018. Deneysel Olarak Sıcaklık Stresi Oluşturulan Broilerde Farklı Oranlarda Kullanılan Bazı Bitkisel Ekstrelerin Serum Demir Seviyesine Etkisinin İncelenmesi. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 1(2), 50-55.
7. Baytop, T. 1999. Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün. Nobel Tıp Kitabevleri.
8. Boyd, P.D. 2012. *Rosa spinosissima*-aspects of its natural history and associations with people from prehistory to the present day. In WFRS 12th International Heritage Rose Conference, Sakura, Japan June.
9. Çınar İ., Çolakoğlu, A.S. 2004. Potential health benefits of rose hip products. In I International Rose Hip Conference 690 (pp. 253-258).
10. Deliorman O.D., Hartevitoğlu, A., 2013. Kuşburnu Bitkisinin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri, *Spatula*, 3, 1, 23-30.
11. Deniz İ., 2012. Odun Dışı Orman Ürünleri Endüstrisi Ders Notları, 170, Trabzon.
12. Doğan A., Kazankaya, A., Çelik, F., Uyak, C., 2006. Kuşburnunun Halk Hekimliğindeki Yeri ve Bünyesindeki Bileşenler Açısından Yararları, II. Ulusal Üzümsü Meyveler Sempozyumu, Eylül, Tokat, Bildiriler Kitabı: 45-53.
13. Güneş M., Şen, S. M. 2001. Tokat Yöresinde Doğal Olarak Yetişen Kuşburnuların (*Rosa* spp.) Seleksiyon Yoluyla Islahı Üzerinde Bir Araştırma. *Bahçe*, 30(1).
14. Kutbay H.G., Kılınç, M., 1996. Kuşburnu (*Rosa*. L.) Türlerinin Taksonomik Özellikleri ve Türkiye'deki Yayılışları. Kuşburnu Sempozyumu, 5-6 Eylül 1996, Gümüşhane, Türkiye, s.75-83.
15. Macit, M.G., Köse, Y.B. 2015. Medicinal plants used for folk medicine in Oltu (Erzurum/Turkey), *Biological Diversity and Conservation*, 8(2), 74-80.
16. Özçelik, H., Gül, A., Özgökçe, F., Ünal, M., Özkan, G., Fakir, H., Korkmaz, M. 2009. Türkiye *rosa* l.(gül) taksonlarının genetik çeşitliliğinin tespiti, ekonomiye kazandırılma olanaklarının araştırılması ve Süleyman Demirel Üniversitesi bünyesinde rosaryum (gülistan) tesisi.
17. Özhatay N., Kültür Ş., Aslan, S., 2009. Check-list of Additional Taxa to The Supplement Flora of Turkey IV, *Turk. J. Bot.*, 33, 191-226.
18. Santini A., Novellino E., 2014. Nutraceuticals: Beyond the Diet Before the Drugs. *Current Bioactive Compounds*, 10(1),1-12.
19. Sarıbaş, M. 1996. Batı Karadeniz Bölgesinde Doğal Yayılış Yapan *Rosa canina* L. Kuşburnu) nun Bazı Morfolojik Palinolojik ve Tohum Özellikleri, Kuşburnu Sempozyumu, 5(6), 65-74.

20. Savir, Z. 2008. Munzur dağı (Erzincan) kuşburnu (*Rosa spp.*) genetik kaynakları (Yüksek Lisans Tezi). YYÜ Fen Bil. Ens. Van.
21. Tekce, E., Bayraktar, B., Aksakal, V. 2019. Investigation of the effects of some herbal extracts used in different ratios on meat fatty acid profile level in experimental heat stress created in broilers. Poultry IntechOpen, London.
22. Tumbas V.T., M Čanadanović-Brunet J., D Četojević-Simin D., S Četković G., M- Đilas S. Gille L., 2012. Effect of rosehip (*Rosa canina* L.) phytochemicals on stable free radicals and human cancer cells. J Sci Food Agric 2012; 92: 1273–1281
23. URL-3, <http://web.ogm.gov.tr/birimler/merkez/odundisiurun/Dokumanlar/bitkiselurunler>
24. subemudurlugu/BITKISEL%20URUNLER/KUŞBURNU_X.pdf
25. Yörük, B. E. 2006. Siirt yöresinde yetişen kuşburnuların (*Rosa spp.*) meyve özelliklerinin tanımlanması (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Van).

**FONKSİYONEL SPERMA BELİRTECİ A-KİNAZ BAĞLAYICI PROTEİN-4
PREKÜRSÖR PROTEİNİ (ProAKAP4) FİZYOLOJİSİNİN İNCELENMESİ**

INVESTIGATION OF THE PHYSIOLOGY OF THE FUNCTIONAL SPERMA MARKER
A-KINASE BINDING PROTEIN-4 PRECURSOR PROTEIN (ProAKAP4)

Şeyma AYDEMİR

Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik Meslek Yüksekokulu, Laborant ve
Veterinerlik Programı

ORCID ID: 0000-0003-0636-8212

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

ÖZET

ProAKAP4, spermin fibröz kılıfının ana yapısal proteini olan AKAP4'ün (A-kinaz Anchor protein 4) öncüsü, sperm işlevselliğini, yani motiliteyi, kapasiteyi ve doğurganlığı düzenleyen ve spermatozoanın fonksiyonel bir belirteci polipeptiddir. ProAKAP4, sperm kamçısının yapısal ve işlevsel bir proteindir. AKAP4 ve öncüsü ProAKAP4'ün her ikisi de hücre içi proteinlerdir ve yalnızca mayoz sonrası sperm hücrelerinin (spermatidler ve spermatozoa) sitoplazmasında bulunmaktadır. ProAKAP4 miktarı, spermatozoanın flagellum aktivitesini ve fonksiyonelliğini döllenme yerine kadar sürdürme yeteneğini yansıtmaktadır.

ProAKAP4, sperma özgü bir protein olması ve spermatogenezin belirteci olması nedeniyle infertilite ile ilişkili hastalıkların tedavilerinde terapötik etkisi bildirilen bir moleküldür.

Bu kapsamda, Fonksiyonel Sperma Belirteci A-Kinaz Bağlayıcı Protein-4 Prekürsör Proteini (ProAKAP4) Fizyolojisinin İncelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle infertilite rahatsızlıkları ve hastalıklarını hedefleyen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: A-Kinaz Bağlayıcı Protein-4 Prekürsör Proteini (ProAKAP4), AKAP4'ün (A-kinaz Anchor protein 4), Sperma Belirteçleri, Üreme

ABSTRACT

ProAKAP4 is a precursor of AKAP4 (A-kinase Anchor protein 4), the main structural protein of the fibrous sheath of sperm, a polypeptide that regulates sperm functionality, namely motility, capacity and fertility, and is a functional marker of spermatozoa. ProAKAP4 is a structural and functional protein of sperm flagella. AKAP4 and its precursor ProAKAP4 are both intracellular proteins and are only found in the cytoplasm of post-meiotic sperm cells (spermatids and spermatozoa). The amount of ProAKAP4 reflects the ability of spermatozoa to maintain flagellum activity and functionality up to the site of fertilization.

Since ProAKAP4 is a sperm-specific protein and a marker of spermatogenesis, it is a molecule with reported therapeutic effects in the treatment of infertility-related diseases.

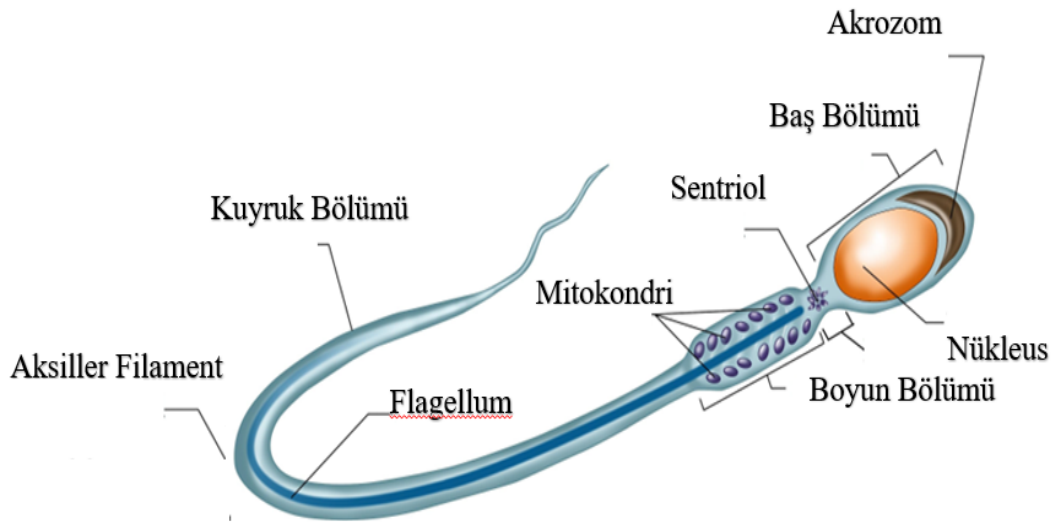
In this context, it is aimed to Investigate the Physiology of the Functional Sperm Marker A-Kinase Binding Protein-4 Precursor Protein (ProAKAP4). In addition, it is thought that the

development of therapeutic interventions specifically targeting infertility disorders and diseases and the data to be obtained by combining what has been done in this field will be a valuable resource for future studies.

Keywords: A-Kinase Binding Protein-4 Precursor Protein (ProAKAP4), AKAP4 (A-kinase Anchor protein 4), Sperm Markers, Reproduction

1. GİRİŞ

Olgun bir sperm morfolojik olarak tamamı tek, sürekli bir plazma zarı ile sınırlanmış baş, orta parça ve kuyruk bölgelerini (Şekil 1) içeren oldukça farklılaşmış tek bir hücredir. Spermatozoa hareketliliği, oldukça organize bir organel olan flagellum tarafından yönlendirilmektedir. Flagellum'un ara parça olarak adlandırılan proksimal kısmı, çevresinde mitokondri içerirken, distal veya terminal parça esas olarak aksel filament olarak da adlandırılan aksonemden oluşmaktadır. Flagellumun tamamı, merkez boyunca lifli bir kılıfla ana parçada çevrelenmiş bir aksoneme sahiptir. Spermatozoa motilitesini yönlendirmektedir. (Mortimer, 2018).



Şekil 1. Sperm morfolojik yapısının şematik görünümü

Spermatozoa ortamı, fibröz kılıf ve aksonem arasındaki karışma, sperm motilitesinin ve kapasitasyonunun devamlılığı için gereklidir. Sperm motilitesinin düzenlenmesi için uygun sinyali ve düzenleyici süreci için koordineli ve lokalize bir sinyal mekanizması gereklidir. AKAP4 ve öncüsü ProAKAP4'ün her ikisi de hücre içi proteinlerdir ve yalnızca mayoz sonrası sperm hücrelerinin (spermatidler ve spermatozoa) sitoplazmasında bulunmaktadır (Delehedde ve ark., 2019). Bir ejakülatta, yalnızca olgun spermatozoada bulunurlar ancak boğalarda, bufalolarda, aygırlarda, farelerde ve köpeklerde gösterildiği gibi asla seminal plazmada bulunmamaktadır (Sergeant ve ark., 2016; Delehedde ve ark., 2018).

AKAP4, sperm hareketliliğini, hipermotilitesini ve kapasitasyonunu destekleyen transdüksiyon sinyalinin ve metabolik süreçlerin özgülüğü üzerinde bir etki gösterir (Delehedde ve ark., 2019). ProAKAP4 miktarı, spermatozoanın kamçıyı fertilizasyon

bölgesine kadar aktif ve işlevsel tutma yeteneğini yansıtır ve birçok memeli türünde ilerleyici motilite ile pozitif olarak ilişkisi bulunmaktadır (Fang ve ark., 2019; Griffin ve ark., 2020). AKAP4 geninin hedeflenen bozulması, sperm fibröz kılıf displazisi ve progresif motilitesinin olumsuz etkilemektedir (Miki ve ark., 2002; Cui ve ark., 2016).

ProAKAP4, AKAP4 (A-kinaz Anchor protein)'ün öncüsüdür. ProAKAP4 ve aktif formu AKAP4, çeşitli memeli türlerinde ifade edilir ve hayvanlar aleminde ~% 70 oranında yüksek bir homoloji oranında korunmaktadır (Delehedde ve ark., 2019). At (Turner ve ark., 2015), boğa (Peddinti ve ark., 2008), koç (Riesco ve ark., 2020), köpek (Le Couazer ve ark., 2019) bulunmaktadır. Atlarda proAKAP4, ilk kez Turner ve ark. (2005) tarafından AKAP4'ün aktif olmayan bir formu olarak tanımlanmıştır. İkincisi, A-protein kinazı bağlayan ve spesifik olarak spermatozoa flagellum'a lokalize edilmiş AMPc'ye bağlı sinyali düzenleyen protein formudur. Bu orijinal AKAP4 fonksiyonunun spermatozoanın motilite kontrol mekanizmaları ile ilgili olduğunu ileri sürmektedir (Turner ve ark., 2005). Boğalarda proAKAP4, yoğunluk gradyanlı santrifüjleme kullanılarak izole edilen yüksek kaliteli spermatozoalarda yüksek düzeyde ve AKAP4 ekspresyonu, motilite parametreleri ve fertilitate ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Griffin ve ark., 2020). Ayrıca, başlangıç proAKAP4 miktarının, çözündürme sonrası aygırların semeni iki tip sulandırıcıda depolandığında farklı olduğu gösterilmiştir (Blommaert ve ark., 2021). ProAKAP4, progresif motilite ile korelasyonunun yanı sıra daha olgun spermatozodaki ekspresyonu nedeniyle aygırlarda semen kalitesinin iyi bir biyobelirteci olduğu bildirilmiştir (Griffin ve ark., 2020). Diğer yandan küçükbaş hayvan türlerinde suni tohumlama protokollerini iyileştirmek için, koruma teknolojilerinden sonra sperm kalite değerlendirmesini optimize etmek çok önemlidir. Yeni biyomoleküllere dayanan ve redoks dengesi ve ProAKAP4 gibi sperm motilitesinde yer alan proteinlerle ilgili gelişen teknolojiler, koç spermi değerlendirmesinde başarılı bir şekilde uygulanabildiği bildirilmektedir (Riesco ve ark., 2021).

İnfertilite problemleriyle birlikte kısırlık günümüzde yükselen bir toplumsal sorundur. Testis kanserleri gibi erkek üreme bozukluklarının prevalansında artış ve dünya çapında sperm sayısında düşüş meydana geldiği bildirilmiştir. Son on yılda, proAKAP4 proteininin, spermatogenez kalitesini ve sperm kalitesini değerlendirmek için rutin olarak ölçülebilen yeni bir moleküler sperm parametresini temsil edebileceğine dair literatürler bulunmaktadır. Yapısal olarak proAKAP4 polipeptidi, olgun AKAP4'te hareketli ve canlı spermatozoa tarafından dönüştürülmeli ve sonuç olarak sperm işlevselliğini, yani motiliteyi, kapasitasyon ve doğurganlığı düzenlemektedir. Testiste proAKAP4 öncüsü, AKAP4 aktif molekülünün bir depo formu olarak spermatid aşamasından olgun ejaküle edilmiş spermatozoaya kadar mevcuttur. ProAKAP4 gibi bir protein işaretleyicinin kullanımıyla, araştırmacılar ve klinisyenler artık prelinik, toksikolojik ve klinik çalışmalarda semen kalitesini değerlendirmek için yararlı bir işlevsel test olarak kullanılmaktadır. ProAKAP4 düzeyleri, ELISA olan 4MID® Kitleri ile kolaylıkla ölçülebilmektedir. Bu fonksiyonel deneyler, proAKAP4'ün doğrudan ejaküle edilen spermatozoda nitelendirilmesine imkan sağlamaktadır. Sperm işlevselliği ve erkek doğurganlık bozukluklarının bir biyobelirteci olarak Sperm hareketliliği ve dolayısıyla canlı spermatozoa ile ilişkili olan proAKAP4, daha uygun suni tohumlama ayarlarını seçmeden önce semen işlevselliğini değerlendirmek açısından da faydalı bir parametre olduğu bildirilmektedir (Riesco ve ark., 2021).

Bu kapsamda üremenin düzenlenmesinde, Fonksiyonel Sperma Belirteci A-Kinaz Bağlayıcı Protein-4 Prekürsör Proteini (ProAKAP4) Fizyolojisinin ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

2. FONKSİYONEL SPERMA BELİRTECİ A-KINAZ BAĞLAYICI PROTEİN-4 PREKÜRSÖR PROTEİNİ (ProAKAP4) FİZYOLOJİSİNİN İNCELENMESİ

A-Kinaz Bağlayıcı Protein-4 Prekürsör Proteini (ProAKAP4) ve olgun AKAP4, spermatozoanın spesifik yapısal ve fonksiyonel proteinleridir (Luconi ve ark., 2011; Sergeant ve ark., 2019). ProAKAP4 olarak adlandırılan tam uzunluktaki AKAP4, Xp 11.22 lokusunda AKAP4 geni tarafından kodlanmaktadır (Turner ve ark., 1998). AKAP4 geni, yapısal olarak farklı yaklaşık 50 üye içeren ve A-kinaz ankor proteinlerin ailesi içerisinde yer almaktadır. Diğer AKAP'lerin aksine, proAKAP4 ve AKAP4, erkek sperm hücrelerinin kamçısında lokalize olmuştur (Luconi ve ark., 2011; Sergeant ve ark., 2019). proAKAP4 yapısal olarak AKAP4'ün polipeptit öncü biçimidir. İnsanlarda proAKAP4, 854 amino asitli bir protein olarak ifade edilmektedir. Daha sonra 188 birinci amino asidi içermeyen "olgun" bir AKAP4 proteinine dönüştürülmektedir. Ancak, proAKAP4'ün sentezi, metabolizması ve endoproteolitik işlenmesinde yer alan düzenleyici mekanizmalar netlik kazanamamıştır (Luconi ve ark., 2011; Sergeant ve ark., 2019). AKAP4 polipeptitleri, çeşitli memeli türlerinde eksprese edilir ve proAKAP4, kertenkele ve timsah gibi sürüngen türlerinden tüm memelilere kadar %70'ten fazla homoloji oranıyla yüksek oranda korunmuş bir moleküldür (Camera ve ark., 1994; Hu ve ark., 2009; Andersen ve ark., 2016; Delehedde ve ark., 2018; Nixon ve ark., 2019). Aygır sperminde donma/çözülme sonrasında proAKAP4 konsantrasyonu, hız kinematik parametrelerinin yanı sıra toplam ve ilerleyici motilite ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Dordas-Perpinya ve ark., 2022). AKAP4 ve ProAKAP4 gibi yeni proteinler, sperm motilitesi ile yakın korelasyonları nedeniyle, farklı memeli türlerinde fertilizasyon başarısının öngörücüleri ve sperm kalitesi değerlendirmesinde önem kazanmıştır (Moretti ve ark., 2007; Xu ve ark., 2012; Sergeant ve ark., 2019). ProAKAP4, prodomain adı verilen protein sekansı 003 ile AKAP4 proteininin öncüsü bir proteindir (Blommaert ve ark., 2019). ProAKAP4 (Akap4) geni, insan X kromozomunun kısa kolunun Xp 11.22 lokusunda bulunmaktadır (Ruelle ve ark., 2019).

AKAP4, büyük ölçüde A-kinaz çapa protein ailesinin geniş ailesinin sperme özgü üyesi olarak bilinmektedir. AKAP ailesi üyelerinin tümü, protein kinaz A'nın (PKA) düzenleyici alt birimine bağlanma ve aktif holoenzimi ayrı hücresele lokalizasyonlarla sınırlama özelliğini paylaşmaktadır (Nakamura ve ark., 2013). Hem öncü hem de aktif protein spermatozoada bulunur ve öncü proAKAP4, AKAP4 aktif molekülünün bir depo formu olarak spermden bulunmaktadır. Boşalan spermatozoa transkripsiyonel olarak inaktif olduğundan, proAKAP4 tamamen testislerde ve boşalmadan önce sentezlenmektedir. Akap4 geni spermatogenezin sadece postmeiotik fazında eksprese edilmektedir (Huang ve ark., 2005; Blommaert ve ark., 2019). Sperma analizleri için klasik yöntemler, spermatozoanın nasıl hareketli ve verimli olabileceğini belirlemede yetersizdir. Suni tohumlama ortamlarında rutin semen analizlerini iyileştirmek için son zamanlarda protein biyobelirteçlerine dayalı fonksiyonel testler gibi yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bunların arasında proAKAP4 doğurganlıkla ilişkili bir biyobelirteçlerden birisidir (Sara ve ark., 2022).

3. SONUÇ

ProAKAP4 ve olgun AKAP4 (A-kinaz çapa proteini 4), sperm fonksiyonelliğini (motilite, kapasite) ve fertilitiyi etkileyen spermatozoanın hem spesifik yapısal hem de fonksiyonel belirteci olan proteinleridir. AKAP4, sperm motilitesini ve hipermotilitesini düzenlediği bilinen enolaz gibi glikolitik enzimler ve kinazlar, fosfatazlar dahil olmak üzere birçok protein ortağıyla etkileşime girmektedir. ProAKAP4 ve olgun AKAP4 (A-kinaz çapa proteini 4), sperm testisten dışı kanalına yolculuğu sırasında çevresel stresin sensörleri olarak rolü bulunmaktadır. ProAKAP4 proteini, spermanın morfolojisi, motilite, hipermotilite ve

kapasitasyon ve işlevi için dahil olmak üzere çok önemli fonksiyonlarını düzenlemesi nedeniyle üreme için kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, ProAKAP4, üremenin kontrolü ve infertiliteye bağlı hastalıklara yönelik terapiler içerisinde umut vaat eden moleküllerden birisidir. Ancak, ProAKAP4 fizyolojisi ile infertiliteye bağlı hastalıklardaki fizyolojik rolünün aydınlatılmasına yönelik araştırma ve çalışmaların artırılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Aitken, R. J., & Baker, M. A. (2013). Causes and consequences of apoptosis in spermatozoa; contributions to infertility and impacts on development. *International Journal of Developmental Biology*, 57(2-3-4), 265-272.
- Mortimer, D. (2018). The functional anatomy of the human spermatozoon: relating ultrastructure and function. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 24(12), 567-592.
- Andersen, J. M., Herning, H., Witczak, O., & Haugen, T. B. (2016). Anti-Müllerian hormone in seminal plasma and serum: association with sperm count and sperm motility. *Human Reproduction*, 31(8), 1662-1667.
- Blommaert, D., Sergeant, N., Delehedde, M., Donnay, I., Lejeune, J. P., Franck, T., & Serteyn, D. (2021). First results about ProAKAP4 concentration in stallion semen after cryopreservation in two different freezing media. *Cryobiology*, 102, 133-135.
- Blommaert, D., Sergeant, N., Delehedde, M., Jouy, N., Mitchell, V., Franck, T., ... & Serteyn, D. (2019). Expression, localization, and concentration of A-kinase anchor protein 4 (AKAP4) and its precursor (proAKAP4) in equine semen: Promising marker correlated to the total and progressive motility in thawed spermatozoa. *Theriogenology*, 131, 52-60.
- Blommaert, D., Sergeant, N., Delehedde, M., Jouy, N., Mitchell, V., Franck, T., ... & Serteyn, D. (2019). Expression, localization, and concentration of A-kinase anchor protein 4 (AKAP4) and its precursor (proAKAP4) in equine semen: Promising marker correlated to the total and progressive motility in thawed spermatozoa. *Theriogenology*, 131, 52-60.
- Blommaert, D., Sergeant, N., Delehedde, M., Jouy, N., Mitchell, V., Franck, T., ... & Serteyn, D. (2019). Expression, localization, and concentration of A-kinase anchor protein 4 (AKAP4) and its precursor (proAKAP4) in equine semen: Promising marker correlated to the total and progressive motility in thawed spermatozoa. *Theriogenology*, 131, 52-60.
- Carrera, A., Gerton, G. L., & Moss, S. B. (1994). The major fibrous sheath polypeptide of mouse sperm: structural and functional similarities to the A-kinase anchoring proteins. *Developmental biology*, 165(1), 272-284.
- Cui, Z., Sharma, R., & Agarwal, A. (2016). Proteomic analysis of mature and immature ejaculated spermatozoa from fertile men. *Asian Journal of Andrology*, 18(5), 735.
- Delehedde, M., Bloomaert, D., Jouy, N., Scabello, J., Miersman, H., Franck, T., ... & Sergeant, N. (2018). Concentration of proAKAP4 as a pertinent read-out of sperm quality in mammals. *Animal Reproduction Science*, 194, 24.
- Delehedde, M., Bloomaert, D., Jouy, N., Scabello, J., Miersman, H., Franck, T., ... & Sergeant, N. (2018). Concentration of proAKAP4 as a pertinent read-out of sperm quality in mammals. *Animal Reproduction Science*, 194, 24.
- Delehedde, M., Carracedo, S., Selleslagh, M., Eddarkaoui, S., Amirat-Briand, L., & Sergeant, N. (2019). ProAKAP4 polypeptide as a biomarker of sperm functionality and male fertility disorders. *International Journal of Gynecology and Reproductive Sciences*, 2(1), 3-19.

- Delehedde, M., Carracedo, S., Selleslagh, M., Eddarkaoui, S., Amirat-Briand, L., & Sergeant, N. (2019). ProAKAP4 polypeptide as a biomarker of sperm functionality and male fertility disorders. *International Journal of Gynecology and Reproductive Sciences*, 2(1), 3-19.
- Delehedde, M., Carracedo, S., Selleslagh, M., Eddarkaoui, S., Amirat-Briand, L., & Sergeant, N. (2019). ProAKAP4 polypeptide as a biomarker of sperm functionality and male fertility disorders. *International Journal of Gynecology and Reproductive Sciences*, 2(1), 3-19.
- Dordas-Perpinyà, M., Yanez-Ortiz, I., Sergeant, N., Mevel, V., Bruyas, J. F., Catalán, J., ... & Miró, J. (2022). ProAKAP4 Concentration Is Related to Sperm Motility and Motile Sperm Subpopulations in Frozen–Thawed Horse Semen. *Animals*, 12(23), 3417.
- F. Riesco, M., Anel-Lopez, L., Neila-Montero, M., Palacin-Martinez, C., Montes-Garrido, R., Alvarez, M., ... & Anel, L. (2020). ProAKAP4 as novel molecular marker of sperm quality in ram: an integrative study in fresh, cooled and cryopreserved sperm. *Biomolecules*, 10(7), 1046.
- Fang, X., Huang, L. L., Xu, J., Ma, C. Q., Chen, Z. H., Zhang, Z., ... & Sun, L. (2019). Proteomics and single-cell RNA analysis of Akap4-knockout mice model confirm indispensable role of Akap4 in spermatogenesis. *Developmental biology*, 454(2), 118-127.
- Griffin, R. A., Swegen, A., Baker, M., Aitken, R. J., Skerrett-Byrne, D. A., Rodriguez, A. S., ... & Gibb, Z. (2020). Mass spectrometry reveals distinct proteomic profiles in high-and low-quality stallion spermatozoa. *Reproduction*, 160(5), 695-707.
- Hu, Y., Yu, H., Pask, A. J., O'Brien, D. A., Shaw, G., & Renfree, M. B. (2009). A-kinase anchoring protein 4 has a conserved role in mammalian spermatogenesis. *Reproduction*, 137(4), 645-654.
- Miki, K., Willis, W. D., Brown, P. R., Goulding, E. H., Fulcher, K. D., & Eddy, E. M. (2002). Targeted disruption of the Akap4 gene causes defects in sperm flagellum and motility. *Developmental biology*, 248(2), 331-342.
- Huang, Z., Somanath, P. R., Chakrabarti, R., Eddy, E. M., & Vijayaraghavan, S. (2005). Changes in intracellular distribution and activity of protein phosphatase PP1 γ 2 and its regulating proteins in spermatozoa lacking AKAP4. *Biology of reproduction*, 72(2), 384-392.
- Le Couazer, D., Sergeant, N., Jouy, N., Michaud, S., Loyens, A., Delehedde, M., ... & Bencharif, D. (2019). Expression of proAKAP4 in dog semen as promising marker of sperm quality.
- Luconi, M., Cantini, G., Baldi, E., & Forti, G. (2011). Role of a-kinase anchoring proteins (AKAPs) in reproduction. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 16(4), 1315-1330.
- Malo, C., Carracedo, S., Delehedde, M., Sergeant, N., & Skidmore, J. A. (2021). Identification of proAKAP4 concentration variations in dromedary sperm and their correlation with monthly semen parameters. *Reproduction & Fertility*, 2(4), 268.
- Moretti, E., Scapigliati, G., Pascarelli, N. A., Baccetti, B., & Collodel, G. (2007). Localization of AKAP4 and tubulin proteins in sperm with reduced motility. *Asian journal of andrology*, 9(5), 641-649.
- Nakamura, N., Dai, Q., Williams, J., Goulding, E. H., Willis, W. D., Brown, P. R., & Eddy, E. M. (2013). Disruption of a spermatogenic cell-specific mouse enolase 4 (eno4) gene causes sperm structural defects and male infertility. *Biology of reproduction*, 88(4), 90-1.
- Nixon, B., Johnston, S. D., Skerrett-Byrne, D. A., Anderson, A. L., Stanger, S. J., Bromfield, E. G., ... & Dun, M. D. (2019). Modification of crocodile spermatozoa refutes the tenet that post-testicular sperm maturation is restricted to mammals. *Molecular & Cellular Proteomics*, 18, S58-S76.

Peddinti, D., Nanduri, B., Kaya, A., Feugang, J. M., Burgess, S. C., & Memili, E. (2008). Comprehensive proteomic analysis of bovine spermatozoa of varying fertility rates and identification of biomarkers associated with fertility. *BMC systems biology*, 2, 1-13.

Riesco, M. F., Anel-Lopez, L., Neila-Montero, M., Palacin-Martinez, C., Montes-Garrido, R., Alvarez, M., ... & Anel, L. ProAKAP4 as novel molecular marker of sperm quality in ram: an integrative study in fresh, cooled and cryopreserved sperm. *Biomolecules*. 2020; 10: 1046.

Ruelle, I., Charreaux, F., Bencharif, D., Thorin, C., Michaud, S., Schmitt, E., ... & Delehedde, M. (2019). Assessment of the sperm specific protein proAKAP4 as a marker to evaluate sperm quality and fertility in Holstein bulls. *Rev. Bras. Reprod. Anim*, 43(2), 472.

Sara, C., Lamia, B. A., Marta, D. P., Yolanda, R. E., Romain, D., Nicolas, S., & Maryse, D. (2022). ProAKAP4 protein marker: Towards a functional approach to male fertility. *Animal Reproduction Science*, 107074.

Sergeant, N., Briand-Amirat, L., Bencharif, D., & Delehedde, M. (2019). The sperm specific protein proAKAP4 as an innovative marker to evaluate sperm quality and fertility. *J. Dairy Vet. Sci*, 11, 555803.

Sergeant, N., Briand-Amirat, L., Bencharif, D., & Delehedde, M. (2019). The sperm specific protein proAKAP4 as an innovative marker to evaluate sperm quality and fertility. *J. Dairy Vet. Sci*, 11, 555803.

Sergeant, N., Jumeau, F., Eddarkaoui, S., Sigala, J., Dossou, G. F., Delehedde, M., ... & Mitchell, V. (2016). Investigating proteomic methods and tools to assess sperm quality. *Animal Reproduction Science*, 100(169), 125-126.

Turner, R. M., Casas-Dolz, R., Schlingmann, K. L., & Hameed, S. (2005). Characterization of an A-kinase anchor protein in equine spermatozoa and examination of the effect of semen cooling and cryopreservation on the binding of that protein to the regulatory subunit of protein kinase-A. *American journal of veterinary research*, 66(6), 1056-1064.

Turner, R. M., Casas-Dolz, R., Schlingmann, K. L., & Hameed, S. (2005). Characterization of an A-kinase anchor protein in equine spermatozoa and examination of the effect of semen cooling and cryopreservation on the binding of that protein to the regulatory subunit of protein kinase-A. *American journal of veterinary research*, 66(6), 1056-1064.

Turner, R. M., Johnson, L. R., Haig-Ladewig, L., Gerton, G. L., & Moss, S. B. (1998). An X-linked gene encodes a major human sperm fibrous sheath protein, hAKAP82: genomic organization, protein kinase A-RII binding, and distribution of the precursor in the sperm tail. *Journal of Biological Chemistry*, 273(48), 32135-32141.

Xu, W., Hu, H., Wang, Z., Chen, X., Yang, F., Zhu, Z., ... & Qiao, Z. (2012). Proteomic characteristics of spermatozoa in normozoospermic patients with infertility. *Journal of proteomics*, 75(17), 5426-5436.

İMMUN SİSTEMİ GÜÇLENDİRİCİ VE SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA MUCİZEVİ ETKİYE SAHİP SALEP BİTKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE SALEP PLANT, WHICH HAS A MIRACLE EFFECT ON
IMMUNE SYSTEM STRENGTHENING AND RESPIRATORY SYSTEM DISEASES

Doç. Dr. Volkan GÜL

Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Dr. Öğr. Üyesi Fırat SEFAOĞLU

Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik
Bölümü, Kastamonu

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

İnsanoğlu geçmişten günümüze tarımsal faaliyetleri yürütmesindeki temel nedenlerin başında beslenme, giyinme ve barınma ihtiyaçlarını karşılamak gelmektedir. Bu özelliklerinin dışında hastalıkların tedavisinde öncelikli olarak doğada bulunan bitkiler tedavi amaçlı kullanılmaya başlamış, sonrasında bazı tıbbi ve aromatik bitkileri kültüre alınarak yetiştiriciliği yapılmaya başlanmıştır. Sanayi devrimi ile birlikte sentetik ilaçların kullanımı hızlı bir şekilde artsa da sentetik ilaçların halk sağlığına olan olumsuz etkileri nedeniyle günümüzde dünya genelinde tıbbi ve aromatik bitkilere olan talep giderek artmaya başlamıştır.

Ülkemiz konum itibari ile tıbbi ve aromatik bitkiler yönünden oldukça zengindir. Bu doğal zenginliği diğer bitkilerde olduğu gibi salep bitkisi türlerine de yansımaktadır. Özellikle ülkemiz orkide çeşitliliği bakımından Avrupa ve Ortadoğu'nun en zengin bölgeleri içerisinde yer almaktadır. Özellikle ülkemizde Orchidaceae familyasına ait yumrulu ve yumrusuz 24 cins ve 187 tür bulunmaktadır. Bu yüzden Türkiye'nin her bölgesinde orkide çeşitlerine rastlamak mümkündür. Bu yüzden yıllarca Anadolu topraklarında doğadan toplanan salep yumruları değişik amaçlar için kullanılmıştır. Ormanlık, dağlık, çayı ve meralarda doğal olarak yetişebilen salep türlerinin en değerli kısımlarını yumruları ve içeriğindeki glukoman maddesi oluşturmaktadır. Genellikler salep maddesi yumrularından elde edilmektedir. Salep stabilizeyi ve viskoziteyi artırdığı için yaygın olarak dondurma imalatında kullanılmaktadır. İmmun sistemi güçlendirici etkisi ile soğuk algınlığı, boğaz ağrılarında, öksürük ve balgam söktürücü olarak, solunum sistemi hastalıklarında oldukça etkilidir. Ayrıca iştah açıcı, sindirim sistemi rahatsızlıklarında, karaciğer, safra, pankreas gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu denli önemli olan salep bitkisinin doğadan bilinçsizce toplanması birçok türünün nesli tükenmeyle karşı karşıya kalmıştır. Salep üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen kültüre alınması ve istenilen verimin elde edilmesi ne yazık ki sağlanamamaktadır. Hem daha geniş bilimsel araştırmalara ışık tutmak hem de daha geniş alanlarda kültürü yapılabilmesi için salep bitkisi hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Soğuk algınlığı, glukoman, salep, orchidaceae, alternatif tıp, dondurma

ABSTRACT

One of the main reasons for human beings to carry out agricultural activities from the past to the present is to meet their nutritional, clothing, and shelter needs. Apart from these features, natural plants have started to be used primarily for therapeutic purposes in treating diseases. Then some medicinal and aromatic plants were cultured and grown. Although the use of synthetic drugs has increased rapidly with the industrial revolution, the demand for medicinal and aromatic plants has started to increase worldwide due to the negative effects of synthetic drugs on public health.

Our country is very rich in terms of medicinal and aromatic plants. This natural richness is reflected in the salep plant species and other plants. In particular, our country is among the richest regions of Europe and the Middle East regarding orchid diversity. Especially in our country, 24 genera and 187 species belong to the Orchidaceae family with and without tuber. Therefore, it is possible to come across orchid varieties in every region of Turkey.

For this reason, salep tubers collected from nature in Anatolian lands have been used for different purposes for years. The most valuable parts of salep species that can grow naturally in forests, mountains, streams, and pastures are tubers and glucomannan. It is generally obtained from the tubers of salep material. Salep is widely used in ice cream production as it increases stability and viscosity. Its immune system strengthening effect is very effective in colds, sore throats, cough and expectorant, and respiratory system diseases. It also treats many diseases, such as appetite stimulants, digestive system disorders, liver, bile, and pancreas.

The unconscious collection of the salep plant from nature, which is so important, has faced the extinction of many species. Although many studies have been done on salep, it is unfortunately not possible to cultivate it and obtain the desired yield. It has been tried to give information about the salep plant in order to shed light on wider scientific research and to cultivate it in wider areas.

Keywords: Orchidaceae, common cold, glucoman, salep, alternative medicine, ice cream

1. GİRİŞ

Orkidegiller (Orchidacea) familyasına ait olan salep bitkisi dünya genelinde çok geniş bir alana yayılım göstermiştir. Dünya genelinde 736 cins, 28000 tür ile dünyanın en büyük 3 familyasından birisini oluşturmaktadır (Christenhusz & Byng, 2016; Enderby, 2016). Salep bitkisinin olduğu familyaya çok fazla türden oluştuğu için toprak üzerinde, ağaçlar üzerinde, taşlık bölgelerde, çürükçül alanlarda ve parazit olan alanlarda yetişmektedir. Bunların toprak harici diğer alanlarda yetişen sap bitkileri yumrusuz olarak yetişmektedir (Kretuz, 1998). Dünya genelinde orkidelerin yayılışına akacak olursak, Orta ve Güney Amerika ve Avrupa'nın sıcak bölgelerinde Asya (Çin gibi), Güney Batı Avustralya bölgelerinin ılıman yerlerinde, Yunanistan, İtalya, Almanya, Arnavutluk, Hollanda, Letonya, Avrupa, Çin, Japonya, Sibirya ve Türkiye gibi bölgeler olmak üzere geniş bir yayılım göstermektedir (Beaman, 2001; Tubives, 2023). Ülkemizde ise salep bitkisinin 24 cins ve ortalama 90 türü bulunmaktadır. Ülkemizde geniş bir alana yayılış gösteren orkide Kuzey, Güney, Güneydoğu, Doğu, Doğu Akdeniz Anadolu bölgelerinde yayılış göstermektedir. Özellikle Antalya, Muğla, Adıyaman, Kastamonu, Kahramanmaraş, Van, Muş, Bitlis gibi çok geniş illerimizi kapsamaktadır (Baytop & Sezik, 1968; Sezik, 2002). Salep türlerinin en önemli ve kullanılanları *Anacamptis*, *Ophrys*, *Himantaglossum*, *Serapias*, *Barlia* gibi ovoid yumrulu olanlarla *Dactylorhiza* gibi parçalı yumrulu orkideleridir. Özellikle bu türlerden elde edilen salep maddesi gıda ve ilaç hammaddesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu maddeler genellikle salep bitkisinin yumrularından elde edilmektedir (Sezik, 1984).

1.1. Salep bitkisinin genel özelliği

Salep bitkisinin en değerli kısmını toprak altında oluşan yumruları oluşturmaktadır. Yumrular tek gözlü olup, 0,7-3,6 çaplı, 0,3-1,2 enli, 0,2-1,6 g ağırlığında yarı şeffaf, kirli sarı, pürüzlü, sert, kokusuz ve lezzetsizdir (Şen, 2016). Kök yapısı bakımından kökleri küresel ve silindirik yapıya sahip olup, kılcal kökleri olmadığından kökleri kendi kendini onaramamaktadır. Yaprakları şekil, rengi ve yapısı bitkinin cinsine göre değişmekle birlikte, paralel damarlı yapraklara sahiptir. Çiçekleri kaliks, korolla, erke ve dişi organlardan oluşmaktadır. Erke ve dişi organlar birleşerek ginostemiyum adı verilen özel bir yapı oluşturmaktadır. Tohumlar kapsüle benzer meyve içerisinde bulunmaktadır. Tohumların endospermi olmayıp, tohum içerisinde sadece embriyo bulunmaktadır. Bu özelliği yüzünden tohumların doğal ortamda ortalama %5 den azı çimlenebilmektedir (Şekil 1), (Rasmussen, 1995; Ortaş, 2011).



Şekil 1. *Serapias vomeracea* türüne ait salep bitkisinin genel görüntüsü

1.2. Salep bitkisinin iklim ve toprak özelliği

Salep bitkisinin ülkemiz genelinde yaygın olarak yetiştiriciliği yapılsa da genellikle deniz seviyesinden ortalama 2000 metre yüksek alanlarda daha iyi yetiştirme özelliği göstermektedir. Genellikle ormanlık, dağlık arazilerde, kayalık yamaçlarda, çalılık alanlarda, çayırlarda ve meralarda bazik dediğimiz kireçli topraklarda doğal olarak yetişmektedir. Kültüre alınan salep bitkisi hafif bünyeli, kısın su tutma kapasitesi yüksek olmayan organik maddece zengin topraklarda daha iyi yetişmektedir. (Baytop, 1999; Tübives, 2023).

1.3. Salep bitkisinin kimyasal özelliği

Salep ile ilgili çalışmalar yürüten araştırmacılar salep türlerinin morfolojik özellikleri bakımından farklılık göstermesinin yanı sıra kimyasal içeriklerinin de farklılık gösterdiğini

ifade etmişlerdir. Salep bitkisinin genel olarak içeriğinde nişasta, şeker, glikomannan ve azotlu maddeler içerdiğini ifade etmişlerdir (Baytop & Sezik, 1968). Salep bitkisinin içeriği tür bakımından farklılık göstermekte olup, ortalama içeriği değerlendirilecek olursa glukomannan içeriği %7-61 arasında, nişasta oranı %8-19 arasında, azotlu madde miktarı 0.5-1,5 arasında, kül miktarı 0,2-6 arasında, şeker oranı 1-4 arasında ve nem içeriği %6-12 arasında olduğu belirtilmektedir (Sezik & Özer, 1983). Salep bitkisinin en önemli etken maddesi olan glukomannanın molekül ağırlığı 200-2000 daltonda polisakkarittir (Şen, 2016).

2. SALEBİN KULLANIM ALANLARI

Salep (orkideler) toprak altında yumru ve rizom oluşturmaktadır. Salep bu yumruların elde edilmektedir. Genellikle salep üretmek için iki yumrudan sadece yan yumru alınarak kullanılmaktadır. Toprak altından elde edilen yumrular ipe dizilerek su veya sütle kaynatılarak açık havada kurutulmaktadır. Kurutulmuş yumrular öğütülerek salep haline getirilmektedir (Erdem, 2004). Yumrularından elde edilen salep gıda ve ilaç hammaddesi olarak kullanılmaktadır. Özellikle elde edilen salebin kalitesini içeriğinde bulunan glikomannan maddesi belirlemektedir. Elde edilen salep maddesi içerik olarak nişasta ağırlıklı olduğunda kalitesi ciddi anlamda düşmektedir. Elde edilen salep genellikle kış aylarının vazgeçilmeyen ve tarçın ile birlikte servis edilerek afiyetle içilen sağlıklı bir içecek olarak bilinmektedir. Salebin dondurmaya buluşması Kahramanmaraş yöresinde yaşayan ve Maraşlı Osman Ağa olarak bilinen ve salep içeceği satan bu kişinin satıştan arta kalan salebi bozulmasın diye kara gömerek bir gün bekledikten sonra salep içeceğinin dondurmaya benzer koyu kıvamda olduğunu ve sakız gibi uzadığını görmüş, tadına baktığında güzel bir lezzeti olduğunu fark etmesi üzerine bu şekilde kullanımına da başlanmıştır. Günümüzde ise Maraş dondurması olarak bilinmektedir. Genel itibari ile salep dondurmalarında, pastalarda, süt ürünlerinde stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kullanıldığı ürünlerde tatlandırıcı ve aroma verici olarak kullanılmaktadır (Şen, 2016).

Salepten elde edilen sıcak içecek grip, nezle, öksürük ve boğaz ağrılarını iyi gelmektedir. İçerik olarak kalsiyum ve protein bulundurması sayesinde bağışıklık sistemine karşı oldukça etkilidir. Bebek ve çocuklarda meydana gelen yaz ishallerinde ve yetişkinlerde meydana gelen kronik ishal vakalarında içeriğindeki etkin maddesi sayesinde ishali azaltmaya veya tamamen kesilmesine faydalı olmaktadır. Soğuk algınlığına bağlı olarak meydana gelen üst solunum enfeksiyonlarında boğazda oluşan balgamlar için balgam söktürücü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca afrodisyak ve cinsel kuvvet verici, iştah açıcı, felç giderici, zihin açıcı ve ferahlatıcı, üst ve alt sindirim sistemi olarak yemek borusu, mide, bağırsak, safra yolları gibi yerlerde meydana gelen tahrişleri önlemek için kullanılmaktadır (Tekinşen & Güner, 2009). Salep bitkisinin saymakla bitmeyen yararlarının yanında sıtma hastalığı tedavisinde, tok tutma özelliği, kireçlenme, dizanteri, baş ağrısı, vücutta oluşan yaraların tedavisinde kullanılmaktadır.

3. SONUÇ

Orkideler (Salep) dünya genelinde gıda, parfüm, tıbbi ve süs bitkisi olarak çok geniş alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle salebin elde edilme yöntemlerinden en önemlisi yetiştiği bölgede bulunan yöre halkı tarafından türlerin doğadan toplanarak elde edilme yoluna gidilmektedir. Bu şekilde şiddetli bir şekilde sökülmeleri veya henüz çiçeklenme dönemlerinde tohum meydana getirmeden tahrip edilmesi yok olmalarına neden olmaktadır. Bu şekilde tahribatın yok olmasını önlemek için çıkarılan yasalara rağmen piyasa değeri yüksek ve değerli bir bitki olan salebin kaçak yollarla tahribatına devam edilmektedir. Bunun yanında doğal alanların

şehirleşme, sanayileşme, aşırı otlatma, orman yangınları gibi tahribatları nedeniyle salep bitkisinin nesli tükenmekle yüz yüze kalmıştır. Bu şekilde önemli bir ekonomik değere sahip olan salep bitkisinden vazgeçilmesi oldukça zor gözükmektedir. Ne yazık ki bu kadar önemli bir bitki olan salebin neslini koruyabilmek için kültüre alınabilecek yeterli düzeyde araştırma ve geliştirme çalışmaları kısıtlı bölgelerde yetersiz düzeyde yapılmıştır. Bu çalışma sadece ülkemizde değil tüm dünya için önemli bir gıda ve tıbbi bitkisi olan salep hakkında yapılacak olan geniş kapsamlı araştırmalara ışık tutarak ülke genelinde yetiştiriciliği yapılabilecek türlerin belirlenerek kültüre alınması, bu konuda bölge insanı ve çiftçisinin bilgilendirilmesi amacıyla derlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baytop, T., & Sezik, E. (1968). Türk salep çeşitleri üzerinde araştırmalar. *Journal of the Faculty of Pharmacology*, 4, 61-68.
2. Baytop, T. (1999). Türkiyede bitkiler ile tedavi. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul*, 444.
3. Beaman, T. E., & Beaman, T. E. (2001). *Orchids of Sarawak*. Natural History Publications (Borneo).
4. Christenhusz, M. J., & Byng, J. W. (2016). The number of known plants species in the world and its annual increase. *Phytotaxa*, 261(3), 201-217.
5. Endersby, J. (2016). *Orchid: a cultural history*. University of Chicago Press.
6. Kreutz, C. A. J., & Seckel, B. J. (1998). Ophrys antalyensis C.A.J. Et B.J. Seckel Spec. Nov., *Die Orchideender Turkey*, pp, 752.
7. Ortaş, İ. (2011). Orkide ve mikoriza'sının bitki çimlenmesi ve gelişimi üzerine etkisi. I. *Salep Orkidesi Çalıştayı*, 24-25.
8. Rasmussen, H. N. (1995). *Terrestrial orchids: from seed to mycotrophic plant*. Cambridge University Press.
9. Sezik, E., & Özer, B. (1983). Kastamonu salebinin menşei ve Kastamonu civarının orkideleri. *TÜBİTAK Proje No: TBAG-424, Ankara*.
10. Sezik, E., 1984. Orkidelerimiz. Türkiye'nin Orkideleri. Sandoz Kültür Y ayınları. No.6. S.166.
11. Sezik, E. (2002). Turkish orchids and salep. *Acta Pharmaceutica Turcica*, 44, 151-157.
12. Şen, M. (2016). Türkiye'nin değişik yörelerinden toplanan orkidelerden elden edilen saleplerin özelliklerinin belirlenmesi ve geleneksel yöntemle Maraş usulü dondurma yapımında ürün kalitesine etkilerinin araştırılması. (Doktora Tezi), *Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ*.
13. Tekinşen, K. K., & Güner, A. (2009). Kahramanmaraş yöresinde yetişen saleplerin kimyasal bileşiminin ve bazı fizikokimyasal niteliklerinin araştırılması. *SÜ BAP Proje*, (06401061).
14. Tekinşen, K. K., & Güner, A. (2010). Chemical composition and physicochemical properties of tubera salep produced from some Orchidaceae species. *Food Chemistry*, 121(2), 468-471.
15. Tubives 2023. Türkiye Bitkileri Veri Servisi. (Erişim Tarihi: 15.01. 2023). <http://www.tubives.com>

FABKİN HORMONU FİZYOLOJİSİ VE DİYABET HASTALIĞI İLİŞİKİSİ
RELATIONSHIP WITH FABKİN HORMONE PHYSIOLOGY AND DIABETES

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Mehmet Emin ŞAHİN

Gıda Teknoloğu, Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım
İşletmeciliği Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-4054-7751

ÖZET

Diabetes mellitus (DM), pankreastan insülin sekresyonundaki yetersizlik ve defekt nedeniyle insülin yanıtı neticesinde insülin etkisinin bozukluk nedeniyle hiperglisemiyle karakterize ilerleyici ve nöropati, nefropati, retinopati gibi komplikasyonlara yol açarak çeşitli organ ve fizyolojik sistemlerde önemli hasar oluşturan metabolik bir hastalıktır. DM. tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite oranı ile birlikte prevalansı giderek artış gösteren ve global düzeyde endişe duyulan önemli hastalıklardan birisidir.

Diyabet hastalığı tedavisinde yeni bir umut olarak adlandırılan Fabkin (Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4), ADK (Adenozin Kinaz) ve NDPK (Nükleosid Difosfataz Kinaz), pankreatik β -hücrelerinin işlevini düzenleyerek insülin salınımı üzerinde etkili ve enerji regülasyonu süreçlerinde adipoz dokudan salgılanan diyabet hastalığı üzerinde terapötik etkisi bildirilen yakın zamanda keşfedilmiş bir hormondur.

Bu kapsamda, nöronal hasar belirteci Fabkin Hormonu Fizyolojisi ve Diyabet Hastalığı İlişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle diyabet hastalığı ve ilgili komplikasyonlarını hedefleyen terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve bu alanda yapılanları bir araya getirerek elde edilecek verilerin sonraki çalışmalara değerli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fabkin (Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4), ADK (Adenozin Kinaz) ve NDPK (Nükleosid Difosfataz Kinaz), Diyabet

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that causes significant damage to various organs and physiological systems by leading to complications such as neuropathy, nephropathy, and retinopathy, which is characterized by hyperglycemia due to impaired insulin response as a result of insulin response due to insufficiency and defect in insulin secretion from the pancreas. DM is one of the most important diseases of global concern, with an increasing prevalence with high morbidity and mortality rates all over the world.

Fabkin (Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4), ADK (Adenosine Kinase) and NDPK (Nucleoside Diphosphatase Kinase), which is called a new hope in the treatment of diabetes mellitus), has an effect on insulin secretion by regulating the function of pancreatic β -cells and is secreted from adipose tissue in energy regulation processes. It is a recently discovered hormone that has been reported to have a therapeutic effect on the disease.

In this context, it is aimed to examine the relationship between the neuronal damage marker Fabkin Hormone Physiology and Diabetes Disease. In addition, it is thought that the development of therapeutic interventions targeting diabetes and its related complications and the data to be obtained by bringing together what has been done in this field will be a valuable resource for future studies.

Keywords: Fabkin (Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4), ADK (Adenosine Kinase) and NDPK (Nucleoside Diphosphatase Kinase), Diabetes

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize edilen kronik metabolik bir hastalık grubudur (Kharroubi ve Darwish, 2015). DM, günümüzde global düzeyde insan sağlığını tehdit ederek endişe uyandıran hastalıklardan birisidir. Diyabet ve diyabete bağlı oluşan nöropati, nefropati, retinopati gibi komplikasyonların yol açtığı sorunlara bağlı olarak böbrek yetmezliği, körlük ve kardiyak problemler nedeniyle ülkelerin sağlık sistemlerinde sunulan sağlık hizmeti oranında artış, insülin gibi diğer ilaç maliyetinde ciddi artışla birlikte ülke ekonomilerinde ve bireyler için ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır. Diğer yandan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası'nın 2015 verilerine göre 2040 tahminlerinde dünya çapında diyabetli vaka sayısının %35, yapılan harcamanın ise %19 artacağı düşünülmektedir. IDF, 2015 Diyabet Atlası'na göre Diyabete bağlı olarak dünyada 20-79 yaş grubunda 415 milyon kişi hastalığına yakalandığını, 5 milyon kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir. 2040 yılında ise bu oranın 642 milyona (%10.4) ulaşacağı beklenilmektedir (IDF, 2015). Diyabet hastalığının semptomları, hastalığın kronik ilerlemesi nedeniyle birçok kişi tarafından göz ardı edilmektedir. İnsanlar bunu ciddi bir sorun olarak görmezler çünkü diğer birçok hastalıkta olduğu gibi hipergliseminin sonuçları hemen görülemezle birlikte semptomların belirgin hale gelmesi birkaç yıl sürebilmektedir. Artan susama ve idrara çıkma, artan açlık, tükenmişlik, bulanık görüş, ayaklarda veya ellerde uyuşma veya karıncalanma, iyileşmeyen yaralar ve açıklanamayan kilo kaybı semptomları görülmektedir (Ramachandran, 2014).

Amerikan Diyabet Birliği'ne göre klinik olarak DM' un etiyolojik olarak sınıflandırılması aşağıda verilmiştir (ADA, 2014):

1. Tip 1 diyabet (yetişkinlikte gizli otoimmün diyabet dahil olmak üzere genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün β -hücre yıkımına bağlı)
2. Tip 2 diyabet (sıklıkla insülin direnci ve metabolik sendrom zemininde otoimmün olmayan ilerleyici yeterli β -hücre insülin sekresyonu kaybı nedeniyle)
3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri
4. Gestasyonel diabetes mellitus (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça aşikar diyabet olmayan diyabet) (American Diabetes Association, 2014)

Adipoz doku, adipokinlerin salgılandığı endokrin bir organdır. Adipoz dokunun % 90'ından fazlasını adipositler, geri kalanı ise endotel, perisit hücreleri, lökositler ve lenfositler, mast hücrelerinden oluşmaktadır (Bodde ve ark., 2011; Tsiloulis ve Watt, 2015). Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler), hücre içi lipit şaperonları olarak adlandırılan ve lipid

yanıtının düzenlenmesinde rolü bulunan proteinlerdir. 9 farklı FABP izoformu bulunmaktadır (Tablo 1), (Furuhashi, & Hotamisligil, 2008).

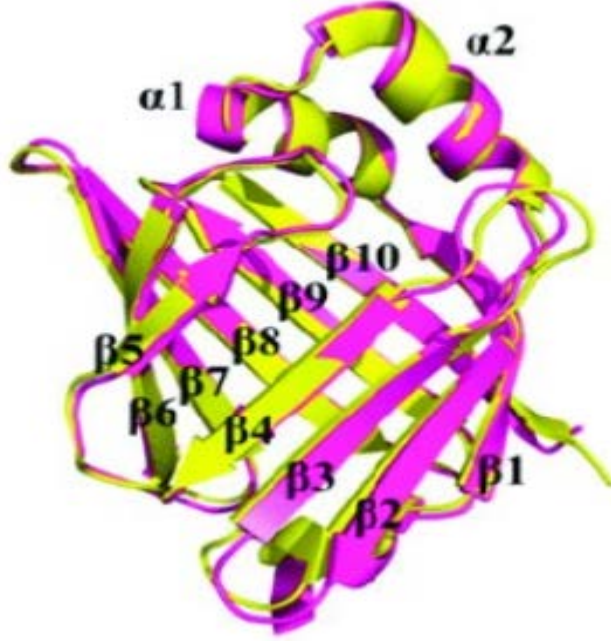
Tablo 1. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (FABP'ler) Sınıflandırılması

Gen	Yaygın İsim	Alternatif İsimler	Eksprese Olduğu Dokular	Kromozom Konumu
FABP1	Karaciğer FABP	FABP, Hepatik FABP, Z proteini, Hem Bağlayıcı Protein	Karaciğer, bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide	2p11
FABP2	Bağırsak FABP	FABP I-FABP, gFABP	Bağırsak, karaciğer	4q28 – q31
FABP3	Kalp FABP	H-FABP, MDG1 O-FABP	Kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aort, böbrek üstü bezi, meme bezi, plasenta, yumurtalık, kahverengi yağ dokusu	1p32 - s33
FABP4	Adiposit FABP	A-FABP, aP2	Adiposit, makrofaj, dendritik hücre	8q21
FABP5	Epidermal FABP	E-FABP, PA-FABP, mal1	Deri, dil, adiposit, makrofaj, dendritik hücre, meme bezi, beyin, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, testis, retina, lens, dalak	8q21.13
FABP6	İleal FABP	Il-FABP, I-BABP, gastrotropin	İleum, yumurtalık, böbrek üstü bezi, mide	5q33.3 - q34
FABP7	Beyin FABP	B-FABP, MRG	Beyin, glia hücresi, retina, meme bezi	6q22 - q23
FABP8	Miyelin FABP	M-FABP, PMP2	Periferik sinir sistemi, Schwann hücresi	8q21.3 - q22.1
FABP9	Testis FABP	T-FABP	Testis, tükürük bezi, meme bezi	8q21.13

Bu kapsamda pankreatik β -hücrelerinin işlevini düzenleyerek insülin salınımı üzerinde etkili ve enerji regülasyonu süreçlerinde adipoz dokudan salgılanan diyabet hastalığı üzerinde terapötik etkisi bildirilen yakın zamanda keşfedilmiş bir hormon olan Fabkin Hormonu Fizyolojisi ve Diyabet Hastalığı İlişkisi ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

2. FABKİN HORMONU FİZYYOLOJİSİ VE DİYABET HASTALIĞI İLİŞİKİSİ

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FAPBs), hücre içi lipit şaperonları olarak adlandırılan 14-15 kDa moleküler ağırlığına sahip ve 126-134 amino asitli proteinli, lipid yanıtını düzenleyici etkiye sahip proteinlerdir (Furuhashi ve Hotamışgil, 2008; Furuhashi ve ark., 2011).



Şekil 3. FABP4 moleküler yapısı (Yan ve ark., 2018).

FABP4, tip 2 diyabet ve insülin direncinin bağımsız bir belirtici ve diyabet patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (Tso ve ark., 2007; Lee ve ark., 2021). Adipsin, insülin sekresyonunu arttırdığı ve β hücrelerini apoptoz veya dediferansiyasyondan koruduğu bildirilmiş olsa da β hücre proliferasyonunu değiştirmedeği bildirilmiştir (Gomez ve ark., 2019). Diğer yandan Adipokinler içerisinde yer alan FABP4-ADK-NDPK kompleksi olan FABKİN'in, β hücre proliferasyonunu azaltarak veya apoptozu artırarak β hücre kütlelerini azalttığı bildirilmiştir (Prentice ve diğerleri, 2021).

Fabkin, enerji regülasyonu süreçlerinde rolü bulunan, pankreatik β -hücrelerinin işlevini düzenleyen iki hücre dışı nükleosid kinazdan oluşan yeni bir hormondur. FABP4 bağlanması, hücre dışı adenosin trifosfat (ATP) ve adenosin difosfatın (ADP)- β -hücre yüzeyinde lokalize olan bir purinerjik reseptör P2Y1 agonisti-mevcutiyetini belirleyen her iki kinazın aktivitesini değiştirir. FABP4'ün varlığında, ADK aktive edilir ve NDPK inhibe edilir, bu da düşük ADP/ATP oranıyla sonuçlanır, bu da yüzey reseptörlerini inhibe eder ve sonuç olarak glikozla uyarılan insülin sekresyonunu azaltmaktadır. P2Y1 reseptörleri aracılığıyla hareket eden "Fabkin", endoplazmik retikulum kalsiyum homeostazını bozan siklik adenosin monofosfatı (cAMP) düzenleyici rolü bulunmaktadır. Fabkin ile gerçekleştirilen bir çalışmada β -hücre fonksiyonu ve kütlesi üzerinde koruyucu etkisini göstermekle birlikte diyabet gelişimini engelleyici etki göstermiştir (Prentice ve ark., 2021). Fabkin, adipositlerde enerji regülasyonunu etkileyerek gerekli endokrin yanıtı tetikleyerek pankreasta β - hücrelerinden insülin salınımı üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Prentice ve ark., fabkin adı verilen hormonu inhibe ederek, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli farelerde hastalığın tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Fabkin kompleksinin oluşumu, FABP4'ün ADK'ya güçlü

afiniteleri ve ADK'nın NDPK ile doğal yüksek afiniteli etkileşimi tarafından yönlendirilmektedir. Kesinlik kazanan belirli bir reseptörü bulunmamaktadır. Fabkin, enerji dengesini metabolik organların işlevleriyle bütünleştirebileceği ve glikoz homeostazında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Gargari ve ark., 2022).

Fabkin hareket mekanizması aşağıda belirtilen yollarda olduğu gibidir :

1. Pankreatik β -hücrelerindeki G-protein-bağlı pürinerjik P2Y1 reseptörleri yoluyla hücre dışı ADP/ATP etkileşimi yoluyla

2. Glikozla Uyarılan İnsülin Sinyalinin (GSIS) modülasyonu yoluyla,

Bu yolak sürecinde Fabkin, ADP tarafından güçlü bir şekilde agonize edilir ve antagonize edilmektedir. ATP tarafından Fabkin, azaltılmış ADP üretimi ile birlikte ATP üretmek için ADK'yı çalıştırmaktadır. Böylece, seviyesi düşük düzeyde hücre dışı ADP/ATP oranıyla sonuçlanmaktadır.

3. Hücre için kalsiyum dinamiklerini düzenleyerek,

4. Endoplazmik Retikulum (ER) stresi üreterek insülin sekresyonunun bozulmasına yol açar (Gargari ve ark., 2022).

3. SONUÇ

Fabkin, FABP4-ADK-NDPK kompleksinden oluşan pankreasın β -hücresi işlevini düzenleyerek insülin sekresyonu ve enerji regülasyonu süreçlerinde üzerinde etkili adipoz dokudan salgılanan bir hormondur.

Yakın zamanda keşfedilmiş olan Fabkin, pankreatik β -hücrelerinin işlevini düzenleyerek insülin salınımı üzerinde etkili ve enerji regülasyonu süreçlerinde adipoz dokudan salgılanan diyabet hastalığı üzerinde terapötik etkisi bildirilen bir hormon olması nedeniyle stratejik öneme sahip olduğu bildirilmektedir. Ancak, Yakın zamanda keşfedilmiş olan Fabkin hormonun diyabet hastalığının yanı sıra diğer hastalıklardaki fizyolojik rolleri ve fizyolojik sistemler üzerindeki etkisi ile ve fizyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalışmaların artırılması gerekmektedir.

4. KAYNAKLAR

American Diabetes Association, (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* . 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.

Bodde, J. C., Hanson, A. D., & Lobo, E. G. (2011). Adipose-derived stem cells in functional bone tissue engineering: lessons from bone mechanobiology. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 17(3), 195-211.

Furuhashi, M., & Hotamisligil, G. S. (2008). Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*, 7(6), 489-503.

Furuhashi, M., Ishimura, S., Ota, H., & Miura, T. (2011). Lipid chaperones and metabolic inflammation. *International journal of inflammation*, 2011.

Gargari, P., Mukhopadhyay, P., Saboo, B., Mishra, A., & Ghosh, S. (2022). Fabkin and glucose homeostasis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 102565.

Gómez-Banoy, N., Guseh, J. S., Li, G. E., Rubio-Navarro, A., Chen, T., Poirier, B., ... & Lo, J. C. (2019). Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nature medicine*, 25(11), 1739-1747.

IDF, I. (2015). IDF diabetes atlas seventh edition.

Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*, 6(6), 850.

Lee, C. H., Lui, D. T., & Lam, K. S. (2021). Adipocyte fatty acid-binding protein, cardiovascular diseases and mortality. *Frontiers in immunology*, 12, 589206.

Prentice, K. J., Saksi, J., Robertson, L. T., Lee, G. Y., Inouye, K. E., Eguchi, K., ... & Hotamisligil, G. S. (2021). A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function. *Nature*, 600(7890), 720-726.

Tsiloulis, T., & Watt, M. J. (2015). Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 175-201.

Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579.

Tso, A. W., Xu, A., Sham, P. C., Wat, N. M., Wang, Y., Fong, C. H., ... & Lam, K. S. (2007). Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes care*, 30(10), 2667-2672.

NEUROPİLİN-1 FİZYOLOJİSİ ve SARS-CoV-2 (COVID-19) ENFEKSİYONUNDAKİ ROLÜ

THE PHYSIOLOGY OF NEUROPILIN-1 AND ITS ROLE IN SARS-CoV-2 (COVID-19) INFECTION

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Zeynep Nihan ÜLKER

Yüksek Lisans Öğrencisi, Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimleri Fakültesi, Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü

ORCID ID: 0000-0001-7706-5433

ÖZET

Yeni Koronavirüs (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2, SARS-CoV-2; COVID-19), Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve zaman içerisinde pandemiye dönüşerek dünya üzerinde birçok insanın hayatını kaybetmesine yol açmış ve etkisini sürdürmeye devam eden bir enfeksiyondur. Bir sinyal proteinleri ailesinin bir üyesi olan Neuropilin-1'in (NRP-1), SARS-CoV-2 enfektivitesini güçlendirdiği bildirilen gelişimsel aksonal büyümeyi ve anjiyogenez etkileyen ligandlar için çok işlevli bir transmembran reseptörüdür. NRP1, hem vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF; 192240) hem de semaforin ailesi üyeleri için bir tirozin kinaz reseptörüne karşı zara bağlı bir koreseptördür. NRP1, anjiyogenez, akson rehberliği, hücre sağkalımı, göç ve istilada çok yönlü önemli fizyolojik rolü bulunmaktadır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda virus konakçı hücreye bağlanması ve girişi için spike (S1) proteinini kullanır. Yakın zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 dışında, NRP1'in başka bir konakçı faktör olarak hizmet ettiği belirlenmesi nedeniyle NRP1'in S1-NRP1 etkileşimini bloke edilmesi ve COVID-19 enfeksiyonunda için terapötik etkiye sahip olabileceği bildirilmektedir.

Bu kapsamda, Neuropilin-1 fizyolojisi ve SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonundaki rolünün incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonu ve NRP1'in hücre girişinde rol aldığı hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları, bu alanda gerçekleştirilecek sonraki araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2 (COVID-19), Neuropilin-1, Sinyal Proteinleri

ABSTRACT

The New Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2; COVID-19) emerged in Wuhan, China in December 2019 and turned into a pandemic over time, causing many people to die around the world and continuing its impact. is an infection. Neuropilin-1 (NRP-1), a member of a family of signaling proteins, is a multifunctional transmembrane receptor for ligands affecting developmental axonal growth and angiogenesis reported to potentiate SARS-CoV-2 infectivity. NRP1 is both vascular endothelial growth factor (VEGF; 192240) is a membrane-bound coreceptor to a tyrosine kinase receptor for both

semaphorin family members. NRP1 has a versatile physiological role in angiogenesis, axon guidance, cell survival, migration and invasion.

In SARS-CoV-2 infection, the virus uses the spike (S1) protein to attach and enter the host cell. It has been reported that NRP1 may have a therapeutic effect for S1-NRP1 interaction and for COVID-19 infection, since it has recently been determined that NRP1 serves as another host factor for SARS-CoV-2 infection, apart from Angiotensin-converting enzyme 2.

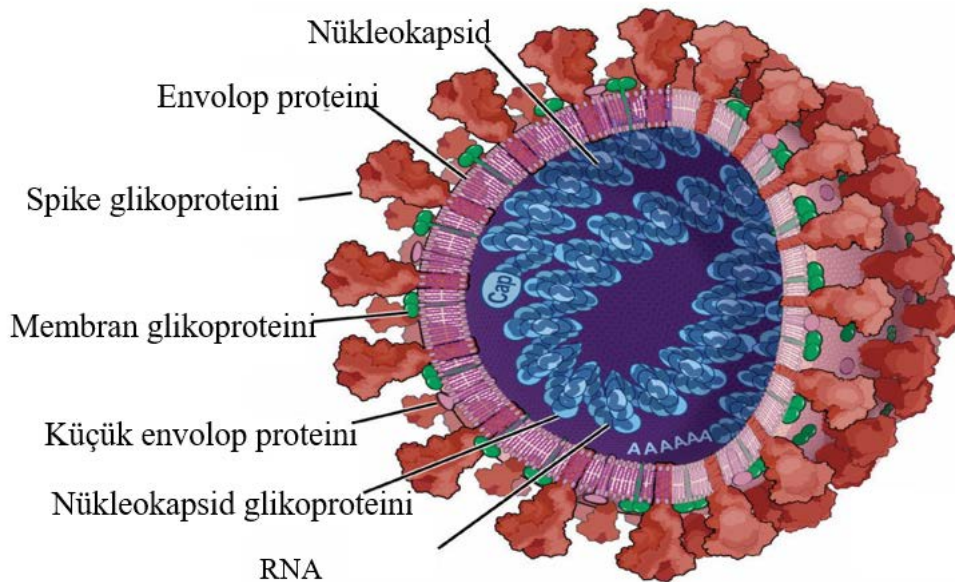
In this context, it is aimed to examine the physiology of Neuropilin-1 and its role in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. In addition, studies on the development of treatments for diseases in which NRP1 plays a role in cell entry, especially SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, are thought to contribute to future research in this area.

Keywords: SARS-CoV-2 (COVID-19), Neuropilin-1, Signaling Proteins

1. GİRİŞ

Koronavirüsler, yaklaşık 26 ila 32 kb'lık tek bir pozitif duyarlı RNA dizisi (ev sahibi mRNA'ya benzer) içeren küresel zarflı viruslardır. Tanımlayıcı morfolojik özellikleri, bir taç veya bir güneş koronasını andıran ve başak proteini adı verilen oldukça glikosile edilmiş bir proteinden yapılan viral zarftan sopa şeklindeki çıkıntılardır. Diğer 3 yapısal proteinleri zarf, zar ve nükleokapsid proteinleridir (Şekil 1), (Fehr ve Perlman, 2015).

Yeni Koronavirüs (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2, SARS-CoV-2; COVID-19), 29 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve zaman içerisinde pandemiye dönüşerek dünya üzerinde birçok insanın hayatını kaybetmesine yol açmış ve etkisini sürdürmeye devam eden bir enfeksiyondur (Zhu ve ark., 2020).



Şekil 1. Koronavirüslerin yapısının şematik görünümü

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre SARS-CoV-2, virüsünün olası zoonotik ve insandan insana bulaşmasından kaynaklanan en son salgın olan 2019 (COVID-19), DSÖ tarafından 17 Mayıs 2021 itibarıyla birden fazla bildirilen 162.773.940 doğrulanmış vaka olduğunu ve 220 ülke ve bölgeyi etkilemiştir. SARS-CoV-2 virüsü, konakçı içinde ilerlemesi 5-6 gün kadar

hızlı olabilir, bu da yoğun bakım gerektiren ciddi klinik semptomlara yol açmaktadır. 11 Şubat 2020'de uluslararası virüs taksonomisi komitesi tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (Zu ve ark., 2020).

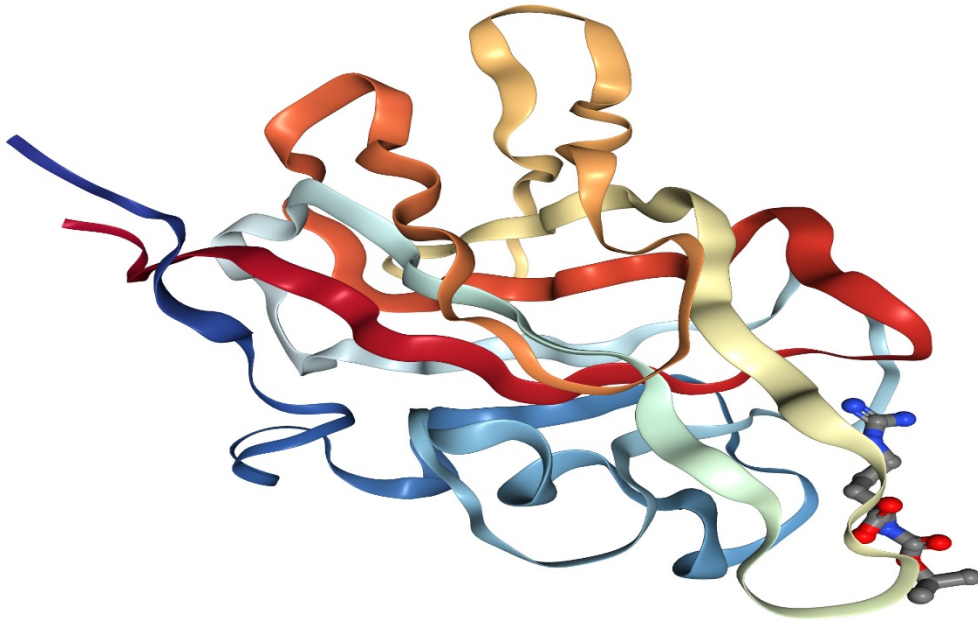
Koronavirüs iletimi, replikasyonu ve patogenezinin özellikleri hem viral genom hem de insan konakçı tarafından belirlenir. Koronavirüs spike proteinleri, virüsün bağlanması ve hedef hücrelere girişi için temel belirleyicilerdir. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV - 2 için reseptör, kan basıncının kontrolüne katkıda bulunan bir hücre yüzeyi enzimi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'dir (Hoffman ve ark., 2020; Lan ve ark., 2020).

SARS-CoV hücre girişi, ACE2 katalitik aktivitesinden bağımsızdır. Giriş, farklı işlevlere aracılık eden 2 spike protein alt birimini içerir. S1 alt birimi, reseptör bağlama alanı yoluyla ACE2 bağlanmasına aracılık eder. Füzyon peptidini ve transmembran alanlarını içeren S2 alt birimi, viral ve konakçı hücre zarlarının füzyonunu yürütür. Füzyon için aktive edilmek üzere, başak proteininin doğrudan hücre zarında, endozomlar yoluyla veya her ikisiyle de 2 bölgede bölünmesi gerekir. Biri S1 ve S2 alt birimlerinin sınırında, diğeri (S2') füzyon peptidinin hemen yukarıdaki S2 içinde yer alan bölünme bölgelerinin dizisi, çeşitli hücre proteazlar için substratlar sağlar ve bölünme etkinliğini belirler. Dolayısıyla enfeksiyonun yolu veya yolları, farklı hücre tiplerinde bulunan proteazlara ve proteaz bölünme bölgelerine bağlıdır (Millet ve Whittaker, 2015).

2. NEUROPİLİN-1 FİZYOLOJİSİ ve SARS-CoV-2 (COVID-19) ENFEKSİYONUNDAKİ ROLÜ

Nöropilinler (NRP'ler), kinaz olmayan tek geçişli transmembran reseptör proteinleridir. Omurgalıların gelişimi sırasında nöral krest hücreleri göçüne aktif olarak katılırlar ve akson rehberlik ipuçlarının düzenlenmesine katılırlar. Ayrıca kan ve lenfatik endotelial hücrelerin gelişiminde rol oynamaktadır. NRP'lerin önde gelen iki aile üyesi vardır, yani nöropilin-1 (NRP1) ve nöropilin-2 (NRP2). NRP2'nin protein seviyeleri, ancak NRP1'inkiler değil, tipik olarak kanserin ilerlemesi ve metastazı ile ilişkili olan metabolik stres, besin açlığı ve hipoksi sırasında korunmaktadır (Bae ve ark., 2008).

NRP1, NRP1 geni tarafından kodlanan ve 10p11.22 lokusunda bulunan bir sinyal ve katalitik protein ailesinin bir üyesidir. NRP1, hem vasküler endotelial büyüme faktörü (örneğin, VEGFA) hem de semaforin aile üyeleri için bir tirozin kinaz reseptörüne karşı zara bağlı bir koreseptördür. NRP1, anjiyogenez , akson rehberliği , hücre sağkalımı, göç ve istilada çok yönlü roller oynamaktadır (Mamluk ve ark., 2002).



Şekil 1. Nöropilin 1'nin 3 boyutlu molekül yapısının görünümü (Sinobiological, 2023).

NRP1 ve NRP2, anjiyogenezde yer alan semaforinler ve çeşitli ligandlar için hücre yüzeyi reseptörleri olarak görev yapan transmembran glikoproteinlerdir. Sınıf III semaforin reseptörleri olarak NRP1 ve NRP2, sinir sisteminin gelişimi sırasında aksonal büyümeyi yönlendirmeye yardımcı olan transmembran proteinlerdir (York ve ark., 2018). Her iki nöropilin, amino asit seviyesinde %44 dizi homolojisini paylaşır ve büyük bir N-terminal hücre dışı alandan (NRP1 için 835 amino asit kalıntısı [aa], NRP2 için 844), kısa bir zar kapsayan alandan (NRP1 için 23 aa, NRP2 için 25) ve küçük bir sitoplazmik alan (NRP1 için 44 aa, NRP2 için 42). Ekstraselüler alan, içinde bulunan SEMA alanına bağlanmak için gerekli olan, a1 ve a2 olarak adlandırılan iki tamamlayıcı bağlayıcı homoloji alanı içermektedir (York ve ark., 2018).

NRP-1 yakın zamanda bir giriş faktörü olarak hizmet ettiği ve in vitro SARS Coronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfektivitesini güçlendirici etkiye sahip olduğu keşfedilmiştir. NRP-1'in enfekte hastalarda bağlanmayı ve reseptör aracılı endositozu sağlayıp sağlamadığı belirsizdir (Cantuti-Castelvetri ve ark., 2020). NRP-1 en çok hücrel sinyalleşmedeki rolü ve bir hücre yüzey reseptörü olarak işlevi ile bilinmektedir (Guo ve ark., 2015). Nöropilinler omurgalılara özgüdür ve günümüze kadar zebra balığı, kurbağa, civciv, fare, sıçan ve insan NRP homologları, türler arasında değişen ifade modelleriyle kısmen veya tamamen tanımlanmıştır (Nakamura ve Goshima, 2002).

3. SONUÇ

Koronavirüs iletimi, replikasyonu ve patogenezinin özellikleri hem viral genom hem de insan konakçı tarafından belirlenmektedir. Koronavirüs Spike proteinleri, virüsün bağlanması ve hedef hücrelere girişi için temel belirleyicilerdir. Yakın zamanda SARS-CoV-2'nin Spike proteininin gerçekten de nöropilin-1'e bağlandığını ve NRP-1'in, Spike protein alanları S1 ve S2'nin ayrılmasını uyarılarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yardımcı olmaktadır.

NRP-1, vasküler endotel büyüme faktörü, heparin bağlayıcı protein, fibroblast büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü, trombosit büyüme faktörü, fibronektin ve diğerleri dahil olmak üzere birçok endojen sitokinin sinyal iletimini içeren çok işlevli bir reseptördür. NRP-1, tümörün büyümesinde, yer değiştirmesinde ve istilasında kritik bir öneme sahiptir.

NRP-1, COVID-19 enfeksiyonundaki rolü nedeniyle terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir. Yakın zamanda keşfedilmiş olan NRP-1 fizyolojisinin ayrıntılı olarak incelendiği daha fazla sayıda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Bae, D., Lu, S., Taglienti, C. A., & Mercurio, A. M. (2008). Metabolic stress induces the lysosomal degradation of neuropilin-1 but not neuropilin-2. *Journal of Biological Chemistry*, 283(42), 28074-28080.

Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., & Meer, F. van der, Kallio K, Kaya T, Anastasina M, Smura T, Levanov L, Szivoczka L, Tobi A, Kallio-Kokko H, Österlund P, Joensuu M, Meunier FA, Butcher SJ, Winkler MS, Mollenhauer B, Helenius A, Gokce O, Teesalu T, Hepojoki J, Vapalahti O, Stadelmann C, Balistreri G, Simons M. 2020. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 370, 856-860.

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*, 1-23.

Guo, H. F., & Vander Kooi, C. W. (2015). Neuropilin functions as an essential cell surface receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 290(49), 29120-29126.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.

Huang Chaolin, Wang Yeming, Li Xingwang, Ren Lili, Zhao Jianping, Hu Yi, Zhang Li, Fan Guohui, Xu Jiuyang, Gu Xiaoying, Cheng Zhenshun, Yu Ting, Xia Jiaan, Wei Yuan, Wu Wenjuan, Xie Xuele, Yin Wen, Li Hui, Liu Min, Xiao Yan, Gao Hong, Guo Li, Xie Jungang, Wang Guangfa, Jiang Rongmeng, Gao Zhancheng, Jin Qi, Wang Jianwei, Cao Bin. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506

Iwata-Yoshikawa, N., Okamura, T., Shimizu, Y., Hasegawa, H., Takeda, M., & Nagata, N. (2019). TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *Journal of virology*, 93(6), e01815-18.

Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., ... & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *nature*, 581(7807), 215-220.

Mamluk, R., Gechtman, Z. E., Kutcher, M. E., Gasiunas, N., Gallagher, J., & Klagsbrun, M. (2002). Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain. *Journal of Biological Chemistry*, 277(27), 24818-24825.

Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2015). Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus research*, 202, 120-134.

Nakamura, F., & Goshima, Y. (2002). Structural and functional relation of neuropilins. *Neuropilin: From Nervous System to Vascular and Tumor Biology*, 55-69.

York, J. R., Yuan, T., Lakiza, O., & McCauley, D. W. (2018). An ancestral role for Semaphorin3F-Neuropilin signaling in patterning neural crest within the new vertebrate head. *Development*, 145(14), dev164780.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R. and Niu, P., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*

Zu, Z. Y., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*, 296(2), E15-E25.

ASTROSİTİK VE BEYİN HASARI BELİRTECİ S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN B (S100B) FİZYOLOJİSİ

ASTROCYTIC AND BRAIN DAMAGE MARKER S100 CALCIUM BINDING PROTEIN
B (S100B) PHYSIOLOGY

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Gökşad Cemil KOTAN

Öğr. Gör., Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik Meslek Yüksekokulu, Laborant ve
Veterinerlik Programı

ORCID ID: 0000-0001-7064-917X

ÖZET

S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B), homodimerik bir yapıya sahip ve her bir beta monomerinin ağırlığı yaklaşık 10.5 kDa moleküler ağırlığa sahip, astrositler, küçük bir oligodendrosit alt kümesi ve belirli nöronal alt popülasyonlar tarafından eksprese edilen S100 ailesinin küçük bir Ca^{2+} bağlayıcı protein üyesidir. S100B, S100 ailesinin diğer üyeleriyle birlikte astrositlerin sitoplazmasında ve çekirdeğinde yer alır ve hücre iskeleti yapısını ve hücre çoğalmasını düzenlemektedir. S100B'nin esas olarak astroglial ve Schwann hücrelerinde bulunduğu gösterilmiş olmakla birlikte adipositlerde, kondrositlerde, lenfositlerde, kemik iliği hücrelerinde ve melanositlerde de bulunmakta ve böbrek tarafından elimine edilmektedir. S100B, astrosit ve mikroglia göçünü kolaylaştırırken nöronal proliferasyonu, oligodendrosit farklılaşmasını ve astrosit morfolojisini korumak için önemli olan hücre iskeleti bileşenlerinin birleşmesini destekleyen bir sinyal molekülü olarak görev yapmaktadır.

S100B, merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları, glial aktivasyon ve/veya ölümün bir parametresi, dolaşım durması, inme ve travmatik beyin hasarı gibi beyin hasarının yararlı bir nörobiyokimyasal belirteci olarak kullanılmaktadır. S100B, Alzheimer hastalığı veya diğer kronik nörolojik hastalıklar gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkili ve terapötik etkiye sahip bir protein olması nedeniyle stratejik olarak kritik bir öneme sahiptir.

Bu kapsamda, astrositik ve beyin hasarı belirteci S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B) fizyolojisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle S100B'nin Alzheimer, down sendromu, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, şizofreni ve depresyon gibi nörodejeneratif hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları, bu alanda gerçekleştirilecek sonraki araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B, Travmatik Beyin Hasarı, Astrosit, Alzheimer, Nörodejeneratif hastalıklar

ABSTRACT

S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) is a small Ca^{2+} -binding protein member of the S100 family, with a homodimeric structure and molecular weight of each beta monomer of approximately 10.5 kDa, expressed by astrocytes, a small subset of oligodendrocytes, and certain neuronal subpopulations. S100B, along with other members of the S100 family, is located in the cytoplasm and nucleus of astrocytes and regulates cytoskeletal structure and cell

proliferation. Although S100B has been shown to be mainly found in astroglial and Schwann cells, it is also found in adipocytes, chondrocytes, lymphocytes, bone marrow cells and melanocytes and is eliminated by the kidney. S100B facilitates astrocyte and microglia migration while acting as a signaling molecule that promotes neuronal proliferation, oligodendrocyte differentiation, and assembly of cytoskeletal components important for maintaining astrocyte morphology.

S100B is used as a useful neurobiochemical marker of brain injury such as central nervous system disorders, a parameter of glial activation and/or death, circulatory arrest, stroke, and traumatic brain injury. S100B is strategically critical as it is a protein associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease or other chronic neurological diseases and has a therapeutic effect.

In this context, it is aimed to examine the physiology of astrocytic and brain damage marker S100 Calcium Binding Protein B (S100B). In addition, studies on the development of treatments for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Down's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, schizophrenia and depression, especially by S100B, are thought to contribute to further research in this area.

Keywords: S100 Calcium Binding Protein B (S100B), Traumatic Brain Injury, Astrocyte, Alzheimer's, Neurodegenerative Diseases

1. GİRİŞ

Kalsiyum, sinir impulsunun iletilmesi, kas kasılması, hücre hareketliliği, büyüme ve farklılaşma, gen ekspresyonu, apoptoz ve nekroz gibi birçok fonksiyonel olay ve süreçte çeşitli düzenleyici rollere sahip hücre içi bir ikinci haberci rolü bulunmaktadır. S100 kalsiyum seviyesinin düzenlenmesi, kalsiyum sinyallerini iletmek için kalsiyum bağlayıcı proteinler oluşmaktadır (Berridge ve ark., 2000).

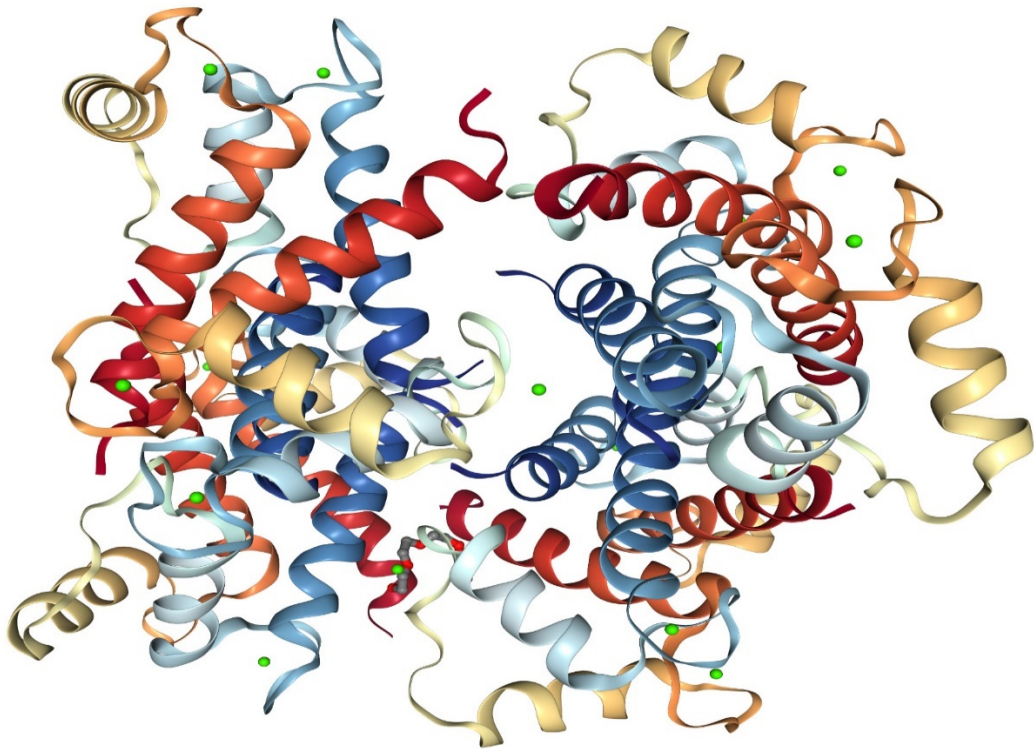
S100 protein ailesi, kalsiyum bağlayıcı EF-el (helix E-loop-helix F) protein grubunun en büyük alt grubu içerisinde yer almaktadır. S100, yaklaşık 9-13 kDa'lık düşük moleküler ağırlık ile S100/calmodulin/parvalbumin/troponin C üst ailesine ait bir proteindir (Sedaghat ve Notopoulos, 2008). Genellikle biyolojik aktiviteleri kalsiyum aracılığıyla modüle eden kalsiyum sensör proteinleri oldukları düşünülse de, bazı S100 proteinlerinin Çinko (Zn^{+2}) ve kalsiyuma bağlanmaktadır. Bu bağlanmanın, biyolojik aktivitelerinin Zn^{+2} ve kalsiyum tarafından düzenlediği bildirilmektedir (Shaw ve ark., 2008).

S100 proteini, farklı amino asit bileşimlerine sahip iki tip alt birimin (a, b) hetero- ve homodimerlerinin bir karışımını içermektedir. S100A, ab'nin bir heterodimeri olarak tanımlanırken, S100B, bb'nin bir homonimlidir. S100a kas, böbrek ve diğer organlardaki nöronlarda bol miktarda bulunurken, S100b nöral glial ve Schwann hücrelerinde bulunmaktadır. İlk zamanlar S100a olarak bilinen protein artık S100A1 proteini olarak S100b ise günümüzde S100B proteini olarak adlandırılmaktadır (Murabayashi ve ark., 2008).

2. ASTROSİTİK VE BEYİN HASARI BELİRTECİ S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN B (S100B) FİZYOLOJİSİ

S100B, esas olarak astrositlerde yer alan Ca^{2+} bağlayıcı proteindir. Hücre içinde, bir kalsiyum sensör proteini olarak S100B'nin, ikinci habercilerden gelen sinyalleri aktararak ve farklı hücre tiplerindeki farklı moleküllerle etkileşerek çeşitli aktiviteleri düzenlediği görülmektedir. Özellikle S100B hücre çoğalmasına, yaşamasına ve farklılaşmasına müdahale eder

(Shimamoto ve ark. 2014; Li ve ark. 2016), hücrel kalsiyum homeostazının ve enzim aktivitelerinin düzenlenmesine katılmaktadır (Gogl ve ark. 2016) ve hatta hücre iskeleti ile etkileşime girmektedir (Mbele ve ark. 2002). Sinir hasarının bir biyobelirteci olarak biyolojik sıvılarda S100B üzerine yapılan çalışmaların mantığı, proteinin saptanmasını hasarlı hücrelerden sızmasının bir sonucu salınmaktadır. Ayrıca, özellikle stres koşullarında farklı hücre tipleri tarafından da aktif olarak salınır (Gerlach ve ark., 2006). Hücre dışı S100B'nin, İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE'ler) yoluyla çevreleyen hücre tipleriyle etkileşime girmektedir (Hofmann ve ark., 1999; Huttunen ve ark., 2000). AGE, çeşitli hücre dışı ligandlara ve hücre içi efektörlere bağlanarak, sinir hasarına karşı nöroinflamatuvar reaksiyon da dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumla da ilişkili olabilen karmaşık bir hücre içi sinyal kaskadı başlatan, her yerde bulunan, transmembran immünoglobulin benzeri bir reseptördür (Bongarzone ve ark. 2017). Hücre dışı S100B'nin veziküller tarafından yakalandığını ve AGE'ye bağlı bir şekilde astrositler tarafından yeniden alınmaktadır (Lasic ve ark. 2016). Nanomolar S100B konsantrasyonları, anti-apoptotik faktör Bcl-2'nin aktivasyonuna yol açan düşük miktarlarda sinyal veren oksijen radikalleri üretmektedir (Donato ve ark., 2009). AGE'nin mikromolar S100B konsantrasyonları ile kalıcı aktivasyonu, artan miktarlarda oksijen radikalleri üretir ve bu, mitokondriyal işlev bozukluğuna ve apoptozun indüklenmesine yol açabilir. Ayrıca, sinyal yolları, proapoptotik genlerin transkripsiyonunda birleşmektedir (Donato ve ark., 2009).



Şekil 1. S100B'in 3 boyutlu molekül yapısının görünümü (Sinobiological, 2023).

S100B'nin aktivitesi multimerizasyon ile ilişkilendirilmiştir, böylece tetramerik S100B'nin AGE'ye dimerik S100B'den daha yüksek bir bağlanma afinitesi bulunmaktadır (Ostendorp ve ark., 2005). Ayrıca, nörit uzantısının desteklenmesi, uzun vadeli güçlenmenin modülasyonu, nöronun hayatta kalmasının korunması, nörotoksik saldırılara karşı tepki, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan temizleyici aktivitesi gibi etkileri bildirilmiştir (Businaro ve diğerleri. 2006; Clementi ve ark., 2016).

3. SONUÇ

S100B, dolaşım durması, inme ve travmatik beyin hasarı gibi merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilidir.

Alzheimer hastalığı, Down sendromu, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, şizofreni ve depresyonla ilişkili ve terapötik etkiye sahip olması nedeniyle kritik bir öneme sahiptir. Ancak, astrositik ve beyin hasarı belirteci S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B) fizyolojisinin ayrıntılı olarak incelendiği daha fazla sayıda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Bongarzone, S., Savickas, V., Luzi, F., & Gee, A. D. (2017). Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): a medicinal chemistry perspective. *Journal of medicinal chemistry*, 60(17), 7213-7232.

Businaro, R., Leone, S., Fabrizi, C., Sorci, G., Donato, R., Lauro, G. M., & Fumagalli, L. (2006). S100B protects LAN-5 neuroblastoma cells against A β amyloid-induced neurotoxicity via RAGE engagement at low doses but increases A β amyloid neurotoxicity at high doses. *Journal of neuroscience research*, 83(5), 897-906.

Clementi, M., Sampaolese, B., & Giardina, B. (2016). S100b induces expression of myoglobin in AP β treated neuronal cells in vitro: a possible neuroprotective mechanism. *Current aging science*, 9(4), 279-283.

Donato, R., Sorci, G., RiuZZi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., ... & Giambanco, I. (2009). S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1793(6), 1008-1022.

Gerlach, R., Demel, G., König, H. G., Gross, U., Prehn, J. H. M., Raabe, A., ... & Kögel, D. (2006). Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*, 141(4), 1697-1701.

Gógl, G., Alexa, A., Kiss, B., Katona, G., Kovács, M., Bodor, A., ... & Nyitray, L. (2016). Structural Basis of Ribosomal S6 Kinase 1 (RSK1) Inhibition by S100B Protein: Modulation of The Extracellular Signal-Regulated Kinase (Erk) Signaling Cascade In A Calcium-Dependent Way. *Journal Of Biological Chemistry*, 291(1), 11-27.

Hofmann, M. A., Drury, S., Fu, C., Qu, W., Taguchi, A., Lu, Y., ... & Schmidt, A. M. (1999). RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*, 97(7), 889-901.

Huttunen, H. J., Kuja-Panula, J., Sorci, G., Agneletti, A. L., Donato, R., & Rauvala, H. (2000). Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(51), 40096-40105.

Lasič, E., Galland, F., Vardjan, N., Šribar, J., Križaj, I., Leite, M. C., ... & Stenovec, M. (2016). Time-dependent uptake and trafficking of vesicles capturing extracellular S100B in cultured rat astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 139(2), 309-323.

Li, D., Li, K., Chen, G., Xia, J., Yang, T., Cai, P., ... & Chen, H. (2016). S100B suppresses the differentiation of C3H/10T1/2 murine embryonic mesenchymal cells into osteoblasts. *Molecular Medicine Reports*, 14(4), 3878-3886.

- Mbele, G. O., Deloulme, J. C., Gentil, B. J., Delphin, C., Ferro, M., Garin, J., ... & Baudier, J. (2002). The zinc-and calcium-binding S100B interacts and co-localizes with IQGAP1 during dynamic rearrangement of cell membranes. *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), 49998-50007.
- Murabayashi, M., Minato, M., Okuhata, Y., Makimoto, M., Hosono, S., Masaoka, N., ... & Harada, K. (2008). Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatrics international*, 50(1), 17-22.
- Niven, J., Hoare, J., McGowan, D., Devarajan, G., Itohara, S., Gannagé, M., ... & Crane, I. (2015). S100B up-regulates macrophage production of IL1 β and CCL22 and influences severity of retinal inflammation. *PloS one*, 10(7), e0132688.
- Ostendorp, T., Diez, J., Heizmann, C. W., & Fritz, G. (2011). The crystal structures of human S100B in the zinc-and calcium-loaded state at three pH values reveal zinc ligand swapping. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(5), 1083-1091.
- Sedaghat, F., & Notopoulos, A. (2008). S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*, 12(4), 198.
- Shaw, G. S., Marlatt, N. M., Ferguson, P. L., Barber, K. R., & Bottomley, S. P. (2008). Identification of a dimeric intermediate in the unfolding pathway for the calcium-binding protein S100B. *Journal of molecular biology*, 382(4), 1075-1088.
- Shimamoto, S., Tsuchiya, M., Yamaguchi, F., Kubota, Y., Tokumitsu, H., & Kobayashi, R. (2014). Ca²⁺/S100 proteins inhibit the interaction of FKBP38 with Bcl-2 and Hsp90. *Biochemical Journal*, 458(1), 141-152.

**ASTROSİTLERİN TEMEL ARA FİLAMENT PROTEİNİ ve ASTROSİTİK
AKTİVİTE BELİRTECİ GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP)
FİZYOLOJİSİ**

PHYSIOLOGY OF ESSENTIAL INTERMEDIATE FILAMENT PROTEIN OF
ASTROCYTES AND ASTROCYTIC ACTIVITY MARKER GLIAL FIBRILAR ACIDIC
PROTEIN (GFAP)

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Gökşad Cemil KOTAN

Öğr. Gör., Hitit Üniversitesi, Alaca Avni Çelik Meslek Yüksekokulu, Laborant ve
Veterinerlik Programı

ORCID ID: 0000-0001-7064-917X

ÖZET

Glial fibriler asidik protein (GFAP), 51-kDa moleküler ağırlığa sahip, astrositler ve ependimal hücreler de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin çok sayıda hücre tipi tarafından eksprese edilen bir tip III ara filament proteinidir.

GFAP, astrositlerin spesifik morfolojisinin korunması, bu hücrelerin göçünün kontrolü ve işlemlerinin stabilitesinin sağlanarak sürdürülmesinde önemli bir fizyolojik rolü bulunmaktadır. GFAP'nin aşırı ekspresyonu veya biyosentezinin baskılanması, astrositlerin fonksiyonel aktivitesinde sinir dokusu hasarı, metabolik anormallikler ve nörodejeneratif durumların gelişimine ilişkin değişiklikleri yansıtmaktadır. GFAP, astrositlerin hücre iskeletinin ara filamentlerinin (IF'ler) bir monomer protein alt birimi olması ve astrositlerde bulunması nedeniyle astrositik aktivite ve astroglia için oldukça spesifik bir moleküler belirteç olarak kullanılmaktadır.

Bu kapsamda, Astrositlerin Temel Ara Filament Proteini ve Astrositik Aktivite Belirteci Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) fizyolojisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, özellikle GFAP'nin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları, bu alanda gerçekleştirilecek sonraki araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), Astrosit, Alzheimer, Nörodejeneratif hastalıklar

ABSTRACT

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a type III intermediate filament protein with a molecular weight of 51-kDa that is expressed by numerous cell types of the central nervous system, including astrocytes and ependymal cells.

GFAP has an important physiological role in maintaining the specific morphology of astrocytes, controlling the migration of these cells, and maintaining the stability of their processes. Overexpression or suppression of biosynthesis of GFAP reflects changes in the functional activity of astrocytes related to nerve tissue damage, metabolic abnormalities, and the development of neurodegenerative conditions. GFAP has been used as a highly specific

molecular marker for astrocytic activity and astroglia because the intermediate filaments (IFs) of the cytoskeleton of astrocytes are a monomer protein subunit and are present in astrocytes. In this context, it is aimed to examine the physiology of the Basic Intermediate Filament Protein of Astrocytes and the Astrocytic Activity Marker Glial Fibrillar Acidic Protein (GFAP).

In addition, it is thought that especially GFAP's studies on the development of treatments for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's will contribute to future research in this field.

Keywords: Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Astrocyte, Alzheimer's, Neurodegenerative diseases

1. GİRİŞ

Glial fibriler asidik protein (GFAP), merkezi sinir sistemindeki astrositlerde, periferik sinir sistemindeki miyelinleşmeyen Schwann hücrelerinde ve enterik glial hücrelerde benzersiz bir şekilde bulunan bir ara filament III proteinidir. GFAP mRNA ekspresyonu, büyüme faktörü ve lipopolisakkaritler tarafından düzenlenmektedir. GFAP, astroglial yaralanmanın bir belirteci olup, olgun astrositlerin ve diğer glial hücrelerin hücre iskeletinin bir parçasını oluşturan ancak merkezi sinir sistemi dışında bulunmayan bir tip III ara filamenttir. GFAP, beyin hasarı taramalarında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Yang ve Wang, 2015).

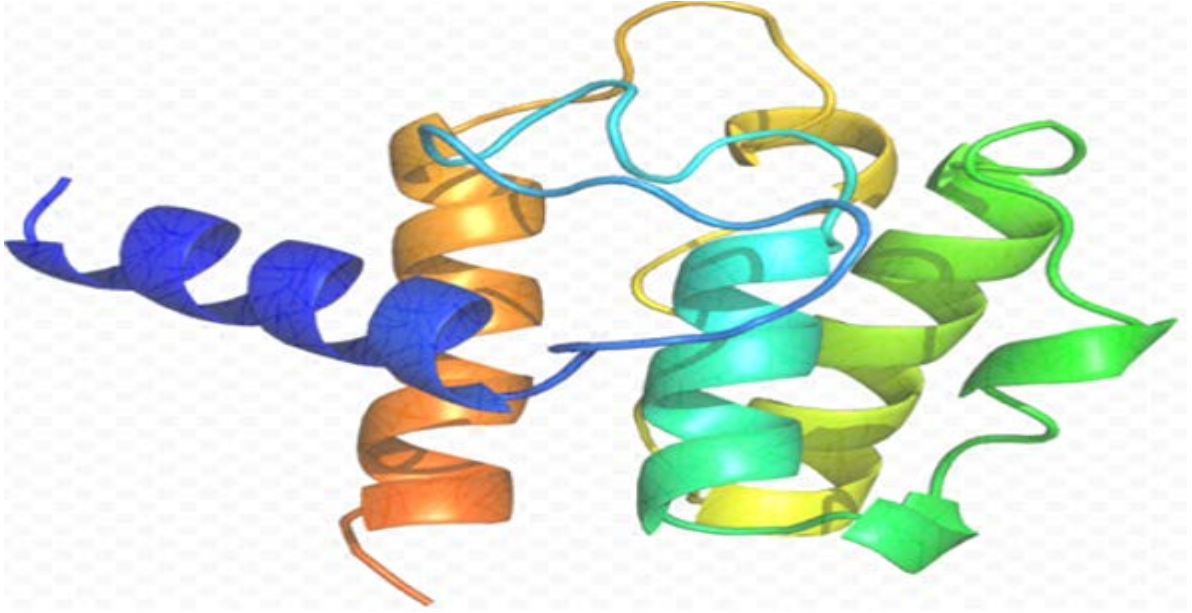
Astrositler, perivasküler mikroglia, oligodendrositler, radyal glia ve Müller hücrelerini de içeren bir grup glial hücre türüdür. Astroglial hücrelerin, nöronlar için hem yapısal hem de işlevsel destek sağlayan (nörotransmitter glutamat geri dönüşümü ve trofik faktör salınımı dahil) beyinde en bol bulunan hücre türleri olarak tanımlanmaktadır (Eng ve ark., 2001). İnsanlarda, tek bir astrosit hücresi, bir seferde 2 milyona kadar sinaps ile etkileşime girebilmektedir. Memeli beyinlerinde astrositler, toplam beyin hücresi sayısının yaklaşık %20 ila %40'ını oluşturan en bol hücre çeşitlerinden birisidir (Herculano-Houzel, 2014). Protoplazmik ve fibröz astrositler, sırasıyla hem beyin hem de omuriliğin gri maddesinde ve beyaz maddesinde belirgin şekilde bulunan ve morfolojide farklı olan iki ana astroglial tiptir (Colombo ve Reisin, 2004; Rodnight ve Gottfried, 2013; Gallo ve Deneen, 2014; Lundgaard ve ark., 2014). Ayrıca retinada Müller hücreleri ve serebellumda Bergmann glial hücreleri gibi bazı özelleşmiş astroglial hücreler de bulunmaktadır (Emsley ve Macklis, 2006). Protoplazmik astrositler, pre- ve postsinaptik bölmelerle yakın temas halindedir (Farhy-Tselnicker ve Allen, 2018).

2. ASTROSİTİK VE BEYİN HASARI BELİRTECİ S100 KALSİYUM BAĞLAYICI PROTEİN B (S100B) FİZYOLOJİSİ

Astrosit, beyin ve omurilikte bulunan düzensiz, yıldız şeklindeki glial hücre türüdür. Astrositler beynin fiziksel yapısını oluşturmanın yanı sıra nöral ileticilerin salgılanması veya emilmesi ve kan-beyin bariyerinin korunması başta olmak üzere sinir dokusuna besin sağlanması, hücre dışı iyon dengesinin korunması, serebral kan akışının düzenlenmesi ve enfeksiyondan sonra beyin ve omuriliğin onarım ve yara izi sürecindeki rolü ve travmatik yaralanmalarda önemli fizyolojik rolü bulunan hücrelerdir (Sofroniew ve Vinters, 2010).

En önemli astrosit işlevlerinden biri, astrosit-nöron laktat mekiği ile nöronlara enerji iletimini sağlamaktır (Sherwood ve ark., 2006). Astrositler, gliotransmitterleri serbest bırakan nöronal aktiviteyi etkileyen Ca^{2+} konsantrasyonunu düzenlemektedir (Peteri ve ark., 2019). Astrositler, potasyum iyonu alımı, iyon tamponlama, Ca^{2+} sinyali ve uyarıcı nörotransmitter alımı gibi homeostatik fonksiyonlarını değiştirmektedir (Rossi ve Volterra, 2009). Astrositler,

enflamasyon ve yaralanmaya yanıt bağı olarak reaktif hale gelmekte ve Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, İskemik inme ve epilepsi gibi nörodejenaratif hastalıklarla ilişkisi bulunmaktadır (Siracusa ve ark., 2019). Glial fibril asidik protein (GFAP), astroglial hücre iskeletinde bulunan ve CNS dışında bulunmayan monomerik bir ara filament proteindir (Hol ve Pekny, 2015).



Şekil 1. Glial Fibril Asidik Protein (GFAP)'in 3 boyutlu molekül yapısının görünümü (PDB, 2023).

GFAP, mikrotübüller ve mikrofilamentlerle birlikte çoğu ökaryotik hücrenin hücre iskeletini oluşturur, hücreler veya hücre dışı matrislerle temas eden plazma zarları için mekanik destek sağlayarak astrosit morfolojik stabilitesini korur ve kan-beyin bariyeri oluşumuna katılmaktadır. GFAP reaktivitesine sahip nonglial dokular arasında Schwann hücreleri, miyoepitelyal hücreler, kupffer hücreleri ve bazı kondrositlerde bulunmaktadır ve tipik olarak olgun oligodendroglia tarafından eksprese edilmemektedir. GFAP, rutin olarak kana salgılanmaz ve yalnızca hücre ölümü veya yaralanmasından sonra salınmaktadır. GFAP sentezi, astrosit farklılaşmasının gelişimsel programının önemli bir unsuru olarak kabul edilir ve hemen hemen her CNS hasarına karşı reaktif yanıtın bir parçası olarak kabul edilmektedir (Gomes ve ark., 1999).

3. SONUÇ

Glial fibril asidik protein (GFAP), astrositler ve ependimal hücreler de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin çok sayıda hücre tipi tarafından eksprese edilen bir tip III ara filament proteindir. GFAP ekspresyonun regülasyonu, gelişimsel ve patolojik koşullara bağlı olarak tiroid hormonu, glukokortikoidler gibi birkaç hormon ve diğerleri arasında fibroblast büyüme faktörleri (FGF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) gibi çeşitli büyüme faktörleri yer almaktadır. GFAP seviyeleri, gelişimsel ve patolojik koşullar altında düzenlenmektedir. GFAP ekspresyonunun düzenlenmesi, CNS lezyonundan sonra yaygın olarak gözlenen astrositik reaksiyonun ana özelliklerinden birini oluşturmaktadır. Bu sayede GFAP regülasyonu ile ilgili çalışmaların sadece beyin

fizyolojisini değil aynı zamanda nörolojik hastalıkları da anlamak için faydalı olacağı bildirilmektedir.

GFAP, astrosit farklılaşmasının büyüme faktörü ve hormon regülasyonunda önemli fizyolojik rolünün yanı sıra Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili ve terapötik etkiye sahip olması nedeniyle kritik bir öneme sahiptir. Ancak, Astrositlerin Temel Ara Filament Proteini ve Astrositik Aktivite Belirteci Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) fizyolojisinin ayrıntılı olarak incelendiği daha fazla sayıda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Colombo, J. A., & Reisin, H. D. (2004). Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: a marker of the primate brain. *Brain research*, 1006(1), 126-131.

Emsley, J. G., & Macklis, J. D. (2006). Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS. *Neuron glia biology*, 2(3), 175-186.

Eng, L. F., Ghirnikar, R. S., & Lee, Y. L. (2000). Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochemical research*, 25, 1439-1451.

Farhy-Tselnicker, I., & Allen, N. J. (2018). Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural development*, 13(1), 1-12.

Gallo, V., & Deneen, B. (2014). Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS. *Neuron*, 83(2), 283-308.

Gomes, F. C. A., Paulin, D., & Moura Neto, V. (1999). Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. *Brazilian journal of medical and biological research*, 32, 619-631.

Herculano-Houzel, S. (2014). The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia*, 62(9), 1377-1391.

Hol, E. M., & Pekny, M. (2015). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Current opinion in cell biology*, 32, 121-130.

Lundgaard, Iben, Maria Joana Osório, B. T. Kress, Simon Sanggaard, and Maiken Nedergaard. "White matter astrocytes in health and disease." *Neuroscience* 276 (2014): 161-173.

Rodnight, R. B., & Gottfried, C. (2013). Morphological plasticity of rodent astroglia. *Journal of neurochemistry*, 124(3), 263-275.

Siracusa, R., Fusco, R., & Cuzzocrea, S. (2019). Astrocytes: role and functions in brain pathologies. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1114.

Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 119, 7-35.

Yang, Z., & Wang, K. K. (2015). Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends in neurosciences*, 38(6), 364-374.

BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP) FİZYOLOJİSİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE PHYSIOLOGY AND ITS RELATIONSHIP WITH
CARDIOVASCULAR DISEASES

Bülent BAYRAKTAR

Doç. Dr., Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-2335-9089

Şeref Hakan AKTÜRK

Veteriner Hekim, Bayburt Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Organik Tarım ve
İşletmeciliği Bölümü

ORCID ID: 0000-0003-3680-7028

ÖZET

Beyin Natriüretik Peptid (BNP) olarak da bilinen beyin natriüretik peptidi 32, artan ventriküler kan hacminin neden olduğu gerilmeye yanıt olarak kalp ventriküllerindeki kardiyomyositler tarafından salgılanan kardiyak bir hormondur. BNP, diüretik, natriüretik, hipotansif ve düz kas gevşetici aktiviteler dahil olmak üzere atriyal natriüretik peptidin (ANP) aktivitelerine oldukça benzer bir aktivite spektrumuna sahiptir.

BNP'nin proBNP-108 ve BNP-322 olmak üzere 2 moleküler formu bulunmaktadır. Atriyal dokuda BNP-32 baskınken, ventriküler dokuda proBNP-108 baskındır. Atriyal ve ventriküler duvarların mekanik gerilmesi ve stresi sırasıyla ANP ve BNP'nin güçlü indükleyicileridir. ANP seviyeleri, yüksek atriyal basınca yanıt olarak artarken, BNP ventriküler aşırı yüklenmenin bir yansımasıdır. Anjiyotensin II, endotelin-1, tiroid hormonları, glukokortikoidler ve seks steroidleri, interlökin-1 ve -6 gibi inflamatuvar sitokinler ve tümör nekroz faktörü- α gibi çeşitli hümorale faktörler, ANP ve BNP sekresyonunu regülasyonunda rolü bulunmaktadır.

Bu kapsamda, Beyin Natriüretik Peptid (BNP) fizyolojisi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi incelenmesi hedeflenmiştir. BNP'nin, kardiyovasküler ve obstrüktif Akciğer hastalıklarına yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları, bu alanda gerçekleştirilecek sonraki araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Natriüretik Peptid (BNP), Natriüretik peptid sistemi, Kardiyovasküler Hastalıklar

ABSTRACT

Brain natriuretic peptide 32, also known as Brain Natriuretic Peptide (BNP), is a cardiac hormone secreted by cardiomyocytes in the heart ventricles in response to strain caused by increased ventricular blood volume. Brain natriuretic peptide (BNP) has a spectrum of activity quite similar to that of atrial natriuretic peptide (ANP), including diuretic, natriuretic, hypotensive and smooth muscle relaxant activities.

BNP has 2 molecular forms, proBNP-108 and BNP-322. BNP-32 is dominant in atrial tissue, while proBNP-108 is dominant in ventricular tissue. Mechanical stretching and stress of the atrial and ventricular walls are potent inducers of ANP and BNP, respectively. ANP levels increase in response to high atrial pressures, while BNP is a reflection of ventricular overload.

Various humoral factors such as angiotensin II, endothelin-1, thyroid hormones, glucocorticoids and sex steroids, inflammatory cytokines such as interleukin-1 and -6, and tumor necrosis factor- α also play a role in regulating ANP and BNP secretion.

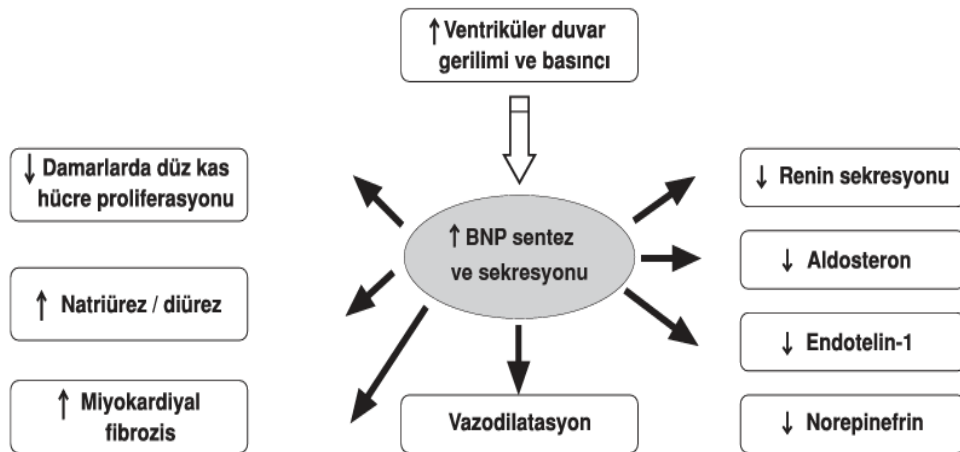
In this context, it is aimed to examine the physiology of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and its relationship with cardiovascular diseases. It is thought that BNP's studies on the development of treatments for cardiovascular and obstructive pulmonary diseases will contribute to future research in this field.

Keywords: Brain Natriuretic Peptide (BNP), Natriuretic peptide system, Cardiovascular Diseases

1. GİRİŞ

Natriüretik peptit (NP) sistemi, 3 farklı peptit (atriyal natriüretik peptit veya ANP, B tipi natriüretik peptit veya BNP ve C tipi natriüretik peptit veya CNP) ve 3 reseptörden (natriüretik peptit reseptörü-A veya NPR-A) oluşmaktadır. Fizyolojik koşullar altında ANP kardiyak atriyumdan, BNP hem atriyumdan hem de ventriküllerden salgılanırken, CNP esas olarak sinir dokusu ve vasküler endotelden salgılanmaktadır. Natriüretik peptit sistemi, tuz ve su kullanımını ve basınç düzenlemesini etkiler ve miyokardiyal yapı ve işlevi etkilemektedir. BNP, başlangıçta beyinde tanımlanan ancak öncelikle kalpten, özellikle ventriküllerden salınan bir natriüretik hormondur. Prohormon proBNP'nin bölünmesi, biyolojik olarak aktif 32 amino asit BNP'nin yanı sıra biyolojik olarak inert 76 amino asit N-terminal pro-BNP'yi (NT-proBNP) üretmektedir. Atriyal natriüretik peptit (ANP), atriyumdaki miyokardiyal hücrelerden ve bazı durumlarda ventriküllerden hacim genişlemesine ve artan strese yanıt olarak salınan bir hormondur (Iwanaga ve ark., 2006).

ANP, prohormonu pro-ANP'nin C-terminal ucundan 99-126 amino asitlerinden oluşan 28 amino asitli bir polipeptit olarak dolaşmaktadır. Kalp yetmezliğinde hem ANP hem de BNP salınımı artar, çünkü ventriküler hücreler yüksek ventriküler doluluk basınçlarına yanıt olarak hem ANP hem de BNP'yi salgılamaktadır. Kalp yetmezliği dünya çapında morbidite ve mortalitenin birincil nedenidir. En yaygın olarak çalışılan ve yaygın olarak uygulanan NP olan BNP, diürez, natriürez, vazodilatasyon, anti-hipertrofi ve anti-fibroz etkilerine sahiptir ve kardiyorenal homeostazı sürdürmek ve etkilerine karşı koymak için renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemlerini inhibe etmektedir (Kinnunen ve ark., 1993).

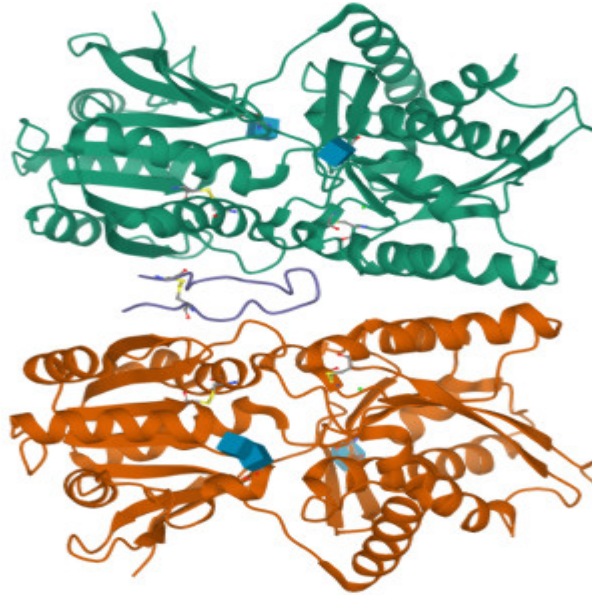


Şekil 1. Konjestif kalp yetmezliğinde BNP'nin fizyolojik rolü

BNP, diüretik, natriüretik ve damar gevşetici etkiler dahil olmak üzere ANP'ye benzer fizyolojik etkilere sahip olan natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir (Levin ve ark., 1998). ANP gibi, BNP de hipertrofi, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere kalbin patofizyolojik koşulları tarafından indüklenmektedir. ANP'den farklı olarak BNP, yapısal olarak ventriküler miyositler tarafından sentezlenir ve öncelikle bir ventriküler hormondur. BNP düzeylerinin sol ventrikül disfonksiyonu ve dekompanse kalp yetmezliği için iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, BNP infüzyonunun akut kalp yetmezliğinde etkili bir tedavi etkisine sahip için etkili bir tedavi olduğu onaylanmıştır (Levin ve ark., 1998; Richards ve ark., 2002).

2. BEYİN NATRIÜRETİK PEPTİD FİZYOLOJİSİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

BNP, ventrikülün kendi içindeki daha yüksek diyastol sonu basıncı nedeniyle artan miyokardiyal duvar stresine yanıt olarak birincil olarak kardiyak ventriküller tarafından salgılanan 32 amino asitli bir peptiddir (Yancy ve ark., 2013).



Şekil 1. BNP'nin 3 boyutlu molekül yapısının görünümü (PDB, 2023).

BNP diüretik, natriüretik ve damar genişletici etkiye sahiptir. BNP seviyeleri öncelikle sol ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir. Kalp yetmezliği teşhisiyle ilgili klinik karar vermeyi desteklemek için bunun ölçülmesini önermektedir (Yancy ve ark., 2013). BNP'nin kalp yetmezliği olan hastalarda yararlı bir tarama ve prognostik araç olduğu gösterilmiştir ve semptomlu veya semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda tipik olarak yükseldiği bildirilmiştir (Troughton ve ark., 2000; Jourdain ve ark., 2007). BNP'nin fizyolojik etkileri, sistemik vasküler dirençte ve merkezi venöz basınçta azalmanın yanı sıra natriürezde bir artışı içermektedir. BNP'nin etkisi, sistemik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak ve dolayısıyla yük sonrası kan basıncının düşmesidir. Ayrıca,

natriürez ve diürezden sonra kan hacmindeki azalmanın bir sonucu olarak merkezi venöz basınçta ve ön yükte genel bir azalmaya bağlı olarak kalp debisinde bir azalmaya neden olmaktadır. BNP'nin kalp yetmezliği olan hastalarda tanısal ve prognostik bir sınıflandırma faktörü olarak kullanımı kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Jourdain ve ark., 2007). Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül işlev bozukluğunun ciddiyetini göstermektedir. C-terminal biyoaktif peptit ve N-terminal BNP (N-BNP), kardiyak durumla ilgili dolaşımında tespit edilebilmektedir. Bu nedenle N-BNP'nin plazma seviyelerinin, kalp yetmezliğinde ilaç tedavisine rehberlik edecek bir indeks sağlayacağı bildirilmektedir (Richards ve ark.,2002).

3. SONUÇ

BNP, miyosit gerilmesine yanıt olarak ağırlıklı olarak ventriküler miyokarddan sentezlenen ve salınan 32 amino asitli bir peptittir. Fizyolojik koşullar altında ANP kardiyak atriyumdan , BNP hem atriyumdan hem de ventriküllerden salgılanırken, CNP esas olarak sinir dokusu ve vasküler endotelden salınmaktadır. Bununla birlikte, yüksek kan basıncı veya aşırı hacim yüklemesi ile ilişkili bir dizi kardiyovasküler hastalık ve durumda, BNP transkriptlerinin hızlı ve sürekli artışı ile bağlantılı olarak sol ventrikülde artmış ANP gen ekspresyonu neticesinde saptanabilmektedir. NP'lerin kardiyovasküler homeostazdaki rolü kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve iyi kurulmuş olmasına rağmen, bozulmuş natriüretik peptid fonksiyonu olan kalp yetmezliği gibi patolojik durumlardaki sinyal yolları hakkında pek çok şey belirsizliğini korumaktadır. Kalp yetmezliğinde yüksek ANP ve BNP seviyeleri, hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve prognostik bir değere sahiptir. Sentetik ANP ve BNP, hipertansiyon ve kalp yetmezliğindeki terapötik rolleri açısından incelenmiştir ve umut verici çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle, Beyin Natriüretik Peptid fizyolojisi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve fizyolojisinin ayrıntılı olarak incelendiği daha fazla sayıda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., ... & Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American college of cardiology*, 62(16), e147-e239.

PDB, (2023). B-tipi natriüretik peptid (BNP), (<https://www.rcsb.org/structure/1yk1>), İnternet Erişim Tarihi: 12.03.2023).

Kinnunen, P. A. I. V. I., Vuolteenaho, O. L. L. I., & Ruskoaho, H. E. I. K. K. I. (1993). Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology*, 132(5), 1961-1970.

Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S., Noguchi, T., Sase, K., Kihara, Y., ... & Nonogi, H. (2006). B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(4), 742-748.

Levin, E. R., Gardner, D. G., & Samson, W. K. (1998). Natriuretic peptides. *New England journal of medicine*, 339(5), 321-328.

Richards, A. M., Lainchbury, J. G., Nicholls, M. G., Troughton, R. W., & Yandle, T. G. (2002). BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(4), 151-155.

Troughton, R. W., Frampton, C. M., Yandle, T. G., Espine, E. A., Nicholls, M. G., & Richards, A. M. (2000). Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*, 355(9210), 1126-1130.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., Gueffet, P., Le Helloco, A., Donal, E., ... & Juillière, Y. (2007). Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(16), 1733-1739.

İMMUN SİSTEMİ GÜÇLENDİRİCİ ETKİYE SAHİP ISIRGAN BİTKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF NETTLE PLANT WITH IMMUNITY STRENGTHENING EFFECT
CAUSED

Fırat SEFAOĞLU¹ & Volkan GÜL²

Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi Genetik Biy mühendislik Bölümü,
3700, Kuzeykent/Kastamonu
Bayburt Üniversitesi Aydıntepe Meslek Yüksekokulu Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ÖZET

Isırganotu (*Urtica* spp.) doğal olarak yayılış gösteren ve ülkemizde dızlağan, ağdalak, dalagan, ısırgı gibi isimlerle anılan tıbbi bir bitkidir. Ülkemizin hemen hemen her bölgesinde bulunan ısır otunun en yoğun bulunduğu bölge Karadeniz Bölgesidir. Asırlardan beri ilaç ve gıda olarak kullanılan bitkinin kimyasal içeriği oldukça zengindir. Günümüzde ısırgan otu farmakolojik etkisinden dolayı yoğun akademik çalışmaların yapıldığı ve önemi her geçen gün artan bir bitkidir. Bunun yansira yetiştiriciliğinde herhangi bir sorun olmayan ısırgan otu alternatif ürün olma potansiyeline sahip bir bitkidir Ülkemizde tıbbi bitkiler arasında önemli bir bitki olan ısırganın üretime katkı sağlamak amacıyla bitkinin tanınırlığını artırmak amacıyla araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bu makalede, ısırgan bitkisi hakkında genel hatlarıyla bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Isırganotu, Fenolik madde, marmelat

ABSTRACT

Stinging nettle (*Urtica* spp.) is a medicinal plant that spreads naturally and is known in our country with names such as eel, larch, dalagan, nettle. The Black Sea Region is the region where the stinging nettle, which is found in almost every region of our country, is most concentrated. The chemical content of the plant, which has been used as medicine and food for centuries, is very rich. Due to its pharmacological effect, stinging nettle is a plant whose importance is increasing day by day and intensive academic studies are carried out. In addition, nettle is a plant that has the potential to be an alternative product, which has no problems in its cultivation. Researches are needed to increase the recognition of the plant in order to contribute to the production of nettle, which is an important plant among the medicinal plants in our country. In this article, it has been tried to give general information about the nettle plant.

Keywords: Antioxidant, *Urtica*, Phenolic substance, marmalade

GİRİŞ

Türkiye Orta Doğu ülkeleri arasında endemik tür bakımından geniş floraya sahip olan bir ülkedir (Özhatay et al., 2009; Atik et al., 2010). Ülkemizin ekolojisi zengin bir fauna ve floraya sahip olmasını sağlayan en önemli faktördür (Deniz, 2012).

Dünya genelinde 54 cinse ait 1465 türle temsil edilen Urticaceae (Isırgangiller) familyasından ısırgan, *Urtica dioica* (UD) türüne giren bitki olup kök ve yaprak tohumlarından halk hekimliğinde birçok hastalığın tedavisinde yararlanılmaktadır (Davis, 1988). Besin açısından zengin topraklarla ilişkili olan urtica, N ve P içeriği yüksek topraklarda ve bol su olan

yerlerde yetişen bir bitkidir. Kuru ve açık kalkerli zeminlerle birlikte, gölgeli yaprak döken ve iğne yapraklı ormanların tabanlarında, nemli bataklıklarda da yetişebilir (Pigott ve Taylor, 1964).

Latince urere kelimesinden köken alan urtica, yakmak anlamına gelmektedir. ısırgan, tüylerinden formik asit, asetilkolin, histamin ve 5-hidroksitriptamin (serotonin) salgılamasından dolayı yakıcı özellik göstermekte ve ismini de buradan almaktadır (Ayan vd., 2006).

Alt kısımlardan itibaren dallanmaya başlayan ısırgan otunun boyu 100 cm'yi bulurken yapraklarının boyu da 10 cm olabilmektedir. Kenarları dişli olan yaprakları koyu yeşil renkli ve yakıcı tüylüdür. Bu tüyler bitkinin saplarında da mevcuttur. Yaprak koltuklarında gelişen, erkek çiçekler 5 stamenli bir yapıya sahip iken diş çiçekler karpel bir ovarie yapıya sahiptir. Tür ayrımında gösterişli olmayan ısırgan otu çiçekleri önemlidir (Ayan vd.2006, Upton, 2013).

Isırganotu yaprakları mineraller, klorofil, amino asitler, lesitin, karetenoidler, flavonoidler, steroller, taninler ve vitaminleri içermekte, bitki kökleri ise scopoletin, steroller, yağ asitleri, polisakkaritler ve izolectin gibi kimyasal maddeler yönünden zengin bir yapıya sahiptir. ısırgan otu yapraklarının içeriğinde K, vitamin B1, provitamin A, ürtisin glikozidi, sistosterin, sepi maddeleri, ksantofil bolca bulunmaktadır (Taylor, 2006). ısırgan otu farmakolojik etkili birçok kimyasal içermesinin yanı sıra benzer bitkilerden farklı olarak ağırlığının %17'si hafif, uzun ve dirençli yüksek kaliteli liflerden oluşması dolayısıyla hem tıbbi hem de bir lif bitkisi olması ısırgan otunun önemini artırmaktadır (Ayan,2006).

Isırgan lifi dicotyledoneae -çift çeneklilere- dâhil olan bazı bitkilerin gövdelerinden elde edilen sak liflidir. Epidermis ile floem arasında kabuk kısmında yerleşerek gruplar halinde birleşerek lif huzmelerini oluştururlar. Mukavemet ve esnekliği sağlayarak bitki boyunca uzanırlar (Harmancıoğlu ve Yazıcıoğlu, 1979).

Urtica dioica taksonu esnek morfolojiye sahiptir ve çok sayıda adlandırılmış formu mevcuttur. Alt türler ve varyeteler arasında büyük ölçüde morfolojisinden ve tüy örtüsünden kaynaklanan küçük farklar mevcuttur. Farklı kromozomal ırkların ortaya çıkması ve farklı alt türler arasında hibridizasyon olasılığı U. dioica alttürleri arasındaki ayrımı oldukça karmaşık bir hale getirmektedir (Henning vd., 2014).

Isırgan Otunun Üretim Şekli ve Yetiştirildiği Yerler

Kolay bir şekilde yetişebilen ısırgan otunun, hızlı ve sağlıklı bir şekilde gelişebilmesi için nemli ve sıcak alanlara ihtiyaç duymaktadır. Çok yıllık bitki olan ısırgan otu ekilen araziden yıllarca verim alınabilmektedir. Her ne kadar çok yıllık olsada maksimum verimin ekimden itibaren dört yıl içerisinde alındığı dört yıldan sonra verimin ve ısırgan otunun hacminin azaldığı belkirlenmiştir (Vogl ve Hartl, 2003).

Ülkemizde Urtica Dioica en yaygın olarak görünen ısırgan otu cinsidir. Yol kenarlarında, açık ormanlık alanlarda ve nehir kenarlarında doğal olarak yetişmekte olup, en çok Karadeniz Bölgesinde rastlanmaktadır. Bu tür diğer türlerden daha uzun ve iri bir yapıya sahiptir. Yan kökler ile yayılımcı bir büyüme gösteren urtica dioica'nın iri gövdesi üzerinde yakıcı kimyasallar içeren yaprakları karşılıklı olarak bulunmaktadır (Ayan, 2006).

Doğal bir şekilde oluşması ile dikkat çeken ısırgan otu, dünya genelinde Avrupa'dan Kuzey Amerika'ya ve Asya'ya kadar birçok bölgede yetişmektedir. Dünyanın her yerinde aynı özelliği göstermeyen ısırgan otu soğuk bölgelerde bir metreye kadar uzunluğa ulaşabilmektedir (Davis, 1988).

Artarak devam eden ısırgan otu lif verimi bitkinin ikinci yılında başlamakta, ilk yılda ısırgan otu sap üretimi gerekli kalitede olmamaktadır. Çok yapraklı saplar zayıf ve cansız bir yapıya sahiptir. ısırgan otlarının hasatı genellikle ikinci yılında temmuz ayının ikinci haftası veya ağustos ayı içerisinde yapılmaktadır. Bitkinin hasat için hazır hale gelmesi, dişi klonların çiçeklerinin zayıf bölgelerindeki tohumlar olgunlaştığında gerçekleşir (Vogl ve Hartl, 2003).

ısırgan Bitkisinin Kullanım Alanları

ısırgan otunun birçok araştırmacı tarafından gıda olarak tüketilmesi tavsiye edilmiştir (Koç 2002). Genelde bitki çay olarak tüketilmektedir (Chevallier, 1996). Sindirimi kolay olan ısırgan otu oldukça da besleyicidir. ısırgan otunun besin değerini yükselten yapraklarının flavonoidler, klorofiller, karotenoidler ile onların indirgenme ürünleri, proteinler, organik asitler, vitaminler, mineraller, yağ ve diğer bileşenler yönünden zengin içeriğine sahip olmasıdır (Ayan vd., 2006).

ısırgan otu gıda olarak kullanılmasının yanı sıra zirai çalışmalarda da kullanılmaktadır. Tek başına gübre olarak kullanılabilirdiği gibi farklı gübrelerle karıştırılarak ta kullanılmaktadır.. Bazı çalışmalarda da bitki düşmanı canlılara karşı koruma sağladığı belirlenmiştir (Öden vd., 2004). ısırgan otu kullanımı zararlı hastalık görülme yüzdesini önemli ölçüde düşürmüştür. Ayrıca demir içeriğinin yüksek olması hayvan gübresi katkı maddesi olarak kullanılmasını da sağlamaktadır. ısırgan otu geçmiş zamanlarda siyah boya elde etmek için kullanılmıştır. Tanin boya maddesi içeren ısırgan otu kurutulduktan sonra öğütülmüş yapraklar ile mordanlı ve direk boyama yöntemleri ile boyam işlemi gerçekleştirilir (Karadağ, 2007). Sarı renkli boya ısırgan otu köklerinden elde edilmektedir. Klorofil ekstraksiyonunda kullanılan ısırgan otu yapraklarından yeşil boyar madde elde edilmektedir (Bown, 1995). Eski Roma ve Yunan medeniyetinde ısırgan otu lif üretmek amacıyla kullanılmıştır. ısırgan otundan elde edilen lifin ömrünün oldukça uzun olması bitkilerden elde edilen lifler arasında ipek özelliği en fazla olanıdır (Ayan vd., 2006). ısırgan otu özlü şampuanlar saç dökülmesini önlemek amacıyla bitkinin kozmetik alandaki en yaygın kullanım alanını oluşturur. Saç tellerini kuvvetlendirme ve saç dökülmelerini önleme amacıyla da yine ısırgan otu tozu ile hazırlanmış sabunlar kullanılmaktadır (Ayan vd., 2006). ısırgan otu ile ilgili tıbbi ve endüstriyel çalışmaların sayısının arttığı ve farmakolojik ürünlerin satış gelirlerinin önemli rakamlara yükselmektedir.

Medikal Özellikleri

Anti-İnflamatuar Etki

İmmün bozukluklarda, alerjik reaksiyonlarda ve insülin rezistansı gibi metabolik düzeyde düzensizliğin olduğu durumlarda sitokin seviyelerinde de bir dengesizlik gözlenmektedir (Obertreis vd., 1996). TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı stimülasyonunun ısırgan otunun yaprakları ve kökleri tarafından önlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Telo, 2006). Urtica dioica agglutinin (UDA) süper lektin denen küçük molekül ağırlıklı lektin, ısırgan otu kökünden elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu süper lektinin HIV, soğuk algınlığı ve influenzadan kaynaklı virüsleri inhibe ettiği gösterilmiştir (Balzarini, 1992).

UDAT hücre aktivasyonunu uyarmaktadır. CD4 ve CD8 hücrelerini ayırt edebilme özelliği ve sitokin üretebilme kapasitesi bu süper lektinin diğer situmulanlardan farklı olmasını sağlamaktadır (Telo, 2006).

Antioksidan Etki

ısırgan otunun malondialdehitin (MDA) isimli serbest radikal oluşumunun bir belirleyicisinin seviyelerindeki yükselişi azaltabilmesi, antioksidan olabileceği yönünde dikkat çekmektedir. ısırgan otu ekstraktının serbest radikal oluşumu üzerine azaltıcı etkisi çalışmalarda

gösterilmiştir. Flavanol glikozidler ısırgan otunun aköz ekstraktından izole edilebilmektedir (Cetinus ve ark., 2005). Flavonoidlerin; antioksidan, antikanser anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiallerjik, anti-fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitör görevleri mevcuttur (Tanakol, 1998).

Isırgan otu kökleri ile yapılan çayın poliüri ve nokturiyi azaltmasına bağlı olarak benign prostat hipertrofisi olan hastaların yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. UDA gibi ısırgan otunun kökündeki bileşimler prostat hücre metabolizma ve büyümesini baskılamakta ve immun sitomali olarak aktivasyon göstermektedir (Tello, 2006). Prostat stromal hücre ve epitelyum hücre proliferasyonunu ısırgan otunun köklerinden elde edilen %20 metanolik ekstraktın %51.4 oranında azalttığı belirtilmiştir (Tello, 2006).

Antidiyabetik Etkisi

İbni Sina'nın yazılı eserlerinde ısırgan otunun faydalarından çokça bahsedilmiştir (Farzami vd., 2003). Isırgan otunda bulunan aktif komponentlerin insülin sekresyonunu artırması kan glikoz düzeyinin düşmesine neden olmaktadır (Farzami vd., 2003)

Yapılan bir çalışmada ısırgan otu su ekstraktının 250 mg/kg dozunda OGTT (Oral Glikoz Tolerans testi) ile glikoz uygulamasından yarım saat önce uygulanması kuvvetli şekilde glikozu düşürmüştü ve bu etkinin 3 saat boyunca devam ettiği; bununda intestinal glikoz emiliminin azalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Bnouham vd., 2003). Sağlam ve fonksiyonel halde buluna aortun potasyum klorür ve nörepinefrinle önceden kasılmış olan endotelial tabakası üzerine ısırgan otunun hem sulu hem de metanol ekstraktlarının vazodilatör etki yaptığı gösterilmiştir (Testai vd., 2002).

Halk Hekimliğindeki Yeri

Isırgan otunun sağlık üzerine olan son derece olumlu etkileri nedeniyle bu bitkinin tedavi edici özelliği bulunan önemli bir tıbbi bitki olduğunu göstermiştir (Wetherilt, 1989). Isırgan otunun kök, yaprak, çiçek ve tohum gibi birçok kısımları bitkinin faydalarından yararlanmak için kullanılmaktadır (Öngün, 2003). Çiçek açma zamanında sapsız olarak yaprakları toplanmakta, ilkbahar ve sonbahar aylarında kökleri sökülerek yıkanmakta gerekli işlemler yapılarak kurutulduktan sonra ince ince kıyılıp uygun kaplarda muhafaza edilmektedir (Koç, 2002). Gülçin ve ark. (2004) ısırgan otunun antibakteriyel etki gösterdiği ve ülser oluşumunu azalttığı bildirmişlerdir. Türk sucuklarının mikrobiyolojik yapıları üzerine kurutulmuş ısırgan otu bitkisinin etkisi incelenmiş enterobakterler, maya ve küf miktarlarında azalma gözlenmiştir (Aksu vd., 2004). Ayrıca ısırgan otunun kolesterol düzeyini de düşürdüğü yapılan çalışmada bildirilmiştir.

SONUÇ

Son yıllarda tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçların %60'ından fazlasının, kanser ve bulaşıcı hastalıkları iyileştirmek için kullanılan ilaçların ise %70'inden fazlasının doğal bitkilerden yapıldığı belirlenmiştir. Reçeteli ilaçların %25'inden fazlasının tıbbi bitkilerden elde edildiği ve geleneksel kültürde de kullanılan bitkiler bilimsel olarak çok fazla değerlendirilemediği için bu zengin kaynağın çok daha büyük potansiyellere sahip olduğu görülmektedir. Isırgan otu bitkisi de içerdiği kimyasallar sayesinde tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Isırgan otunun içerdiği β – sitosterol adlı madde iyi huylu prostat büyümesine karşı kullanılır. En sık romatizmal hastalıklarda kullanılan ısırgan otu, seker hastalığında, sivilce, sedef ve egzama gibi deri hastalıklarında, kızamık ve çiçek hastalıklarında ve yüksek tansiyona karşıda önemli yararlı etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu araştırma ile ilerleyen yıllarda ülkemiz açısından değerli olan bu bitkilerle yapılacak

araştırmalara zemin hazırlamak, bitkinin tanınırılığını artırmak ve yetiştiriciliğini desteklemek açısından kuşburnu bitkisi hakkında genel bilgi verilmeye çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Aksu M, Kaya M. (2004). Effect of usage *Urtica dioica* L. on microbiological properties of sucuk, a Turkish dry-fermented sausage. *Food Control*. 15:591-5.
2. Atik A.D., ztekin M., Erkoç, F. 2010. Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki Endemik Bitkilere rnekler. *Gazi University Journal of Gazi Educational Faculty (GUJGEF)*, 30(1).
3. Ayan A, K, alışkan , ırak C. 2006. Isırgan Otu (*Urtica* spp.) *Ekonomik nemi ve Tarımı, OM Ziraat Fakültesi*. 21(3), 357-63.
4. Balzarini J, Neyts J, Schols D, Hosoya M, Van Damme E, Peumans W, et al. 1992. The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium* hybrid and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine)n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *Antiviral Res.* 18(2):191-207.
5. Bnouham M, Merhfouf FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M and Legssyer A. (2003). Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica Dioica*. *Fitoterapia*. 74(7-8):677-81.
6. Bown D. 1995. *Encyclopaedia of herbs and their uses*. Londra: Dorling Kindersley.
7. Cetinus E, Kilinc M, Inanc F, Kurutas EB, Buzkan N. 2005. The role of *urtica dioica* (urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med*. 205(3):215-21
8. Chevallier A. 1996. *The encyclopedia of medicinal plants*. London: Dorling Kindersley
9. Davis, P.H., 1988. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh, Edinburgh University Press.
10. Deniz İ., 2012. *Odun Dışı Orman rnleri Endüstrisi Ders Notları*, 170, Trabzon.
11. Farzami B., Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin F.J, Khaghani S. 2003. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 89/1:47-53.
12. Glcin I, Kfreviođlu OI, Oktay M, 2004. Bykokurođlu ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol*. 90/2-3,205-15.
13. Harmancıoğlu, M., Yazıcıoğlu, G. 1979. *Bitkisel Lifler*. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası.
14. Henning, T., Quandt, D., Grosse-Veldmann, B., Monroe, A. & Weigend, M. 2014. Weeding the Nettles II: A delimitation of “*Urtica dioica* L.” (Urticaceae) based on morphological and molecular data, including a rehabilitation of *Urtica gracilis* Ait. *Phytotaxa* 162(2), 61–83.
15. Karadağ R. 2007 *Doğal Boyamacılık*. Ankara: Dsim
16. Ko H. 2002. Doğrudan, doğadan bitkilerle sağlıklı yaama. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Newman, D. J., Cragg, G. M. 2007. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years*. *Journal of Natural Products*, 70(3), 461–477. doi:10.1021/np068054v.iraat Fakültesi, Tarla bitkileri, 189-92.

17. Öden S, Demirci M, Zorba T 2004. Tütün'de görülen yalancı orabaş hastalığına karşı bazı organic uygulamalar. *Ekoloji*, 13: 20-25.
18. Öngün A. Isırgan Otu: Her Derde Deva [Internet].2003 [Erişim Tarihi 10 Nisan 2018]. <https://m.bianet.org/kadin/saglik/38-isirgan-otu-her-derde-deva>
19. Özhatay N., Kültür Ş., Aslan, S., 2009. Check-list of Additional Taxa to The Supplement Flora of Turkey IV, *Turk. J. Bot.*, 33, 191-226.
20. Pigott, C. D. & Taylor, K. 1964. The distribution of some woodland herbs in relation to the supply of nitrogen and phosphorus in the soil. *In. A. Macfadyen, P.J. Newbould (Ed.) British Ecological Society Jubilee Symposium. London. 28-30 March 1963. Supl. J. Ecol 52 & J. Anim. Ecol. 33, 175-185.*
21. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I. et al. 2002. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol.* 81(1): 105-9.
22. Tanakol R. 1998. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik gelişim.* 11(1-2):347-56
23. Taylor L. 2006. *The Healing Power of Rainforest Herbs. New York.* ISBN: 0-7570-01440
24. Telo S. (2006). Meme kanseri oluşturulan ratlarda ısırgan otunun antioksidan enzimler üzerine etkilerinin incelenmesi. [Uzmanlık tezi]. Elâzığ: Fırat Üniversitesi.
25. Upton R. 2013. Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): *Extraordinary vegetable medicine, J Herb Med . 3, 9-38.*
26. Wetherilt H. 1989. Isırganotu Yaprak ve Tohumlarının Besleyici Özellikleri ve Antitümörel Etkileri. [Doktora tezi]. Ankara: Hacettepe Univ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
27. Vogl, C.R., Hartl, A., 2003, Production and Processing of Originally Grown Fiber Nettle (*Urtica dioica* L.) and Its Potential Use in the Natural Textile Industry: A review, *America Journal of Alternative Agriculture*, 18, 3.

ANTİKANSEROJENİK ETKİYE SAHİP KUŞBURNU BİTKİSİNİN İNCELENMESİ INVESTIGATION OF ROSE HAND PLANT WITH ANTI-CANCEROGENIC EFFECT

Fırat SEFAOĞLU¹ & Volkan GÜL²

Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi Genetik Biy mühendislik Bölümü,
3700, Kuzeykent/Kastamonu
Bayburt Üniversitesi Aydıntepe Meslek Yüksekokulu Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ÖZET

Dünyanın hemen hemen her bölgesinde yetişebilen kuşburnu, stres faktörlerine dayanıklı, oldukça geniş kullanım alanına sahip hakkında türküler yazılıp maniler söylenen bir bitkidir. Mitolojik açıdan oldukça önemli olan bu bitkinin kullanım alanı oldukça geniş olup, son dönemlerde çay, reçel, meyve suyu, marmelat, çorba, kompostosu şeklinde kullanımı ile Türk mutfağının eşsiz lezzetlerinden birini oluşturmuştur. Mucizevi bir bitki olarak ifade edilen kuşburnu halk hekimliğinde sıklıkla kullanılan bitkilerden birisidir. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonların da, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca ilaç sanayisinde hammadde kaynağını oluşturmaktadır. Kuşburnu üzerine pek çok araştırma yapılmış olsa da henüz yeterli düzeyde üretimi ve tüketimi gerçekleştirilememektedir. Bu çalışmada kuşburnu üzerine yapılacak bilimsel araştırmalara ışık tutmak ve geniş alanlarda kültür yetiştiriciliğinin başarılı bir şekilde yapılması için bitki hakkında genel bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Kuşburnu, Rosehip, Fenolik madde, marmelat

ABSTRACT

Rosehip, which can be grown in almost every region of the world, is a plant that is resistant to stress factors, has a wide range of uses, and folk songs are written about it. The usage area of this plant, which is very important in terms of mythology, is quite wide, and it has created one of the unique flavors of Turkish cuisine with its use in the form of tea, jam, fruit juice, marmalade, soup, compote in recent years. Rosehip, which is expressed as a miraculous plant, is one of the plants frequently used in folk medicine. It is used to strengthen the immune system, especially in upper respiratory tract infections. It also constitutes the raw material source in the pharmaceutical industry. Although many researches have been made on rosehip, it is not yet produced and consumed at an adequate level. In this study, it has been tried to give general information about the plant in order to shed light on the scientific researches to be made on rose hips and to make culture cultivation successfully in large areas.

Keywords: Antioxidant, Hawthorn, Rosehip, Phenolic substance, marmalade

1. GİRİŞ

Türkiye Orta Doğu ülkeleri arasında endemiklik oran ve çeşitlilik açısından en geniş floraya sahip olan bir ülkedir (Özhatay et al., 2009; Atik et al., 2010). Ülkemizin bu denli zengin bir fauna ve floraya sahip olmasını sağlayan sahip olduğu ekolojik farklılıklardır (Deniz, 2012).

Tıbbi ve aromatik bitkilerin hem tedavi amaçlı hem de ticari olarak kullanımı insanoğlunun var olduğu günden bu yana devam etmektedir. Ülkelerde ise tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımının ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olarak gerçekleştiği görülmektedir (Acıbuca & Budak, 2018). Ülkemizde de bu durumun çok eskilere dayandığı bilinmektedir.

Bu bitkilerin sahip olduğu antioksidan, antiviral, antibiyotik gibi immün sistemi güçlendirecek etkileri nedeniyle verilen önemde her geçen gün artmaktadır (Bayraktar ve Tekçe, 2018; Tekce ve ark., 2020).

Alternatif tıpta kullanılan bitkilerin, biyoaktif bileşenler bakımından zengin olması, sağlık açısından asırlardır bilinen faydalı yönleri nedeniyle her geçen gün önemi artmaktadır (Santini ve Novellino, 2014). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun büyük bir kısmının (yaklaşık %80) tedavi amacıyla tıbbi bitkileri veya bu bitkilerden elde edilen ilaçları kullandığını rapor etmiştir. Söz konusu bitkilerden birside, *Rosaceae* familyasına ait dalları dikenli olan kuşburnudur (*Rosa canina* L.).

Dünya genelinde 200 taksona sahip Rosaceae familyasının Türkiye’de ise 17’si Doğu Karadeniz Bölgesi olmak üzere 25 taksonu bulunmaktadır. Kış aylarında yapraklarını döken ve çalı formunda olan kuşburnun doğal yayılış alanı Avrupa, Asya ve Kuzeybatı Afrika’dır (Saribaş, 1996). Kuşburnunun C vitamini deposu olduğu, şeker hastalığına karşı kullanıldığı ve güçlendirici bir etki oluşturduğu bilinmektedir (Baytop, 1999).

2. Kuşburnu Bitkisinin Fiziksel Özellikleri

Kuşburnu bitkisi çalı, dik, sarkık veya tırmanıcı formunda olup, kök saplı, bitkiler olduğu görülmektedir. Almanya’da bir kilise bahçesinde yaklaşık 300 yıllık olduğu düşünülen bitkinin uzun ömürlü olduğu ve odunsu bir yapıda olduğunun ispatıdır. Kuşburnu meyvesi çok çekirdeğe sahiptir. Bir meyve içinde 20-40 adet tohum bulunmaktadır. Bu nedenle de meyvenin çekirdeğe ürünü az olmakta bu da kuşburnunun taze tüketimini zorlaştırmaktadır. Kuşburnu doğada kırmızı tonlarından sarı tonlarına kadar çok geniş bir renk aralığında görülmektedir. 200 ml ile 700 ml arasında kuru hacime sahip olan kuşburnunun bin tane ağırlığı 0.5 ile 7 gr. arasında değişebilmektedir. Ayrıca bol yağışında bitki meyvesine iyi geldiği ve bitkiyi geliştirdiği görülmüştür. Bitkinin olgunlaşma süresinin kısılması verim ve kalitenin düşmesine neden olmaktadır. Meyvenin uzun sürede olgunlaşması meyveyi daha iri ve etli yapmaktadır (Özçelik, 2009). Kökü hem kazık hem saçak yapısında olan kuşburnu bitkisinin sonbahar mevsiminde meyve verdiği bilinmektedir. Bitkinin bu şekilde köke sahip olması hem dayanıklılığın artmasında hem de zararlılara karşı korunmada avantaj sağlamaktadır. Kuşburnunun kök yapısının da sağlam olması erozyonu önlemesine büyük katkı sağlamaktadır. Kuşburnu bitkisinin yaprakları elips şeklinde ve dişli yapıya sahiptir. Araları oldukça dikenli olan yapraklar her dalda 3 ila 5 adet arasında bulunur. Kışa doğru dökülen yapraklar bahar aylarında açılmaya başlar. Kuşburnunun çiçek rengi pembedir. Beş taç yaprağına sahip olan kuşburnunun sonbahar yapraklarının dökülmesiyle tohumları oluşur. İlkbahar sonunda çiçeklenmeye başlayan bitkisinin çiçeklerinde de oldukça yüksek oranda C vitamini olduğu görülmektedir (Şavir, 2008; Özçelik, 2009).

3. Kuşburnu Bitkisinin Kimyasal Özellikleri

Kuşburnunun ekşi tatlı ve lezzetli meyveleri vardır. Kuşburnundaki şeker tadı glukozdan kaynaklanmakta iken sitrik ve malik asit içeriği de meyvenin tadına ekşilik vermektedir. Hafif ve güzel kokusu ise kuşburnu ağacı yaprağı ve meyvesi içeriğindeki asetik asitten kaynaklanmaktadır. Kuşburnunun içerdiği karetenoid maddelerden dolayı kırmızıdan sarıya çeşitliliğini oluşturmaktadır. (Güneş ve Şen, 2001). Yapılan bir çalışmada şifalı olarak kabul edilen bitkilerin içeriğindeki makro ve mikro elementler (Kalsiyum, magnezyum, mangan, demir, bakır, çinko, alüminyum, baryum, stronsiyum, nikel, kobalt, krom, kadmiyum, kurşun) incelenmiş ve bu elementlerin çoktan aza doğru ısırgan otu, sinameki, adaçayı, ıhlamur, kuşburnu, papatya ve rezene olarak sıralanmıştır (Başgel 2005). İnsanlar tarafından alınması zorunlu olan C vitamini kuşburnu meyvesinde bolca bulunduğu görülmektedir ve bu durum yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Bitkiler arasında en fazla C vitaminin kuşburnunda olduğu da gösterilmiştir (Doğan vd, 2006). Kuşburnu meyvesinin içeriğindeki C vitamini oranı

da türden türe göre farklılık göstermekle birlikte portakaldan 30 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Fukara portakalı olarak isimlendirilmesinin temel sebebinin antioksidan kapasitesinin ve C vitamininin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Yörük, 2006). Askorbik asit ve fenolik bileşikler bakımından zengin olan meyve çekirdeğinde ayrıca palmitik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit ve araşidik asit de bulunmaktadır. Kateşin, klorojenik asit ve kuersetin ise kuşburnu meyvesi etinde yoğun miktarda bulunmaktadır. Meyvenin olgunlaşması asidik değerini de arttırmaktadır (Şavir, 2008). Kuşburnu meyvesinin yetiştiği iklim, bulunduğu yükseklik, tür ve çeşidine bağlı olarak kimyasal bileşiminde farklılıklar görülmekle birlikte bu farklılık özellikle de Askorbik asitte daha çok olmaktadır. Yüksekliğin artmasıyla meyvedeki Askorbik asit oranı da artmaktadır (Özçelik, 2009). Kuşburnu meyvesi birçok vitamin bakımından (C, B1, B2, E ve K) zengin bir bitki olmasının yanısıra. likopen, zetakaroten, beta-karoten, ksantofil, neoksantin ve lutein gibi bioflavonoidler ve karotenoidler bakımından da zengin içeriği sahiptir (Çınar ve Çolakoğlu, 2004).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki kuşburnu bitkisinin antioksidan etkileri, antiinflamatuvar etkileri, anti ülser ve probiyotik etkileri, üriner boşaltım sistem ve bileşimine etkileri, antimutajenik ve antikansorejen etkileri, antimikrobiyal etkileri, kan şekeri üzerine etkileri vücut yağı, kan sıvısı ve safra yağı üzerine etkileri oldukça olumlu yönde ve önemli düzeydedir (Tumbas ve ark., 2012; Andersson ve ark., 2012).

Kuşburnu bitkisinin uçucu yağ analizi yapıldığında çiçek polenlerinde,

a) benzil alkol, b) feniletıl alkol, c) 2,6,11-trimetıl d) dodekan, e) eikosan, f) benzaldehit, g) α -pinen, h) limonen, ı) tetrahidroiyonal gibi bileşenlerinin olduğu bildirilmiştir. Meyvenin uçucu yağ bileşeninde ise a) aldehit, b) keton c) asitler olduğu tespit edilmiştir (Deliorman, Orhan ve Hartevitoğlu, 2013).

3.1 Siyah Meyveli Kuşburnu (*Rosa pimpinellifolia* L.)

Siyah kuşburnu çalı şeklinde kısa boylu bir ağaç olup bir metreye kadar uzayabilmektedir. Çok miktarda diken içeren bu ağaç eğik ve dik bir şekli bulunmaktadır. Beyaz veya krem-beyaz bir çiçek rengine sahiptir. Basık ve tüsüz olan meyveleri küre şeklindedir. Bu bitki adını da siyah morumsu olan renginden almıştır. Siyah kuşburnu haziran ve temmuz ayında çiçeklenmeye başlar. Kurak ve kayalık yamaçlarda 1200-2750 metre rakımlarda, kireç taşı yapılı topraklarda ve volkanik kayalarda yetişir (Kutbay, & Kılınç, 1996). *Rosa pimpinellifolia* L. türü, kültüre alınarak ıslah edilebilir ve meyveleri işlenmeye en uygun tür olarak belirlenmiştir (Anşin, 1996).

Dünyada bulunan siyah kuşburnunun doğal yayılışı Avrupa, Asya, Anadolu, Kuzeybatı Çin, Güney Sibiryaya, Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika'ya kadar uzanan geniş bir alanda olması Rosaceae familyası içerisinde onu en yaygın yetişen tür olmasını sağlamaktadır (Boyd,2012).

Rosa pimpinellifolia L. meyvesinin yaprakları ve meyveleri çay formunda tüketilmek için kullanılırken (Anşin,1996), meyve ve kök kısımları idrar yolu enfeksiyonlarında, mide rahatsızlıklarında, hemaroid öksürük ve soğuk algınlığının tedavisinde kullanılabilir (Macit, & Köse, 2015).

4. Kuşburnu Bitkisinin Kullanım Alanları

Kuşburnu bitkisinin kök, gövde ve taç yapraklarından elde edilen boya ve tanen boya, parfüm ve deri sanayinde kullanılmaktadır. Gıda sanayinde meyve ve sebze sularını zenginleştirilmesi işlemi kuşburnunun bir başka kullanım alanını oluşturmaktadır. Kuşburnu meyvesinin içeriğindeki mineraller ve vitaminler bu alanda kullanımını sağlamaktadır. İlaç sanayinde de çeşitli hastalıklara karşı kullanılmaktadır.

Derin kök sitemine sahip olan kuşburnu bitkisi bu özelliğinden dolayı peyzaj çalışmalarında kendisine yer bulmuştur. Bitkinin kuraklığa karşı dayanıklı olması bitki kesme çiçek gül yetiştiriciliğinde avantaj sağlamaktadır. Kuşburnu türlerinden biri olan *Rosa canina* L türü kesme çiçek açısından en uygun olan türdür.

Kuşburnu tohumlarının kolesterol ve trigliserid oranını düşürdüğü yapılan araştırmalar neticesinde belirlenmiştir. Yine yapılan çalışmalar diyet yapan kişilerin diyet listelerinde kuşburnunun bulunmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Kuşburnu bitkisinden elde edilen yağ ise özellikle kozmetik sanayinde kullanılmakta ve bu yağdan elde edilen kozmetik ürünlerin satış fiyatının diğer ürünlere nazaran yüksek olduğu belirtilmiştir. Kuşburnu yağının gençleştirici, yaşlanmayı geciktirici, göz ve ağız çevresi kırışıklıkları önleyici, cilt koruyucu, yaralanmış dokuları iyileştirici ve hücre yenileyici birçok faydalı özelliği vardır. Kuşburnu yağı, yüz temizleyici olarak yüz losyonu olarak kullanılmasının yanısıra bu yağdan elde edilen krem nemlendirici, kuşburnu sabunu, yaşlanmayı geciktirici olarak cilt için son derece yararlı olan pek çok farklı ürün üretilmektedir. Yüzdeki lekeleri gideren, hücreleri yenileyen, yaşlanma belirtilerini azaltan, derileri ve kılcal damarları yumuşatan, çatlamları önleyen, vücuttaki yara izlerini iyileştiren, güneşten koruyan, cildimizi nemlendiren, sivilcelerden koruyan, ölü hücrelerden temizleyen ve hücreleri yenileyen kuşburnu ürünleri mevcuttur. Ayrıca kuşburnu meyvesinin pulpu ve çekirdekleri hayvan yemi olarak kullanılmaktadır. Gıda ve kozmetik sektöründe geniş kullanım alanına sahip olan bu bitki üzerinden yapılacak yatırımlar ekonomik olarak ülkemize önemli katkılar sağlayacaktır (URL-3, 2012).

5. Halk Hekimliğinde Kuşburnu Kullanımı

Kuşburnu, halk hekimliğinde ilaç olarak kullanılan bitkilerdendir. Yapılan araştırmalarda pek çok hastalığın tedavisi için kuşburnu meyvesi, yaprağı ve çiçeği kullanılarak yapılmaktadır. (Doğan vd., 2006). Kuşburnu bitkisinin kullanımları aşağıda özetlenmiştir.

- Göz: Gece körlüğüne karşı koruyucu etkisi ve gözlerin kuvvetinin artırılmasında kullanılır.
- Kulak-Burun-Boğaz: Solunum enfeksiyonlarının tedavisinde, gribal akıntılarının azaltılmasında ve öksürüğe karşı kullanılmaktadır.
- Dahiliye: Böbrek ve mesane hastalıklarının tedavisinde, genel iç hastalıkları enfeksiyonlarında, kabızlıkta, idrar söktürücü ve kurtları düşürmek için kullanılır. Romatizma ve bulaşıcı hastalıkları da iyi geldiği bilinmektedir. Vücudu daha geç yaşlandırır ve iştah açar. Ayrıca tansiyonu düzenlemekte, karaciğer iltihaplarına karşı da tedavi edici etkisi bulunmaktadır.
- Ortopedi: Vücudun bağ dokularının güçlendirilmesinde ve kemik kırıklarının tedavisi için kullanılmaktadır.
- Cildiye: Akne ve cilt bozukluğunun tedavisinde yara ve yanıkların iyileştirilmesinde, selülitleri yok etmek için kullanılır.
- Kadın Hastalıkları: Hamilelikte oluşan kramplarda, bazı kanser türlerinde, rahim hastalıklarında ve menopoz döneminde kullanıldığı bilinmektedir.
- Endokrin: pankreastan insülin salınımı uyararak şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca böbreküstü bezlerinden önemli hormonların salgılanmasına da katkılar sağlar.
- Hematoloji: Kanı inceltir ve kanda bulunan toksinleri parçalayıp, kan dolaşımını hızlandırır. Kansızlık tedavisinde kullanılır ve kanın temizlenmesinde yardımcıdır. Damar sertliğine de iyi gelir.

- Psikiyatri: Stresi azaltmak için kullanılan kuşburnu, beyin fonksiyonlarını güçlendirmekte ve kavrama yeteneğini artırmaktadır

SONUÇ

Tıbbi aromatik bitkiler doğanın gizemli ve değerli bitkileri olarak insan oğlunun her daim dikkatini çekmiştir. Bu bitkiler ile ilgili yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Tıbbi aromatik bitkilerin içeriğindeki etken madde ekolojik, iklim ve toprak şartları gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Söz konusu bitkilerin kimyasal yapılarının ve bunlara etki eden faktörlerin belirlenmesi oldukça önem arz etmektedir. Bitkilerle tedavi ister tıp alanında olsun ister halk arasında olsun yıllardır vazgeçilmeyen bir yol olmuştur. Halk arasında yaygın olarak kullanılan bitkiler arasında yer alan kuşburnunun da birçok alanda kullanımı mevcuttur. Kozmetik sanayinde, hastalıkların tedavisinde ve peyzaj çalışmaları gibi çok geniş kullanım alanlarında kuşburnuyu görmek mümkündür. Kuşburnunun bileşenlerinden dolayı oluşan terapatik etkileri, antimikrobiyal, antiseptik antioksidan, antikanser gibi aktivitelerin olduğu yapılan deneysel çalışmalarla bulunmuştur. Bu araştırma ile ilerleyen yıllarda ülkemiz açısından değerli olan bu bitkilerle yapılacak araştırmalara zemin hazırlamak, bitkinin tanınırlığını artırmak ve yetiştiriciliğini desteklemek açısından kuşburnu bitkisi hakkında genel bilgi verilmeye çalışılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Acıbuca V., Budak D.B. 2018. Dünya’da ve Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 33(1), 37-44.
2. Andersson S. C., Rumpunen K., Johansson E., ve Olsson M.E., 2011. Carotenoid content and composition in rose hips (*Rosa* spp.) during ripening, determination of suitable maturity marker and implications for health promoting food products. Food Chemistry 128 (2011) 689–696
3. Anşın R., Kılınç., M. 1996. Doğu karadeniz bölgesinde yetişen doğal *Rosa*. L.. taksonları, Kuşburnu Sempozyumu, Eylül, Gümüşhane Bildiriler Kitabı: 85-95.
4. Atik A.D., Öztekin M., Erkoç, F. 2010. Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki Endemik Bitkilere Örnekler. Gazi University Journal of Gazi Educational Faculty (GUJGEF), 30(1).
5. Başgel, S. 2005. Çeşitli şifalı bitkilerde eser element ve bazı önemli polifenollerin tayini (Master's thesis).
6. Bayraktar, B., Tekce, E. 2018. Deneysel Olarak Sıcaklık Stresi Oluşturulan Broilerde Farklı Oranlarda Kullanılan Bazı Bitkisel Ekstrelerin Serum Demir Seviyesine Etkisinin İncelenmesi. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi, 1(2), 50-55.
7. Baytop, T. 1999. Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün. Nobel Tıp Kitabevleri.
8. Boyd, P.D. 2012. *Rosa spinosissima*-aspects of its natural history and associations with people from prehistory to the present day. In WFRS 12th International Heritage Rose Conference, Sakura, Japan June.
9. Çınar İ., Çolakoğlu, A.S. 2004. Potential health benefits of rose hip products. In I International Rose Hip Conference 690 (pp. 253-258).
10. Deliorman O.D., Hartevitoğlu, A., 2013. Kuşburnu Bitkisinin Kimyasal Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri, Spatula, 3, 1, 23-30.

11. Deniz İ., 2012. Odun Dışı Orman Ürünleri Endüstrisi Ders Notları, 170, Trabzon.
12. Doğan A., Kazankaya, A., Çelik, F., Uyak, C., 2006. Kuşburnunun Halk Hekimliğindeki Yeri ve Bünyesindeki Bileşenler Açısından Yararları, II. Ulusal Üzümsü Meyveler Sempozyumu, Eylül, Tokat, Bildiriler Kitabı: 45-53.
13. Güneş M., Şen, S. M. 2001. Tokat Yöresinde Doğal Olarak Yetişen Kuşburnuların (*Rosa* spp.) Seleksiyon Yoluyla Islahı Üzerinde Bir Araştırma. Bahçe, 30(1).
14. Kutbay H.G., Kılınç, M., 1996. Kuşburnu (*Rosa* L.) Türlerinin Taksonomik Özellikleri ve Türkiye'deki Yayılışları. Kuşburnu Sempozyumu, 5-6 Eylül 1996, Gümüşhane, Türkiye, s.75-83.
15. Macit, M.G., Köse, Y.B. 2015. Medicinal plants used for folk medicine in Oltu (Erzurum/Turkey), Biological Diversity and Conservation, 8(2), 74-80.
16. Özçelik, H., Gül, A., Özgökçe, F., Ünal, M., Özkan, G., Fakir, H., Korkmaz, M. 2009. Türkiye rosa l.(gül) taksonlarının genetik çeşitliliğinin tespiti, ekonomiye kazandırılma olanaklarının araştırılması ve Süleyman Demirel Üniversitesi bünyesinde rosaryum (gülistan) tesisi.
17. Özhatay N., Kültür Ş., Aslan, S., 2009. Check-list of Additional Taxa to The Supplement Flora of Turkey IV, Turk. J. Bot., 33, 191-226.
18. Santini A., Novellino E., 2014. Nutraceuticals: Beyond the Diet Before the Drugs. Current Bioactive Compounds, 10(1),1-12.
19. Sarıbaş, M. 1996. Batı Karadeniz Bölgesinde Doğal Yayılış Yapan *Rosa canina* L. Kuşburnu) nun Bazı Morfolojik Palinolojik ve Tohum Özellikleri, Kuşburnu Sempozyumu, 5(6), 65-74.
20. Savir, Z. 2008. Munzur dağı (Erzincan) kuşburnu (*Rosa* spp.) genetik kaynakları (Yüksek Lisans Tezi). YYÜ Fen Bil. Ens. Van.
21. Tekce, E., Bayraktar, B., Aksakal, V. 2019. Investigation of the effects of some herbal extracts used in different ratios on meat fatty acid profile level in experimental heat stress created in broilers. Poultry IntechOpen, London.
22. Tumbas V.T., M Čanadanović-Brunet J., D Četojević-Simin D., S Četković G., M- Đilas S. Gille L., 2012. Effect of rosehip (*Rosa canina* L.) phytochemicals on stable free radicals and human cancer cells. J Sci Food Agric 2012; 92: 1273–1281
23. URL-3, <http://web.ogm.gov.tr/birimler/merkez/odundisiurun/Dokumanlar/bitkiselurunler>
24. subemudurlugu/BITKISEL%20URUNLER/KUŞBURNU_X.pdf
25. Yörük, B. E. 2006. Siirt yöresinde yetişen kuşburnuların (*Rosa* spp.) meyve özelliklerinin tanımlanması (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Van).

TEKSTİL ATIK SUYU'NUN ORGANİK PEROKSİT İÇEREN ATIK SU İLE KARIŞIMI VE REAKSİYON SONUCUNDA KİRLİLİK PARAMETRELERİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF THE CHANGE OF POLLUTION PARAMETERS AS A RESULT
OF MIXING AND REACTION OF TEXTILE WASTE WATER WITH ORGANIC
PEROXIDE CONTAINING WASTE WATER

Demet Darcan¹, Şafak METİN², Ali Rıza DİNÇER³

¹Akpa Kimya, İstikbal Kurtpınar OSB Mah. Atatürk Cad:23/1 Muratlı-Tekirdağ, Türkiye

²Akpa Kimya, İstikbal Kurtpınar OSB Mah. Atatürk Cad:23/1 Muratlı-Tekirdağ, Türkiye

³Namık Kemal Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü, Çorlu-Tekirdağ, Türkiye

ÖZET

Bu çalışmada organik peroksit içeren bir atık suyun farklı karışım oranlarında renkli bir tekstil atık suyu ile karıştırılması sonucunda KOI ve renk giderimi çalışılmıştır. İkinci seri deneylerde benzer seyrelme oranlarında ozon oksidasyonunun etkisinde çalışılmıştır.

Peroksit/Tekstil atık suyu karışımında, karışım oranları 1/1-1/5 arasında değiştirildiğinde tekstil atık suyunun KOI'nin düşük olması nedeniyle karışımın KOI'si azalmaktadır. Altı saatlik karışım ve reaksiyon sonunda peroksit oksidasyonu nedeniyle KOI'de azalma gerçekleşmiştir. Farklı pH'da yapılan çalışmada(1/2-1/1 karışım oranında) en yüksek KOI giderim verimi pH:2'de gerçekleşmiştir. KOI'nin aksine renk giderimi yüksek pH'da gerçekleşmektedir. 1/5 karışım oranında TOC değeri 816 mg/l'ye kadar azalmıştır.

30°C, 50°C ve 60 °C sıcaklıklarda yapılan çalışmada sıcaklık arttıkça KOI gideriminin arttığı tespit edilmiştir. Düşük sıcaklıkta renk giderimi daha fazla gerçekleşmektedir. Sıcaklığın artması ile reaksiyonun artması beklenen bir sonuçtur. Ozon ile yapılan oksidasyon çalışmasında, sadece karıştırma ile yapılan çalışmaya kıyasla daha yüksek verim bulunmuştur. Doğal olarak organik peroksidin oksidasyon etkisine katkı olarak ozon oksidasyonunda devreye girmiştir. Düşük pH'da(pH:4) KOI giderimi daha fazla bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Atık su, organik peroksit,ozon

ABSTRACT

In this study, COD and color removal were studied as a result of mixing a wastewater containing organic peroxide with a colored textile wastewater at different mixing ratios. In the second series of experiments, the effect of ozone oxidation was studied at similar dilution rates.

In the peroxide/textile wastewater mixture, when the mixing ratios are changed between 1/1-1/5, the COD of the mixture decreases due to the low COD of the textile wastewater. After six hours of mixing and reaction, there was a decrease in COD due to peroxide oxidation. In the study performed at different pH (1/2-1/1 mixture ratio), the highest COD removal efficiency was realized at pH:2. Unlike COD, color removal occurs at high pH. TOC value decreased up to 816 mg/l at 1/5 mixing ratio.

In the study carried out at 30°C, 50°C and 60°C temperatures, it was determined that the COD removal increased as the temperature increased. Color removal occurs more at low temperatures. It is an expected result that the reaction increases with increasing temperature. In the oxidation study with ozone, higher efficiency was found compared to the study with

mixing only. Naturally, ozone oxidation has also come into play as a contribution to the oxidation effect of organic peroxide. COD removal was found to be higher at low pH (pH:4).

Keywords: Waste water, Organic peroxide, Ozone

1.GİRİŞ

Tekstil üretiminde sulu işlemler, elyaflardan safsızlıkların uzaklaştırılması, boyama, baskı ve diğer terbiye için su kullanır. Ayrıca, tekstil endüstrisi kumaş çeşidi ve prosese bağlı olarak yoğun kimyasal kullanmaktadır. Boyalar(Azo boyalar, reaktif boyalar vd), ağır metaller, tuzlar, AOX, PAH ve renk kaynağıdır. Tekstil atıksu atıklarındaki diğer kirleticiler inert yardımcı maddeler, alkaliler, asitler, mumlar, yağlar, tuzlar, bağlayıcılar, koyulaştırıcılar, üre, yüzey aktif maddeler ve indirgeyici maddeler gibi kimyasallardır (Sandhya ve diğ., 2012). Tekstil atık suları aynı zamanda biyositler, leke tutmaz maddeler, kenetleme, kırışma önleyici, haşılama, yumuşatma ve ıslatma maddeleri içerir (Sandhya vd., 2012). Tekstil atık sularının alıcı ortamlara deşarjı civardaki yüzey ve yer altı su kaynaklarını kirletmektedir. Tekstil atık sularındaki kirleticilerin çoğu biyolojik olarak parçalanması zordur (Ali, 2010). Tekstil atıksularının kompleks içeriği nedeniyle atıksu arıtma tesislerinin düşük verimde çalışmasına sebep olmaktadır. Bu endüstrilerin çevresel ve sosyal etkileri artık göz ardı edilemez. Bu endüstrilerden üretilen atık su, yüksek bir kimyasal oksijen ihtiyacına (KOİ), pH'a, renge, bulanıklığa, biyokimyasal oksijen ihtiyacına (BOİ) ve toplam katı maddeye sahiptir. Bu endüstrilerde renk ihtiyacını karşılamak için kullanılan ağırlıklı olarak aromatik ve heterosiklik bileşikler formundaki boyalar, çevre için oldukça toksiktir ve doğal gereği mutajeniktir (GilPavas ve diğerleri, 2019).

Tekstil atık sularının arıtılması için genellikle fiziksel ve kimyasal ve biyolojik prosesler kullanılır. Tekstil atıksularının alıcı ortamlara deşarj yapılabilmesi için ileri oksidasyon yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. İleri oksidasyonda, kirleticilerin bozunmasına neden olmak için oldukça reaktif oksidanlar olan hidroksil radikalleri üretilir. Çevre dostu bir tekniktir. Bununla birlikte, yüksek enerji ve kimyasal tüketimi nedeniyle ileri oksidasyon ekonomik olarak uygun olmayabilir (Zazou ve diğerleri, 2019).

Organik peroksit üreten bir tesisin çıkış sularında çok yüksek oranda organik peroksit içermektedir. Çıkış atık sularında organik peroksitinyüksek olması proses ünitelerinde peroksitin

Bu çalışmada boyama prosesleri içeren bir tekstil atık suyu, organik peroksit içeren bir tesisin atık suyu ile karıştırılarak arıtımı incelenmiştir. Atık sular farklı oranlarda karıştırılarak KOI ve renk değişimi incelenmiştir. Ayrıca farklı karışım oranları için ozonlama yapılarak arıtma verimliliği artırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kapsamında tekstil kumaş boya işlemleri sonucu oluşan bir atık su ile organik peroksit içeren bir kimya fabrikası atık suları farklı oranlarda karıştırılarak, farklı pH'da ve farklı sıcaklıklarda deneyler yapılarak renk, KOI ve TOC parametrelerinin zamanla değişimi irdelenmiştir. İlk seri çalışmada 1/1-1/5 arasında yapılan seyrelme sonucunda KOI ve renk değişimi bulunmuştur. Aynı seri deneyde farklı pH'da(pH=2-10 arasında değişmektedir) 1/1 ve 1/2 karışım oranlarında KOI ve renk giderimi ölçülmüştür. İkinci seri deneylerde 30oC,50oC ve 60 oC sıcaklıklarda 1/1 oranında karıştırılan atık sularında KOI ve renk değişimi tespit edilmiştir. Organik peroksidin KOI ölçümünde girişim yapması nedeniyle aynı deneysel çalışmalarda TOC ölçümleri de yapılmıştır. Üçüncü seri deneylerde ozon kullanılarak

deneyler yapılmıştır. Ozon kullanılarak yapılan ilk çalışmada atıksu karışım oranları 1/1 ile 4/1 oranında değiştirilmiştir. Bu seri deneyde pH:4'e ayarlanmıştır. Deney sonucunda zamanla KOİ ve renk giderimi bulunmuştur. Ozon deneylerinin ikinci safhasında farklı karışım oranlarında pH=10'da zamanla KOİ ve renk giderimi bulunmuştur.

Deneyler iki litrelik cam kaplarda yapılmıştır. Beherlerde karışım manyetik karıştırıcılar ile sağlanmıştır. Ozon deneylerinde karıştırma ozon ile yapılmıştır. Tüm kimyasal analizler, su ve atık suların incelenmesi için standart yöntemlerle gerçekleştirilmiştir (Standard Methods, 1998). KOİ değeri, Standart Yöntem 5220-B'ye göre dikromat açık geri akış yöntemiyle belirlendi. TOC seviyeleri Shimadzu, TOC-L modeli kullanılarak belirlendi. kullanılan kimyasallar (Analitik Saflıkta) potasyum dikromat, civa sülfat, gümüş sülfat ve konsantre sülfürik asit dir.

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

3.1. Farklı karışım oranların'da renk ve KOİ değişimi

Belirli miktarlar ile birbirlerine karıştırılan tekstil atık suyu ve peroksitli Akpa kimya atık sularının 6 saat boyunca karışımı boyunca renk ve KOİ giderimleri incelenmiştir. Başlangıç peroksitli atıksuyun % peroksit değeri: 3,47 dir. Başlangıç tekstil atıksuyu renk ölçümü: 306 Pt-Co çıkmıştır. Giriş KOİ değerleri sırasıyla tekstil atık suyu, peroksitli atık su : 681 mg/l O₂ ve 25000 mg/l dir. Belirli oranlarda karışım gerçekleştirildikten sonraki karıştırma işlemi olmadan önce giriş değerleri ise Tablo 1'de yer almaktadır. Karıştırma işlemi gerçekleştirildikten sonra Tablo 2'den görüldüğü gibi 1/1, 1/2, 1/4 ve 1/5 seyreltme oranlarında KOİ giderim verimleri 1/1 seyreltme oranlarında 1,2,3,4,5 ve 6 saat karışım sonunda sırasıyla 18735 mg/l, 8935 mg/l, 3160 ve 1285 mg/l bulunmuştur. Zamanla KOİ'nin değişmesi organik peroksidin tekstil atıksuyunda bulunan kalıntı mikroorganizma ve bakterilerin enzimleri ile katalizlendiği aynı zamanda karıştırma süresi boyunca uçucu özelliğinin devreye girmesinden kaynaklanmaktadır. 1/4 ve 1/5 (atık su/peroksitli su) oranında karışım durumunda KOİ değerleri 6 saat reaksiyon süresinde 3160 mg/l ve 1285 mg/l'ye azalmaktadır. Tüm seyreltme oranlarında 6 saatlik karıştırma sonunda renk giderimi azalmaktadır. Tekstil atık su karışım oranı arttıkça seyreltme nedeniyle karışımın KOİ değeri azalmaktadır.

Tablo 1. Karışım numunelerinin giriş değerleri

	1/1	1/2	1/4	1/5
KOİ	27535	19185	13010	9485
Renk Pt-Co	190	225	349	440

Tablo 1. Farklı karışım oranlarında KOİ ve renk değişimi

	1. saat		2. saat		3. saat		4. saat		5. saat		6. saat	
	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ
1/1	130	25735	149	23760	84	21235	52	21460	52	19135	47	18735
1/2	176	19135	169	16660	148	15185	70	17310	68	11085	69	8935
1/4	221	9310	229	8835	179	8135	91	6160	83	4785	90	3160
1/5	402	8160	386	8110	331	6535	131	5335	91	2810	104	1285

3.2. Farklı pH’da renk ve KOİ değişimi

Uygun karışım oranı olarak belirlenen miktarlar 1/4 ve 1/5 olmuştur, bu karışımların pH değerleri %37’lik hidroklorik asit ve %48’lik sıvı kostik ile ayarlanarak 2,4,6,8 ,9 ve 10 ph da 4 saat süre ile karışımı sonrası renk ve KOİ giderimi incelenmiştir. 1/5 karışım oranında pH:10’da en yüksek KOİ giderim verimi gerçekleşmiştir. pH yükseldikçe KOİ giderim verimi artmaktadır. Renk gideriminde bazik pH’da renk giderim verimi yüksek bulunmuştur. pH:2’de renk giderimi en düşük gerçekleşmiştir.1/4 karışım oranında en yüksek KOİ giderim verimi pH:10’de gerçekleşmiştir. pH yükseldikçe KOİ giderim verimi azalmaktadır. Altı saatlik karışım sonunda pH yükseldikçe renk giderimi az da olsa yüksek bulunmuştur. Bu deneylerde temel arıtma mekanizması organik peroksidin oksidasyon gücüdür. Organik peroksidin KOİ’de oluşturduğu girişim nedeniyle oksidasyon verimi ile ilgili sonuç çıkarmak zorlaşmaktadır.1/5 karışım oranında peroksitli su oranı seyreltiği için KOİ değeri azalmaktadır.

Tablo 2. Farklı pH ve karışım oranlarında renk ve KOİ değişimi(1/5 karışım)

	1.saat		2.saat		3.saat		4.saat		5.saat		6.saat	
	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ
pH 2	281	10400	294	5785	322	4560	370	3285	377	3035	340	2998
pH 4	358	10285	379	9135	376	7710	442	6760	452	6435	440	6325
pH 6	164	9800	147	9460	151	8835	123	5760	128	5585	124	5520
pH 8	124	9010	120	6910	120	4910	101	3935	118	2985	116	2785
pH 9	128	8335	128	7460	110	6060	112	3685	117	2685	116	2245
pH 10	129	5385	124	3285	112	1735	106	1135	116	885	114	750

Giriş değerleri (1/4)

Giriş	PH 2	PH 4	PH6	PH 8	PH 9	PH 10
Renk Pt-Co	292	362	223	233	238	189
KOİ mg/l	10410	9785	9635	10235	11385	11235

Tablo 3. Farklı pH ve karışım oranlarında renk ve KOİ değişimi(1/4 karışım)

	1.saat		2.saat		3.saat		4.saat		5.saat		6.saat	
	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ	Renk Pt-Co	KOİ
pH 2	218	7185	257	7035	293	6460	254	6160	304	2985	300	2935
pH 4	359	8685	367	7710	371	7185	343	7035	323	6210	321	5860
pH 6	217	8910	199	7660	151	7410	141	7460	148	5760	130	4960
pH 8	192	7785	189	8135	136	5160	123	4635	111	3985	110	3785
pH 9	179	8010	157	7360	129	5060	110	4260	110	3885	98	2855
pH10	124	5660	118	4610	127	4685	102	1485	97	835	95	760

3.3 Farklı Sıcaklık değerlerinde 1/4 ve 1/5 Oranında karıştırılan atıksular da renk ve KOİ değişimi

Bir önceki çalışmada elde edilen verilere göre uygun pH değeri 9 ve 10 pH'lar optimum olarak belirlenmiştir, öncesinde yapılan çalışmada ise karışım oranları belirlenmiş bunlarda 1/4 ve 1/5 olarak seçilmiştir. Bu çalışmada ise karışım oranları ve pH değerleri dikkate alınarak farklı sıcaklık değerlerinde renk ve KOİ değerindeki değişimler incelenmiştir. Tablo4'de 1/4 karışım oranında 6 saat reaksiyon sonucunda üç farklı sıcaklıkta(30°C, 50°C ve 60°C) deneyler yapılmıştır. 1-6 saat reaksiyon süresinde en yüksek KOİ giderim verimleri 60°C'de gerçekleşmiştir. Bunun sebebi ise organik peroksinin yüksek sıcaklıkta bozunabilirliğindedir. Sıcaklık arttıkça KOİ giderim verimi artmaktadır. 6 saat reaksiyon sonunda düşük sıcaklıkta renk giderimi daha yüksek bulunmuştur.

1/4 KARIŞIM SONRASI GİRİŞ DEĞERLERİ

Başlangıç	1/4 karışım
KOİ	12585
RENK	207

Tablo 4.1/4 Karışım oranında ve farklı sıcaklıklarda Renk ve KOİ değişimi

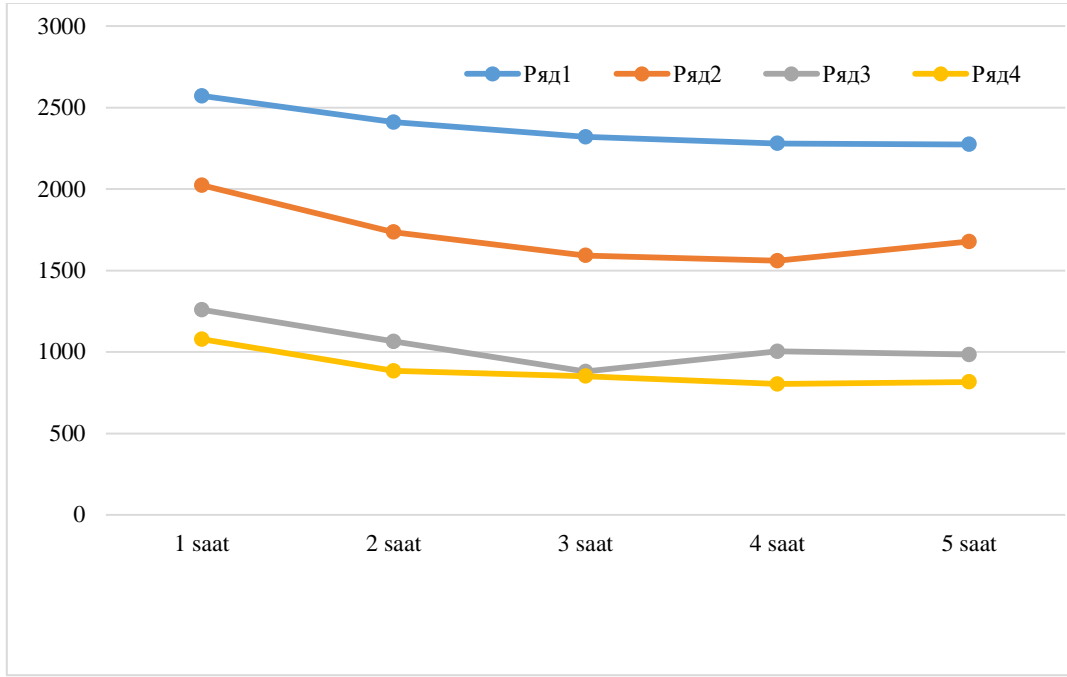
	30 °C		50 °C		60 °C	
	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)
1 saat	196	10435	209	4335	224	9485
2 saat	167	3410	204	2335	170	6610
3 saat	153	2735	203	1610	170	5785
4 saat	134	860	201	935	168	5010
5 saat	135	860	198	785	163	4810
6 saat	130	760	192	710	147	3160

3.4 Karışım oranlarının karışım sürelerine göre TOC Değerleri

Nötral pH'da 1/1-1/5 karışım oranlarında 5 saatlik reaksiyon sonunda tüm seyrelme oranlarında KOİ değerleri zamanla azalmaktadır. Organik peroksinin KOİ girişimini ortaya çıkarmak amacıyla TOC ölçümü yapılmıştır. En yüksek TOC giderim verimi en yüksek peroksit karışım oranında (1/5) elde edilmiştir.Tüm seyrelme oranlarında zamanla TOC değerinin düştüğü görülmektedir(Şekil1).

Tablo 5. Farklı karışım oranlarında zamanla TOC değişimi

Karışım oranları	TOC(mg/l)				
	1 saat	2 saat	3 saat	4 saat	5 saat
1/1	2571	2410	2320	2280	2274
1/2	2023	1736	1592	1560	1678
1/4	1259	1065	880	1004	984
1/5	1079	884,6	852	804	816



Şekil 1. Belirli oranda karıştırılan tekstil atıksuyu ve peroksitli atık suyun 5 saat içerisindeki TOC değişimi

3.5.Farklı karışım oranlarında ozonun KOI ve Renk giderimine olan etkisinin değerlendirilmesi (pH:10)

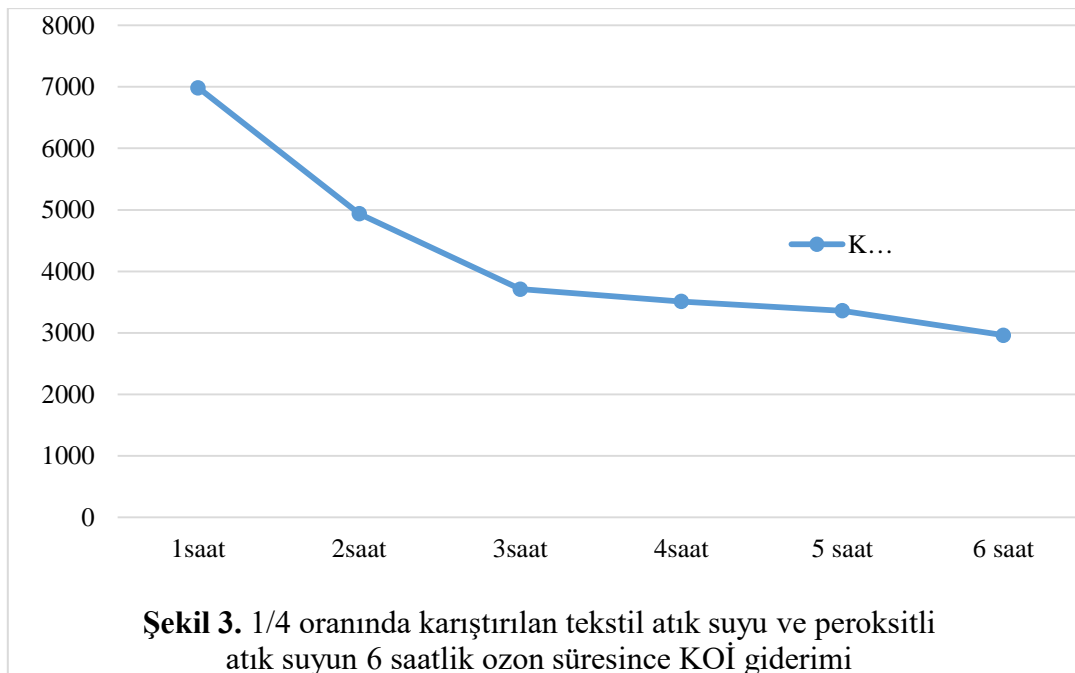
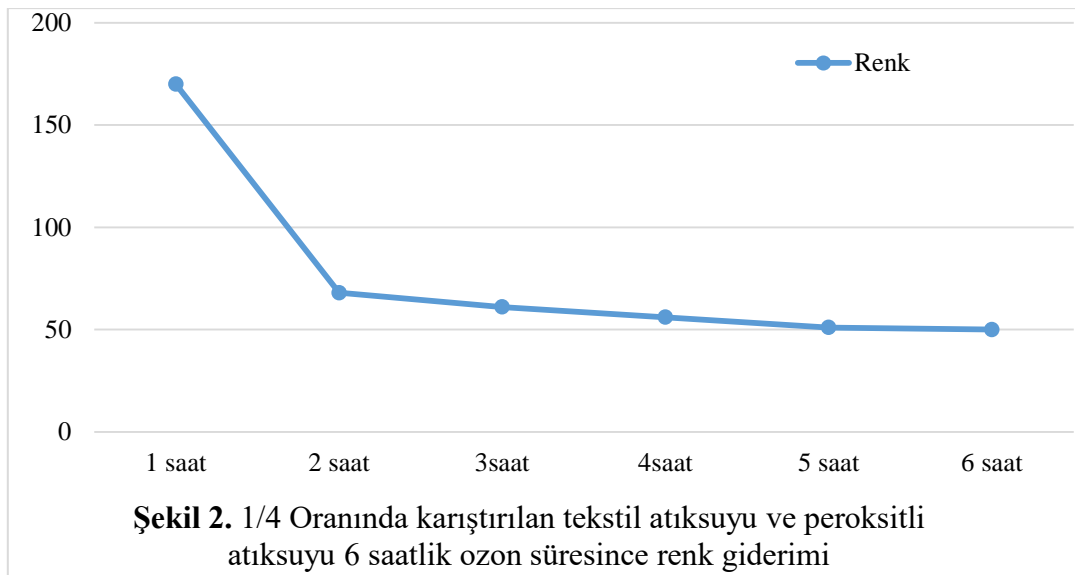
İlk seri deneylerde farklı karışım oranlarında organik peroksit oksidasyonu ile KOI ve renk değişimi incelenmiştir. İkinci seri deneylerde ortamda peroksit mevcudiyetinde ozon ile oksidasyon çalışılmıştır.pH:10 da ozonun kendi oksitleme gücünden yararlanılmıştır. Yine bu çalışmada farklı tekstil atık suyu ve peroksitli atık su karışım oranlarından yararlanılmıştır. En yüksek KOI giderimi 1/4 karışım oranında 6 saatlik ozon oksidasyonun da gerçekleşmiştir. Peroksit içeren atık su oranı azaldıkça KOI giderim verimi artmaktadır. 1/4 karışım durumunda 6 saatlik oksidasyon sonucunda KOI değeri 2960 mg/l bulunmuştur. En yüksek renk giderimi 1/4 oranında elde edilmiştir. Şekil 2-Şekil7 grafiklerinde farklı seyrelme oranlarında KOI ve renk değişimi görülmektedir. Peroksitli suyun fazla olması tekstil atıksuyunun KOI'sini çok yükselteceği için SKKY değerlerini aşmasına neden olacaktır. Karışım oranlarının optimizasyonu önemlidir.

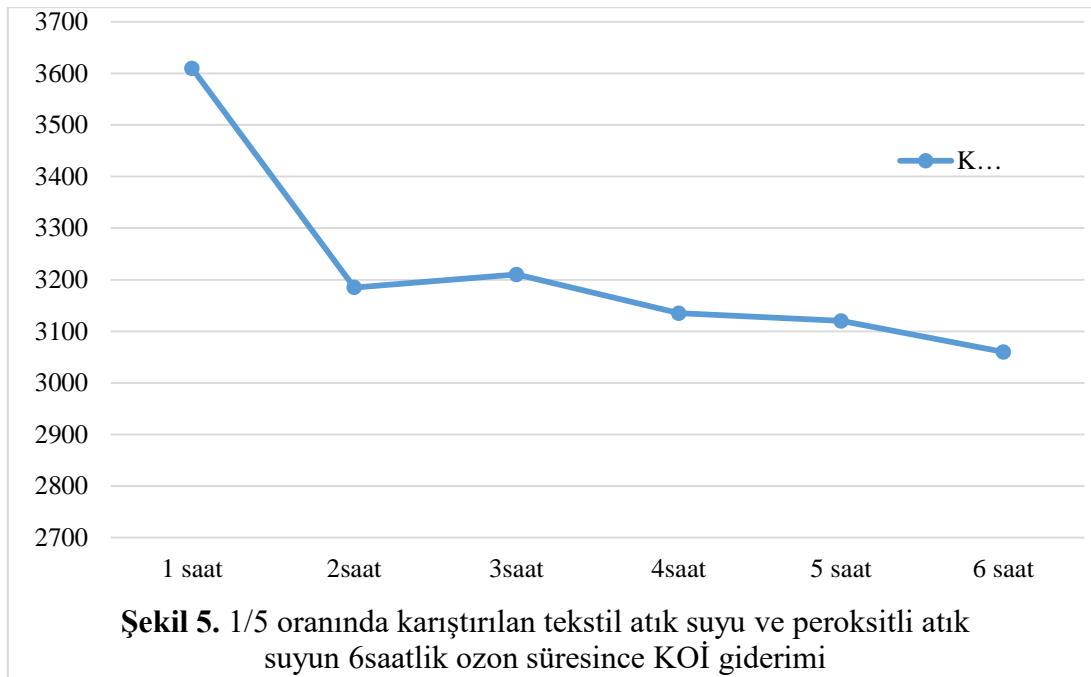
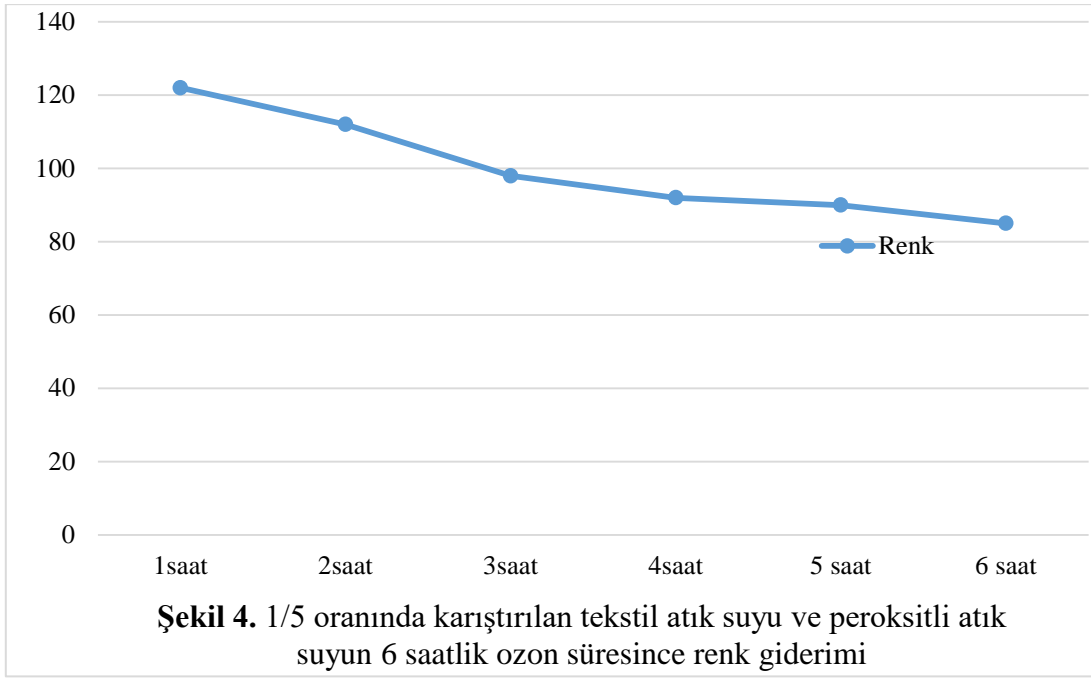
1/4 karışım sonrası giriş numunesi değerleri

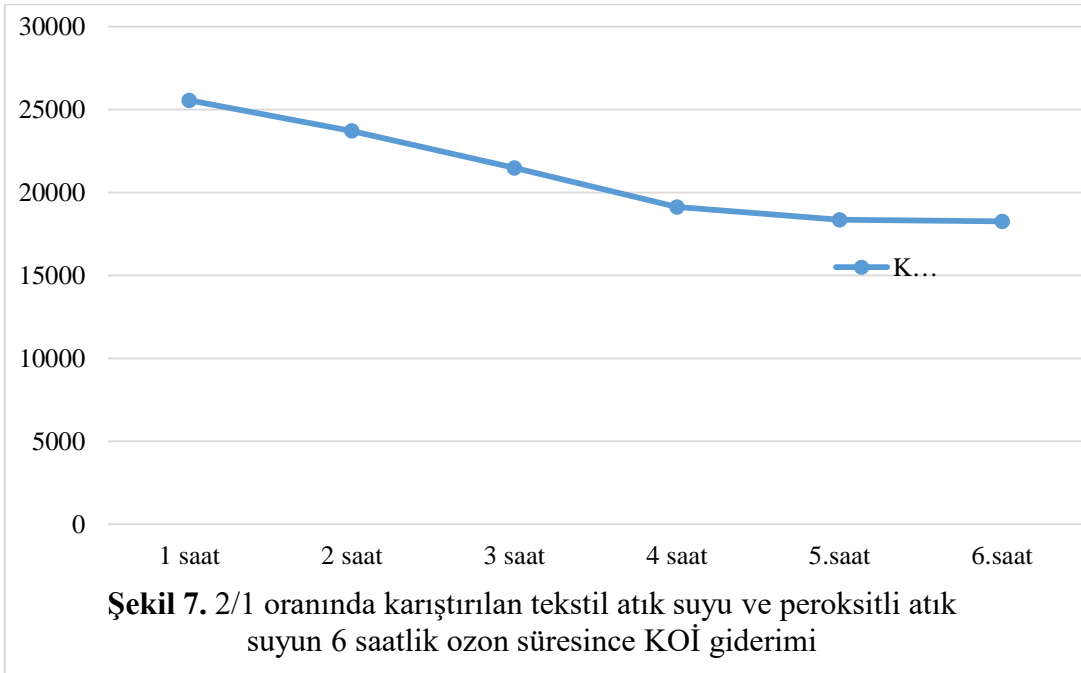
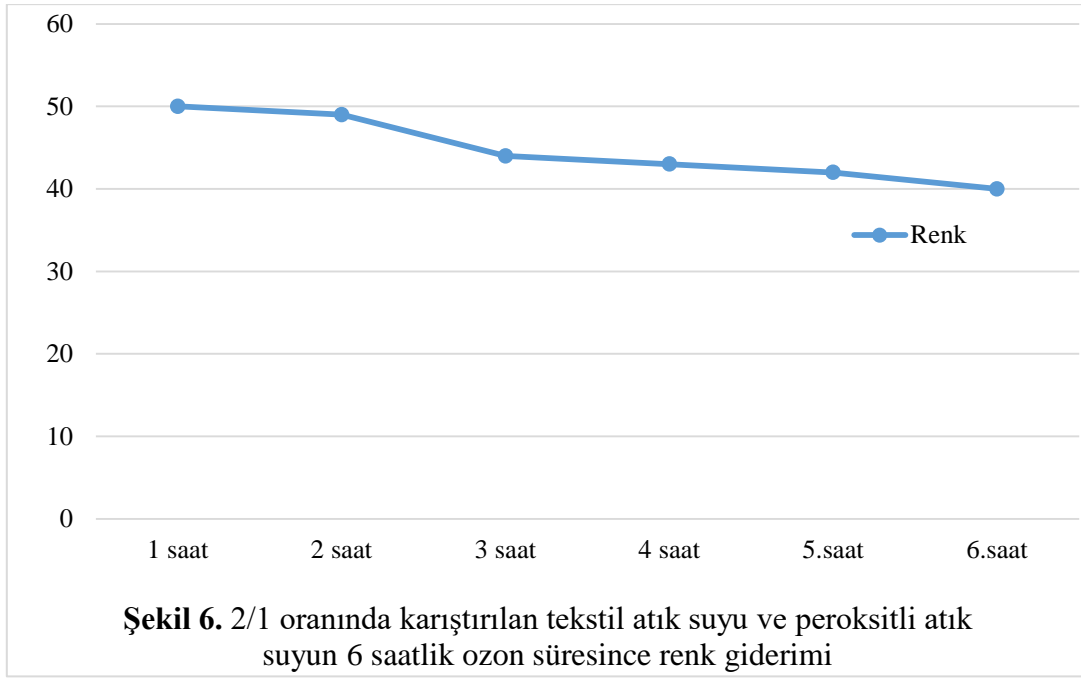
Başlangıç	1/4 karışım	1/5 karışım	2/1 karışım	4/1 karışım
KOI	11935			
RENK	241			

Tablo 6. Farklı karışım oranlarında ozon oksidasyonunun KOİ ve renk giderimine etkisi(pH:10)

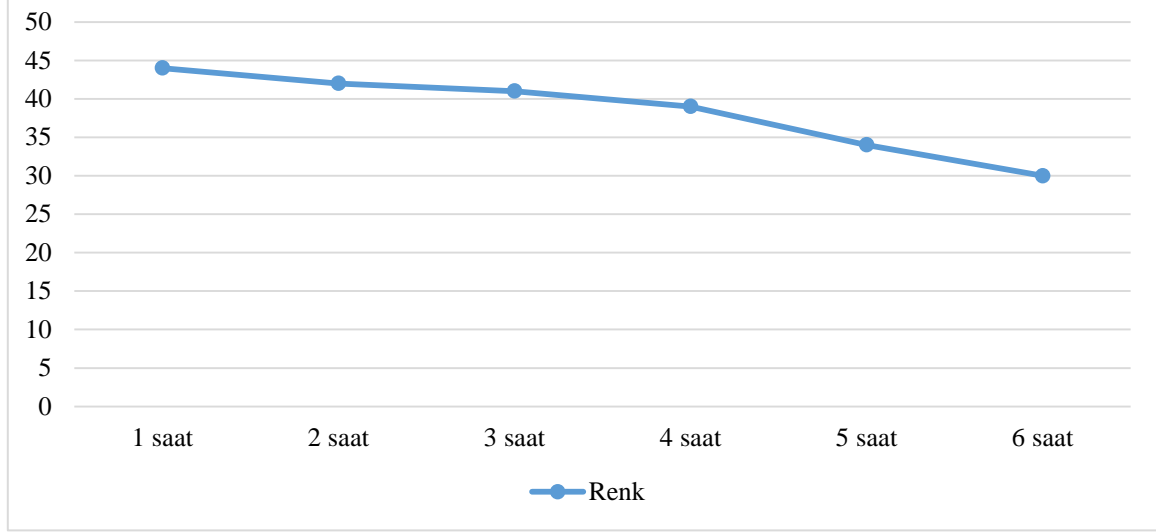
	1/4		1/5		2/1		4/1	
	Renk Pt-Co	KOİ (mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ(mg/l)
1 saat	170	6985	122	3610	50	25560	44	25610
2 saat	68	4935	112	3185	49	23710	42	24685
3 saat	61	3710	98	3710	44	21485	41	24760
4 saat	56	3510	92	3635	43	19135	39	24460
5 saat	51	3360	90	3135	42	18360	34	24360
6 saat	50	2960	85	3060	40	18260	30	22935



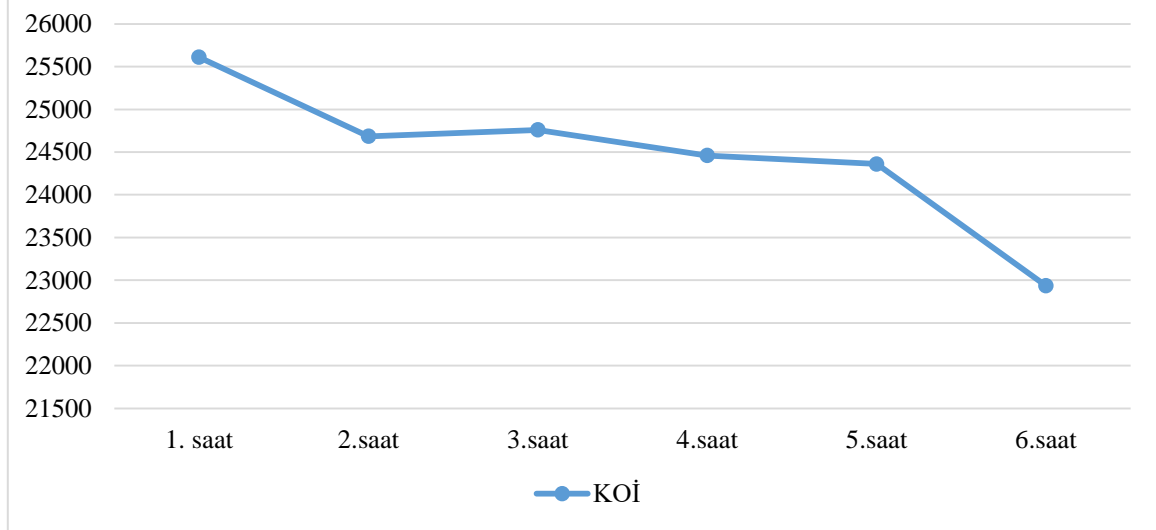




Şekil 8. 4/1 oranında karıştırılan tekstil atık suyu ve peroksitli atık suyun 6 saatlik ozon süresince renk giderimi



Şekil 9. 4/1 oranında karıştırılan tekstil atık suyu ve peroksitli atık suyun 6 saatlik ozon süresince KOİ giderimi



3.6 Farklı karışım oranlarında ozonun KOİ ve Renk giderimine olan etkisinin değerlendirilmesi (pH 10)

Bu seri deneyde peroksit içeren atıksu karışımının yüksek pH'da ozon oksidasyonunun etkisi araştırılmıştır. Yüksek pH değerinde ozon dan ziyade hidroksil radikalleri etkin görev yapmaktadır. Tablo7'den görüldüğü gibi en yüksek KOİ giderim verimleri düşük peroksit karışım oranlarında gerçekleşmektedir. Peroksit karışım oranı arttıkça doğal olarak KOİ konsantrasyonu artmaktadır. Çünkü peroksit içeren atık suyun KOİ değeri 10000 mg/l değerindedir. Tekstil atık suyunun KOİ değeri 681 mg/l'dir. En yüksek renk giderimi organik

peroksit oranının artması sonucunda elde edilmiştir. Bu durum ozonun ve organik hidrojen peroksidin oksitleme gücünden kaynaklanmaktadır.

Tablo 7. Farklı karışım oranlarında ozonun KOİ ve Renk giderimine olan etkisinin değerlendirilmesi (pH 10)

	1/1		1/2		2/1		4/1	
	Renk Pt-Co	KOİ (mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ (mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ (mg/l)	Renk Pt-Co	KOİ (mg/l)
1 saat	127	3450	176	2280	118	4130	79	4780
2 saat	93	3100	162	1530	77	3540	60	7360
3 saat	128	2090	139	2240	75	3170	41	6010
4 saat	147	<2000	169	2090	72		32	6310

KAYNAKLAR

Ali, H., 2010. Biodegradation of synthetic dyes — a review. *Water Air Soil Pollut.* 213, 251–273. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0382-4>.

GilPavas, E., Dobrosz-Gómez, I., Gómez-García, M.Á., 2019. Optimization and toxicity assessment of a combined electrocoagulation, H₂O₂/Fe²⁺/UV and activated carbon adsorption for textile wastewater treatment. *Sci. Total Environ.* 651, 551–560.

Sandhya, S., Sarayu, K., 2012. Current technologies for biological treatment of textile wastewater—a review. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 167, 645–661. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9716-6>

W.APHA, AWWA, Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 20, Federation, American Public Health Association/American Water Works Association/Water Environment, Washington DC, USA, 1998.

Zazou, H., Afanga, H., Akhouairi, S., Ouchtak, H., Addi, A.A., Akbour, R.A., Hamdani, M., 2019. Treatment of textile industry wastewater by electrocoagulation coupled with electrochemical advanced oxidation process. *J. Water Process Eng.* 28, 2014–2221.

ANTİBAKTERİYEL ETKİYE SAHİP OKALİPTUS BİTKİSİNİN İNCELENMESİ INVESTIGATION OF EUCALYPTUS PLANT WITH ANTIBACTERIAL EFFECT

Doç. Dr. Volkan GÜL

Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Dr. Öğr. Üyesi Fırat SEFAOĞLU

Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik
Bölümü

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

Türkiye doğal zenginliği ile dünyanın en fazla endemik ve bitki çeşitliliği olan ülkelerden bir tanesidir. Bu özelliği sağlayan en önemli faktör ülkemizin dünya üzerinde bulunduğu coğrafik konumu ve buna bağlı olarak oluşan iklim tiplerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle ormanlarımız diğer ekosistemlere nazaran daha az müdahale edilmiş ve doğal yapısını halen koruyan doğal bölgelerimizdir. Bu özelliği ile ülkemiz ve dünya genelinde büyük öneme sahip biyolojik çeşitliliği de bünyesinde barındırmaktadır. Ormanlarımız genellikle sahil şeridinde veya yakınlarında yayılış gösteren ve ülkemiz yüzölçümünün ortalama %27 sini oluşturmaktadır. Ormanlar dünya genelinde önemli su, toprak, enerji, biyoçeşitlilik gibi kaynakları bünyesinde bulunduran önemli yaşam alanlarından bir tanesidir. Bitki örtüsü kadar ormanlarda yetişen ağaç türlerinin de yaşam döngüsü içerisinde birçok yararlı yönleri bulunmaktadır. Ağaçlar kereste, yakacak, kâğıt, boya, kozmetik, gıda, tıbbi, sosyal ve kültürel gibi çok geniş alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Önemli ağaçlardan bir tanesi olan ve ülkemizin Ege ve Akdeniz kıyı bölgelerinde yoğun olarak yetişen okaliptüs Myrataceae familyasına ait her dem yeşil boylu ağaç olan odunsu bitkilerden bir tanesidir. Ülkemize ilk olarak 1885 yılında Mersin Adana demir yolu yapımında çevre yolu süsü olarak Fransızlar tarafından getirilmiştir. Okaliptüs ağacı parfümeri, eczacılık, bataklik kurutma, inşaat, tıbbi boyacılık gibi çok geniş alanlarda kullanımı mevcuttur. Okaliptüs ağacının yapraklarından su buharı distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağlar antiviral, antibakteriyel ve antifungal gibi tedavi edici etkilerinden dolayı önemli tıbbi bitkilerden bir tanesidir. Okaliptüsten elde edilen uçucu yağı genellikle aromatik, kafura benzer kokuya sahip, açık sarı renkte ferahlatıcı ve yakıcı bir özelliği bulunmaktadır. Ayrıca okaliptüs yapraklarından elde edilen uçucu yağların bileşiminde bulunan fellandren ve aldehit içerikleri en yaygın uçucu yağlar olup, tıbbi kullanıma uygun yağlardır. Bir diğer yaygın bulunan citronellal içeriği ise parfümeri sanayisinin önemli maddelerinden birisidir. Son olarak α -fellandren'ce ve piperiton içerikleri endüstriyel uçucu yağ olarak kullanılmaktadır.

Önemli bir ağaç olan okaliptüs ağacının genellikle orman endüstrisi kullanımının yanında tıbbi amaçlı değerlendirilmesi göz ardı edilmemelidir. Özellikle ağacın yapraklarından elde edilen uçucu yağının şifa kaynağı olduğu unutulmayıp, bu konuda geniş bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu bilinmelidir. Bizim bu derlemedeki amacımız; bu ve buna benzer değerli tıbbi bitkilerin daha iyi anlaşılır olabilmesi için bitkiler hakkında genel bilgiler vermek ve bilimsel çalışmalara ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, antifungal, okaliptüs, uçucu yağ, 1,8-sineol

ABSTRACT

Turkey is one of the world's most endemic and plant diversity countries with its natural richness. The most important factor that provides this feature is the geographical location of our country in the world and the climate types formed accordingly. In particular, our forests are natural regions that have been less intervened than other ecosystems and still preserve their natural structure. With this feature, it also contains biological diversity, which is important in our country and worldwide. Our forests generally spread on or near the coastline, constituting 27% of our country's surface area. Forests are important habitats that contain important resources such as water, soil, energy, and biodiversity worldwide. Tree species that grow in forests and vegetation have many valuable aspects in their life cycle. Trees are widely used in many areas, such as timber, fuel, paper, paint, cosmetics, food, medical, social and cultural. Eucalyptus, one of the important trees that grow intensively in our country's Aegean and Mediterranean coastal regions, is one of the warm evergreen trees belonging to the Myrtaceae family. The French first brought it to our country in 1885 as a ring road ornament in the Mersin-Adana railway construction. Eucalyptus wood is used in various areas, such as perfumery, pharmacy, swamp drying, construction, and medical dyeing. Essential oils obtained from the leaves of the eucalyptus tree by steam distillation are important medicinal plants due to their therapeutic effects such as antiviral, antibacterial and antifungal. The essential oil obtained from eucalyptus is generally aromatic, has a camphor-like odor, has a light yellow color, and has refreshing and burning properties. In addition, the most common essential oils in the composition of essential oils obtained from eucalyptus leaves, phelandrene and aldehyde are oils suitable for medical use. Another widely found citronellal content is one of the important substances in the perfumery industry. Finally, α -felandrene and piperitone contents are used as an industrial essential oil.

The eucalyptus tree, an important tree, is generally used for medicinal purposes and forest industry use. It should not be forgotten that the essential oil obtained from the leaves of the tree is a source of healing, and it should be known that extensive scientific studies are needed on this subject. Our aim in this review; To give general information about plants and to shed light on scientific studies so that these and similar valuable medicinal plants can be better understood.

Keywords: Antibacterial, antifungal, eucalyptus, essential oil, 1,8-cineol

1. GİRİŞ

Tıbbi ve aromatik bitkiler gıda, kozmetik, baharat, ilaç gibi çok geniş alanlarda, geçmişten günümüze değişik amaçlar için kullanılmaktadır. Bu bitkiler genellikle doğadan toplama yolu ile elde edilse de çok az kısmı kültüre alınarak yetiştiriciliği yapılmaktadır. Her ne kadar çok fazla kullanım alanı olsa da günümüz modern tıbbında kullanılan sentetik ilaçların birçok zararlı yan etkilerinin ortaya çıkması ile birlikte tıbbi ve aromatik bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı ön plana çıkmıştır. Genellikle bu tarz tedavi yöntemlerine dünya genelinde alternatif tedavi, geleneksel tedavi, doğal tedavi, tamamlayıcı tedavi gibi çok farklı isimler kullanılmaktadır (Demirezer, 2010). Bu yöntemleri genellikle tek başına bilimden uzak bir yaklaşım şeklinde değerlendirmek doğru olmayacağı gibi modern tıp dışında tutulması da oldukça yanlıştır. Kısacası doğada insanlığa hayat veren bitkilerin etken maddeleri tıbbın ana kaynağını oluşturup, onu her daim tamamlayıcı rolde olduğu unutulmamalıdır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (WHO) alternatif tıbbi: fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, tanı koyma, iyileştirici veya tedavi edici özelliğinin yanı sıra insan sağlığının devamlılığını sağlama, farklı kültürlerle özgülü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı izahı yapılabilen veya

yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamaların bir bütünün oluşturduğu şekilde tanımlamaktadır (Anonim, 2017).

Ormanlarımız doğal özelliklerini koruyan ve daha az müdahale edilmiş nadir bölgelerimizden bir tanesidir. Bu özelliği sayesinde ülkemizde doğal bitki örtüsü zenginliğini bünyesinde barındırmaktadır. Ormanlarımızı içerisinde otsu bitkilerin yanı sıra çeşitli ağaç türleri de bulunmaktadır. Genellikle ormanda bulunan ağaç türleri kereste, yakacak, kâğıt gibi endüstriyel amaç için kullanılmaktadır. Ayrıca bu ağaç türlerinin odun dışı orman ürünleri olarak kullanımının dışında değerli bir tıbbi ve aromatik özelliği gösterdiği bilinmektedir. Ülkemiz için önemli orman ürünlerinden birisi de okaliptüs ağacıdır. Okaliptüs ağacının anavatanı Avustralya'da ve güneyinde bulunan Tasmanya adası olarak bilinmektedir. Ülkemize gelişi ve yayılışı 1885 yıllarında Mersin-Adana demiryolu inşaatını yapan Fransızlar tarafından çevre düzenlemesi için getirilmiştir. Daha sonra ülkemizde Tarsus Karabucak bataklığını kurutmak amacıyla ve Zonguldak Taşkömürü Madenlerinin işletmesinin maden direğine duyulan acil ihtiyacı için 1939 yılında demonstrasyon alanları olarak dikimi gerçekleştirilmiştir (Baytop, 1963; Gürses, 1993). Su ihtiyacı fazla olduğu için ülkemizde genellikle Ege ve Akdeniz bölgesinde yoğun olarak yetişen okaliptüs Myrataceae familyasına ait yılın her mevsimi yeşil yapraklara sahip büyük ağaç formunda odunsu bitkidir. Bu ağaçlar genellikle 8-10 yıl gibi kısa bir sürede kesim çağına gelebilmektedir.

Okaliptüs ağacı kazık köklü olup, ağaç kökleri yan taraflara doğru geniş bir yayılım göstermektedir. Bu özelliği sayesinde toprak derinliklerinde bulunan sulardan bile yararlanma özelliği bulunmaktadır. Yaprakları daima yeşil kalabilen, düz kenarlı, sade görünümde, mızrak şeklinde ve aşağıya doğru sarkık görünümündedir. Yapraklar 15-30 cm uzunluğunda, 2-5 cm genişliğinde sert ve gevrek yapılı olup, sarıdan yeşil tonuna doğru geçiş gösteren renk formundadır. Çiçekleri tek ya da şemsiye görünümlü salkımlar şeklinde sarı, kırmızı ve beyaz görünümlüdür. Meyveleri kapsüle benzer şekilde ilk oluşumunda yeşilken olgunlaştıkları zaman kahverengi görünümü almaktadır. Kabuklar kök kısmından başlayarak gövde ve dalları saran birkaç tabakadan oluşan katmanlardır. İç ve dış kabuktan oluşan okaliptüs ağacının iç kabukları kambiyumda üretilen genç vecanlı floem hücrelerinden meydana gelmektedir. Dış kabuk iç kabuğun zamanla yaşlanarak ölmesinden oluşmaktadır (Şekil 1). Dış kabuk; mantar, böcek, kuş, soğuk, sıcak, kuraklık gibi olumsuz etkilere karşı korumaktadır (Gökmen, 1977; Kayacık, 1982; Ducatez-Boyer & Majourau, 2019; Kircı, 2000).



Şekil 1. Okaliptüs ağacının çiçek, dal, yaprak, meyve, gövde ve kök görüntüleri

Okaliptüs iyi işlenmiş, besin değeri yüksek ve su tutma kapasitesi yüksek topraklarda daha iyi yetişebilmektedir. Yağış olarak suyu seven bir bitki olduğu için yıllık yağışın yüksek, sıcaklığın -2°C geçmediği yerlerde gelişimini sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmektedir. Suyu çok sevdiği için genellikle taban suyu yüksek olan topraklarda gelişim gösterdiği için bataklık ağacı olarak isimlendirilmektedir (Ayata, 2008). Okaliptüs ağacının yetiştiği

topraklarda taban suyu yüksekliği ortalama 80-140 cm, orta derecede tuzlu, pH derecesi 7,1-7,8 olan toprakları tercih etmektedir (Avcıoğlu, 1990).

Okaliptüs ağacının dış kabuğunun kimyasal içeriğinde holoselüloz %76,34, Alfa Selüloz %38,62, Selüloz %45,62, Lignin %25,99 ve Kül %4,09 bulunmaktadır. Okaliptüs ağacının yapraklarından su buharı distilasyon yöntemi ile kafura benzer kokuya sahip, hafif sarı renkli uçucu eterik yağı bulunmaktadır (Şekil 2). Eterik yağ içerisinde monoterpen ve seskiterpen adı verilen kimyasallar mevcuttur. (Gülbaba, 1990; Giamakis ve ark., 2001). Okaliptüs yağından elde edilen 1,8-sineol maddesi ilaç sektöründe kullanılmaktadır (Baytop, 2001). Bu bileşiklerin yanı sıra esterler, alkoller, aldehitler, fenoller, kükürt ve azot içeren bileşikler de yapıda yer almaktadırlar (Kılıç, 2008).



Şekil 2. Okaliptüs Uçucu yağı

2. OKALİPTÜSÜN KULLANIM ALANLARI

Okaliptüs ağacı genel olarak mobilya, kâğıt, kimya ve kozmetik alanında kullanılmaktadır. Okaliptüs ağacı dünya genelinde ağırlıklı olarak kâğıt üretiminde kullanılmaktadır. Ülkemizde genellikle ambalaj ve yakacak odun olarak kullanılmaktadır (Özkurt, 2002). Okaliptüs ağacı kereste, kaplama, kontrplak, kompozit levha, yonga levha, mobilya üretiminde, ağaç malzeme üretimi endüstrinin çok geniş alanlarında kullanılmaktadır (Nacar, ve ark., 2005).

Endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılan okaliptüs ağacı en önemli özelliklerinden bir tanesi de biyolojik ve tıbbi özellikleri sayesinde tıp ve eczacılık alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Dhakad ve ark., 2018). Okaliptüs ağacı yapraklarından elde edilen yağı antiseptik, antioksidan, kemoterapötik, antibiyotik, solunum ve gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan önemli bir kimyasal bileşiktir (Dhakad ve ark., 2018). Yaralanmalarda meydana gelen kanamanın hızlı bir şekilde durdurulmasında, şiddetli baş ve migren ağrılarında, solunum yolları enfeksiyonlarında, bronşit, öksürük, tüberküloz rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Genellikle diş eti ve ağız hastalıkları tedavisinde okaliptüs yaprakları çiğneyerek kullanılmaktadır. Ayrıca sıtma, yaralarda ve iltihaplarda pansuman yağı olarak kullanılmaktadır. Biyolojik mücadelede böcek öldürücü veya kovucu olarak kullanılmaktadır (Burrow ve ark., 1983; Sadlon & Lamson, 2010; Ben-Arye ve ark., 2011; Bachir & Benali, 2012).

Okaliptüs yağının bir başka özelliği sakinleştirici, dinlendiricidir. Bu özelliği sayesinde insanda zihin açıklığı ve berraklığı artırarak beyindeki sisi kaldırmaktadır. Günümüzde çeşitli

sebeplerden dolayı ortaya çıkan kepek sıkıntısına karşı antifungal, antiseptik özellik göstermektedir (Borda & Wikramanayake, 2015).

SONUÇ

İnsanoğlunun geçmişten günümüze bitkilere olan ilgisi ve doğadan elde ettiği bilgiler sayesinde birçok ihtiyaçlarını karşılamaya çalışmıştır. Özellikle sağlık sorunlarının tedavisinde bitkilerin şifasından yararlanmış ve bu bilgileri günümüze kadar ulaştırmışlardır. 19 yüzyılda sanayileşme ile birlikte kimyasal ve sentetik ilaçların ortaya çıkışı doğal tedavinin önüne geçse de zamanla bu ilaçların ortaya çıkan yan etkileri ciddi sağlık sorunları ortaya çıkarmıştır. Sağlık sorunları insanların tıbbi ve aromatik bitkiler olan ilgisini daha da artırmıştır. Son yıllarda tıbbi ve aromatik bitkilere olan ilgi ve ülkemiz coğrafi konumu itibari ile zengin bitki örtüsüne sahip olması ve bu zenginlikten verimli bir şekilde faydalanabilmesi için tıbbi ve aromatik bitkilerinin faydalı yönlerinin gün yüzüne çıkarılması hem ülke ekonomisine hem de alternatif tıpta faydası yönünden büyük katkılar sağlayacaktır. Bu bitkilerden bir tanesi de okaliptüs ağacıdır. Okaliptüs ağacı ana vatanı Avustralya olup, ülkemize 1885 yılında çevre düzenlemesi amacı ile getirilmiştir. Ülkemizde genellikle Ege ve Akdeniz bölgesinde yoğun olarak gelişim göstermiş değerli bir endüstri ve tıbbi bitki olarak gelişim göstermiştir. Okaliptüs ağacı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de. Kereste, odun, mobilya kâğıt, boya maddesi gibi çok geniş alanlarda kullanılmaktadır. Bu özelliğinin yanı sıra asıl bilinmesi gereken biyolojik ve tıbbi alanda da oldukça değerli bir bitki olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle yapraklarından elde edilen uçucu yağ tıp, eczacılık ve biyolojik herbisit yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Okaliptüs ağacının yapraklarından elde edilen uçucu yağı antiseptik, antioksidan, kemoterapötik, antibakteriyel, solunum ve gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan değerli bir maddedir. Her ne kadar bitkinin tıbbi yönü bilinse de bununla ilgili ülkemizde yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Bu denli önemli bir bitki olan okaliptüs ağacının sadece odun ve kereste olarak değil, tıbbi yönünde ön plana çıkartılarak değerlendirilmesi maçı ile yapılan bu derleme gelecekte yapılması planlanan araştırmalara ışık tutacağını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Anonim, 2017. WHO, <http://who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>, Erişim Tarihi: 15.02.2023
- Avcıoğlu, E. (1990). Okaliptüs: Yetiştiriciliği, İşletmesi, Kavak ve Hızlı Gelişen Yabancı Tür Orman Ağaçları. *Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1-21.
- Bachir, R. G., & Benali, M. (2012). Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(9), 739-742.
- Baytop, T. (1963). Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İstanbul Üniv. Yay. *İstanbul*.
- Baytop, T. (2001). Anadolu Dağları'nda 50 Yıl, ilaveli ikinci baskı. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 12.
- Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., *İstanbul*, 344.
- Ben-Arye, E., Dudai, N., Eini, A., Torem, M., Schiff, E., & Rakover, Y. (2011). Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2011.

- Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, 3(2).
- Burrow, A., Eccles, R., & Jones, A. S. (1983). The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. *Acta otolaryngologica*, 96(1-2), 157-161.
- Demirezer, L. Ö. (2010). Bitkilerin tıpta kullanılması konusundaki sorumluluklarımız. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*, 5(6), 87-88.
- Dhakad, A. K., Pandey, V. V., Beg, S., Rawat, J. M., & Singh, A. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of Eucalyptus leaf essential oil: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833-848.
- Ducatez-Boyer, L., & Majourau, P. (2017). The multiple functions of tree bark. *Google Scholar*.
- Giamakis, A., Kretsi, O., Chinou, I., & Spyropoulos, C. G. (2001). Eucalyptus camaldulensis: volatiles from immature flowers and high production of 1, 8-cineole and β -pinene by in vitro cultures. *Phytochemistry*, 58(2), 351-355.
- Gökmen, H. (1973). Kapalı tohumlular. *Şark Matbaası. Ankara, 1*, 186-190.
- Gül Baba, G. (1990). Okaliptüs yapraklarından elde edilen eterik yağlar, kullanım yerleri ve yaprak işletmeciliği. *Türkiye'de Okaliptüs Yetiştiriciliğinin*, 50, 51-64.
- Gürses, M. K. (1993). Okaliptüsün Türkiye Ormancılığı Açısından Önemi ve Bazı Öneriler, Orman Bakanlığı, 1. *Ormancılık Şurası Tebliğler ve Ön Çalışma Gurubu Raporları*, 1, 456-463.
- Kayacık, H. (1982). Orman ve Park Ağaçlarının Özel Sistematiği. III. Cilt. Angiospermae (Kapalı Tohumlular).
- Kılıç, A. (2008). Uçucu yağ elde etme yöntemleri. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, 10(13), 37-45.
- Kırcı, H. (2000). Kâğıt Hamuru Endüstrisi Ders Notları. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Orman Fakültesi, Ders Notları Yayın*, (63).
- Nacar, M., Hiziroglu, S., & Kalaycioglu, H. (2005). Some of the properties of particleboard panels made from eucalyptus. *Am J Appl Sci*, (Special Issue), 5-8.
- Özkurt, A. (2002). Türkiye'deki okaliptüs plantasyonları: problemler, yönetim ve fırsatlar. *Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Müdürlüğü, DOA Dergisi*, (8), 15.
- Sadlon, A. E., & Lamson, D. W. (2010). Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Alternative medicine review*, 15(1), 33-43.
- Şengül, B. E. (2021). *Okaliptus uçucu yağının Saccharomyces cerevisiae ile enkapsülasyonu ve tekstil materyaline uygulanarak antibakteriyel özellik kazandırılmasının araştırılması* (Master's thesis, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

INVESTIGATION OF CYTOTOXIC EFFECT OF ATORVASTATIN ON BREAST CANCER

HUSAM ALDAİN MHMOOD SABRY SABRY¹, Durmuş Burak DEMİRKAYA¹,
Serap Yalçın AZARKAN²

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Art, Kırşehir Ahi Evran
University, Kırşehir Turkey

^{2*}Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kırşehir Ahi Evran University,
Kırşehir Turkey

ÖZET

Statinler, keşfedilen ilk kolesterol düşürücü ajanlardır. Kolesterol kan düzeylerini önemli ölçüde düşürme yetenekleri nedeniyle, uluslararası kılavuzlar statinleri hiperkolesterolemi için birinci basamak tedavi olarak kabul etmektedir. Statinler, kolesterol ve metabolitlerinin sentezini inhibe ederek çeşitli kanser türlerinde antiproliferatif etkiler göstermiştir. Bir dizi gözlemsel çalışma, statin kullanıcılarında kanser başlangıcında bir risk azalması veya kanser sonuçlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir. Farklı statinlerin değişken etkinliği, farklı fizyokimyasal özellikleri ve tedavi süresi ile ilgilidir. Farklı kanser türleri üzerinde gerçekleştirilen birçok in vitro ve in vivo çalışma, statinlerin kanser hücresi proliferasyonunu ve metastazı inhibe ettiği moleküler mekanizmaların altını çizmiştir. Bu mekanizmalar, statinlerin kanser tedavisi ve önlenmesinde kullanılmasının temeli olarak kabul edildi. Statinlerin antiproliferatif etkileri, hem mevalonat yolunun inhibisyonunun hem de pleiotropik etkilerinin, yani antioksidan, antiinflamatuvar ve immün modülatör özelliklerinin bir sonucudur ve hastanın sağkalımı ve kanser nüksü üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu çalışmada, Atorvastatin'in MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada Atorvastatin ilacının sitotoksik etkisi XTT assay ile toksik etkisi belirlenmiştir. Çalışma sonuçları bir ön çalışma niteliğinde olup ileriki çalışmalarda moleküler mekanizmaları çalışılacak ve yeni tedavi metodlarının keşfi yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, Meme kanseri, Sitotoksisite

ABSTRACT

Statins (HMG-CoA inhibitors) were the first cholesterol-lowering drugs discovered. International guidelines recognize statins as first-line therapy for hypercholesterolemia due to their ability to significantly lower blood cholesterol levels. Statins have shown antiproliferative effects in various cancers by inhibiting the synthesis of cholesterol and its metabolites. Many observational studies have reported reduced cancer risk or improved cancer outcomes in statin users. Different efficacies of statins are associated with different physicochemical properties and duration of treatment. In vitro and in vivo studies have revealed the molecular mechanisms by which statins inhibit cancer cell proliferation and metastasis. These mechanisms have been identified as the basis for the use of statins in cancer treatment and prevention. The anti-proliferative effects of statins are attributed both to inhibition of mevalonate signaling and its pleiotropic effects, i.e. antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, with significant impact on patient survival and cancer recurrence (Barbalata et al., 2020;). In this study, the cytotoxic effect of Atorvastatin on MDA-MB-231 breast cancer cells was investigated. For this purpose, the cytotoxic effect of the drug Atorvastatin was determined by XTT assay. The results of the

study are in the nature of a preliminary study and molecular mechanisms will be studied in future studies and new treatment methods will be discovered.

Keywords: Atorvastatin, Breast cancer, Cytotoxicity

INTRODUCTION

Cancer is an important public health problem worldwide (Siegel et al. 2021). Lung, prostate, colorectal, stomach, and liver cancers are the most common cancers in men, while breast, breast, colorectal, lung, cervical, and thyroid cancers are the most common in women (<https://www.who.int/>). In 2020, 2.3 million breast cancer diagnoses and 685,000 deaths were recorded worldwide. In Turkey, breast cancer cases are the most common cancer type in women

(https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf) . According to the data from the World Health Organization, the cancer burden continues to grow globally, exerting physical, emotional, and financial pressure on individuals, families, communities, and health systems. Many health systems in low- and middle-income countries are unprepared to manage this burden, and many cancer patients worldwide do not have access to timely quality diagnosis and treatment. In countries with strong health systems, survival rates in many types of cancer are increasing thanks to accessible early diagnosis and quality treatment. Because each type of cancer requires a unique treatment regimen, an accurate diagnosis is essential for appropriate and effective treatment. Treatment usually includes radiotherapy, chemotherapy, or surgery and the goals of treatment are an important first step. The primary goal is usually to cure cancer or significantly prolong life. Some of the most common types of cancer, such as breast cancer, cervical cancer, oral cancer, and colorectal cancer, have high cure rates when detected early and treated according to best practices (<https://www.who.int/>). Although there are treatments developed to treat breast cancer, the prognosis of patients is still poor due to widespread metastasis and high recurrence rates. Although chemotherapy is becoming a promising strategy for the treatment of breast cancer, it also has some undesirable side effects. Therefore, there is an urgent need to develop a new therapeutic strategy in the treatment of breast cancer to improve the clinical outcome of patients (Stebbing et al., 2007). Statins lower blood cholesterol by blocking HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme in the mevalonate pathway (HMGCR). While this lowers blood cholesterol levels, the mechanistic effects also have an impact on cell signaling, which may have a direct bearing on cancer cell growth. Inhibition of the mevalonate pathway decreases the abundance of the isoprenyl groups farnesyl pyrophosphate (FPP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP), which are crucial for the modification of small signaling G proteins involved in the pathways for cell migration, proliferation, and survival. Statin medications' effects on protein prenylation are not just limited to pathologies associated with the cardiovascular system; they can also be used to treat other diseases, particularly cancer, whose progression depends on increased migration, survival, and ultimately proliferation (Beckwitt et al., 2018). In the light of this information, the cytotoxic effect of atorvastatin on MDA-MB-231 breast cancer cells was examined in this study.

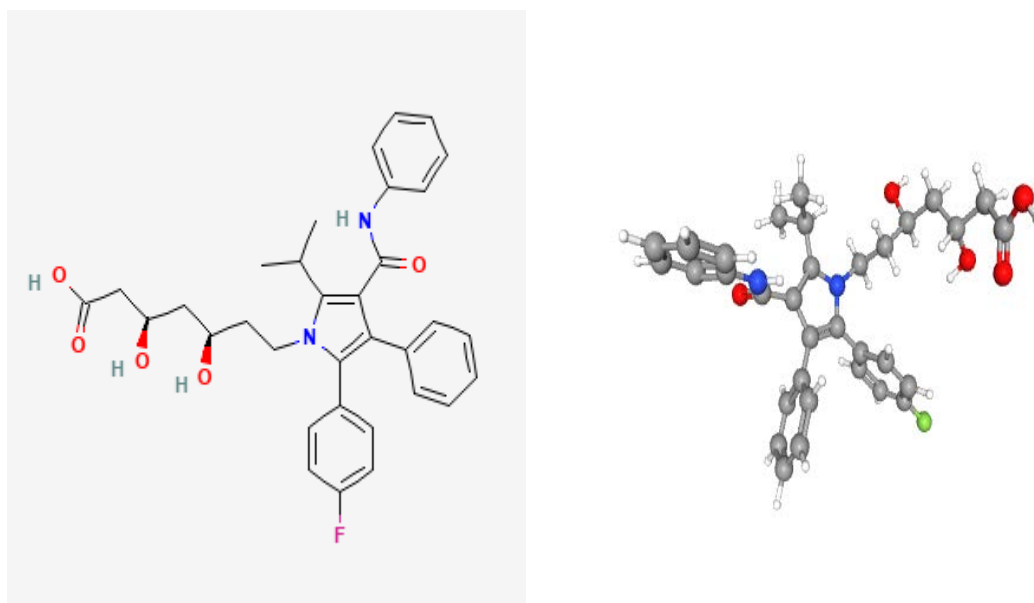


Figure 1: Chemical structure of Atorvastatin
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60823#section=3D-Conformer>)

MATERIAL AND METHOD

Development of Cell line

The MDA-MB-231 (triple negative breast cancer) cell lines used in this study were obtained from the Kirsehir Ahi Evran University (Figure 2). The breast cancer cell line was produced 10% (v/v) fetal bovine serum, 1% (v/v) gentamicin antibiotic in RPMI-1640 medium in 75 cm² flask.

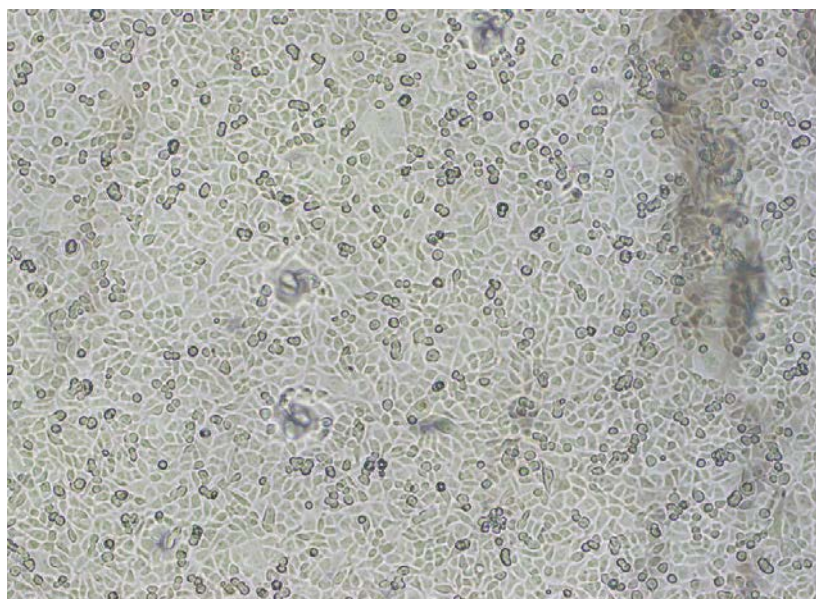


Figure 2: MDA-MB-231 cell line

In Vitro Toxicity Analysis of Atorvastatin

Cytotoxicity of atorvastatin was measured by XTT assay. The cells were seeded in serial dilutions of atorvastatin and cultured on a 96-well plate. After 72 hours, Cell Proliferation XTT reagent kit (Biological Industries) was added to each well and cells were incubated for 4 hours. The absorbance was measured at 450 nm in plate reader spectrophotometer and results were obtained from three independent experiments.

Results and Discussion

Our data showed a promising cytotoxic effect of Atorvastatin by inducing cell death. Here, we evaluated the combination effect of Atorvastatin and Irinotecan (as control group) showed a synergistic effect against MDA-MB-231.

The data suggested that atorvastatin can increase the chemosensitivity of Irinotecan in cells. The administration of drug dosages and the effects of combination treatment are presented in Figure 3 and Figure 4.

Drug	Dose(µM)	Cell Death(%)		
		24h	48h	72h
Atorvastatin	Control	0	0	0
	5	19,2	30,6	41,9
	10	21,7	40,1	45,3
	25	30	39,5	52,3
	50	45,3	51,9	60,5
	100	70,1	75,6	80,2
Irinotecan	50	25,6	35,9	40,9
	100	70,4	81,6	90,9

Figure 3: Percentage of MDA-MB-231 Cell Death after Treated with Atorvastatin and Irinotecan for 24, 48, and 72 hours on XTT Assay

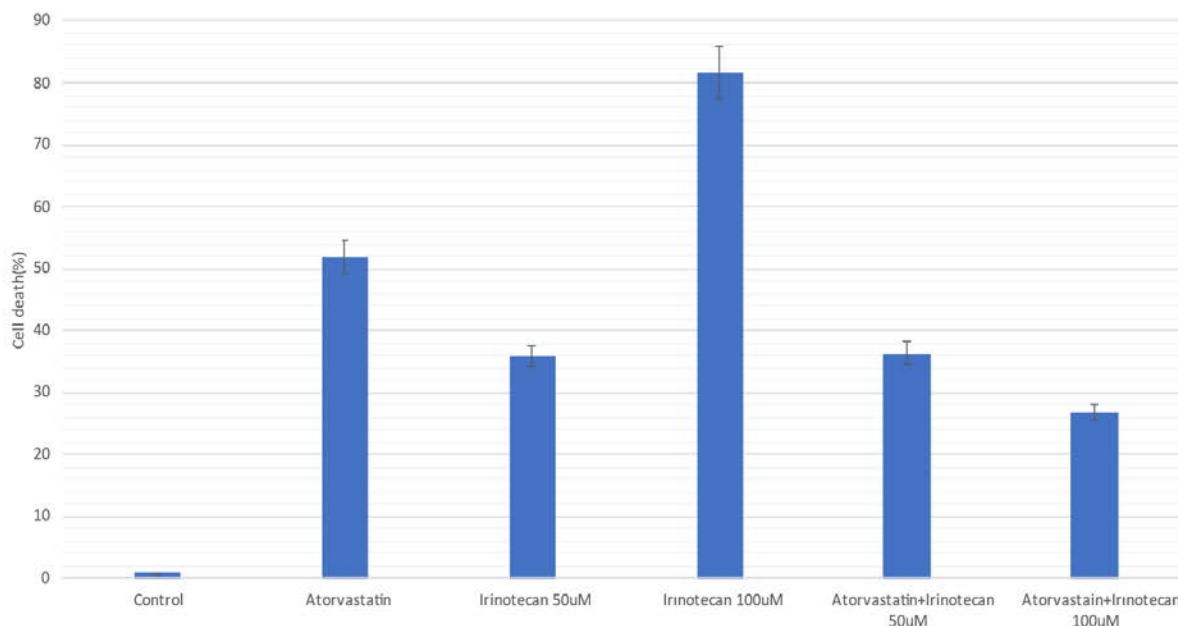


Figure 4: Cell Death Percentage with Various Concentration of Treatments

There have been several experimental and theoretical studies that suggest statin drugs, including Simvastatin, may have a role in reducing the incidence of cancer. These studies have shown that statins may have anti-tumor effects by inhibiting the growth and proliferation of cancer cells, inducing apoptosis (programmed cell death), and reducing inflammation and angiogenesis(Harborg et al., 2020; Lv et al., 2020; Choi et al., 2021).

Bytautaite and Petrikaite,(2020) showed lipophilic statin activity in 2D and 3D in vitro models of human breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7. Mueck et al. (2003) conducted a study to compare the effects of various lipophilic statins on the viability of two breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231. The researchers found that the MDA-MB-231 cell line was more sensitive to the statins than the MCF-7 cell line, with lower concentrations of the drugs showing a significant effect on cell viability. This suggests that the sensitivity of breast cancer cells to statins may vary depending on the specific cell line and the type of statin used.

In another study, Abolghasemi et al., (2022) atorvastatin has the potential to induce both necrosis and caspase-dependent apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. The results suggest that this effect is dose- and time-dependent, with a half-maximal inhibitory concentration (IC50) of 9.1 $\mu\text{M/L}$ (nM/mL) for the inhibition of cancer cell viability.

CONCLUSION

Based on the data presented, it appears that Atorvastatin may have promising anti-cancer activity in breast cancer cells, as evidenced by its cytotoxic effect leading to cell death. These findings suggest that Atorvastatin could potentially be used as a chemotherapeutic agent for the treatment of breast cancer. However, further research is needed to confirm these findings

and determine the optimal dosage and treatment regimen for Atorvastatin, as well as investigate its potential use in combination with other chemotherapeutic agents.

REFERENCES

Abolghasemi R, Ebrahimi-Barough S, Bahrami N, Ai J. Atorvastatin Inhibits Viability and Migration of MCF7 Breast Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Mar 1;23(3):867-875. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.3.867. PMID: 35345358; PMCID: PMC9360942.

Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol.* 2020 Aug 24;11(8):573-588. doi: 10.5306/wjco.v11.i8.573. PMID: 32879845; PMCID: PMC7443827.

Beckwitt CH, Brufsky A, Oltvai ZN, Wells A. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2018 Nov 20;20(1):144. doi: 10.1186/s13058-018-1066-z. PMID: 30458856; PMCID: PMC6247616.

Bytautaite M, Petrikaite V. Comparative Study of Lipophilic Statin Activity in 2D and 3D in vitro Models of Human Breast Cancer Cell Lines MDA-MB-231 and MCF-7. *Onco Targets Ther.* 2020 Dec 24;13:13201-13209. doi: 10.2147/OTT.S283033. PMID: 33380809; PMCID: PMC7769197.

Harborg S, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Ewertz M, Cronin-Fenton D, Borgquist S. Statin use and breast cancer recurrence in postmenopausal women treated with adjuvant aromatase inhibitors: a Danish population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Aug;183(1):153-160. doi: 10.1007/s10549-020-05749-5. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572715; PMCID: PMC7376511.

Lv H, Shi D, Fei M, Chen Y, Xie F, Wang Z, Wang Y, Hu P. Association Between Statin Use and Prognosis of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Oncol.* 2020 Oct 16;10:556243. doi: 10.3389/fonc.2020.556243. PMID: 33178584; PMCID: PMC7596255.

Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Effect of statins combined with estradiol on the proliferation of human receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells. *Menopause.* 2003;10(4):332. doi: 10.1097/01.GME.0000055485.06076.00

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.

Stebbing J, Delaney G, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). *BMJ Clin Evid.* 2007 Dec 4;2007:0102. PMID: 19450345; PMCID: PMC2943780

**MDA-MB-231 HÜCRE HATTINDA
VINCRISTINE ve ETOPOSİD SİTOTOKSİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**
INVESTIGATION OF VINCRISTINE AND ETOPOSIDE CYTOTOXIC EFFECT ON
MDA-MB-231 CELL LINE

Mehmethan YILDIRIM

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana
Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3263-6892>

Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9584-266X>

ÖZET

Günümüzde kanser, araştırmaların başlıca sebeplerinden biri olan ve bir çok türü bulunan, kontrolsüz büyümeye dayalı bir hastalıktır. Çeşitli yöntemler ile (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler vb.) tedavi edilmeye çalışan birçok kanser türünde halen tümör yapılarının tamamen giderilemediği ağır vakada hastalar bulunmaktadır. Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen meme kanseridir. Süt kanalları ve dış lobüllerde büyüebilir, metastaz yaparak diğer dokulara ve organlara sıçrayabilir. Her ne kadar meme kanseri denince tek bir morfolojisi varmış gibi algılsa da meme kanseri morfolojileri, hasta bireylere göre değişiklik gösterebilmekte; çevre ve biyolojik faktörlere göre gidişatı şekillenmektedir. Vincristine, vinca alkaloidleri grubuna ait olarak bilinen bir ilaçtır. Bu ilaç, mikrotübül polimerizasyonuna etki etmekte ve mitoz bölünmeyi durdurarak hücre büyümesini bloke etmektedir. Etoposide, bir topoizomeraz II inhibitörüdür. Etoposide, geç S fazında ve erken G2 fazında hücre döngüsünün durmasını indükleyebilmekte ve podofilotoksinin yarı sentetik bir türevi olarak literatürde bilinmektedir. Kanser, iyi veya kötü huylu olabilen herhangi bir anormal hücre yapısının oluşturduğu anormal hücre çoğalmasından kaynaklanır. Bu çalışmada, geleneksel ilaçların üçlü negatif meme kanser hücreleri (MDA-MB-231) üzerinde sitotoksik ve mekanistik etkisi belirlenmiştir. Yapılan uygulamalarla, Vincristine ve Etoposide'nin hem ayrı hem birlikte sinerjistik olarak sitotoksikite ve metastatik etkisinin araştırılması, daha sonraki çalışmalar için ön bir çalışma niteliği kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, meme kanseri, etoposide, vincristine.

ABSTRACT

Today, cancer is a disease based on uncontrolled growth, which is one of the main reasons for research and has many types. In many types of cancer that are trying to be treated with various methods (chemotherapy, radiotherapy, surgical methods, etc.), there are still patients in severe cases where the tumor structures cannot be completely removed. Breast cancer is the most common breast cancer in women. It can grow in milk ducts and external lobules, metastasize and spread to other tissues and organs. Although breast cancer is perceived as having a single morphology, breast cancer morphologies can vary according to patient individuals; Its course is shaped by environmental and biological factors. Vincristine is a drug known as belonging to the group of vinca alkaloids. This drug affects microtubule polymerization and blocks cell growth by stopping mitosis. Etoposide is a topoisomerase II inhibitor. Etoposide can induce cell cycle arrest in late S phase and early G2 phase and is

known in the literature as a semi-synthetic derivative of podophyllotoxin. Cancer is caused by abnormal cell proliferation formed by any abnormal cell structure, which can be benign or malignant. In this study, cytotoxic and mechanistic effects of traditional drugs on triple negative breast cancer cells (MDA-MB-231) were determined. Investigation of the synergistic cytotoxicity and metastatic effects of Vincristine and Etoposide, both separately and together, has become a preliminary study for further studies.

Keywords: Cancer, breast cancer, etoposide, vincristine.

GİRİŞ

Kanser, tüm gelir düzeylerine sahip olan ülkelerin, dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenlerinde biri olmaktadır. Mevcut yüke ek olarak, kanser hastası birey ve bu bireylere ait ölümlerinin sayısının, popülasyonlar büyüdükçe, yaşlandıkça ve risk oluşumu arttıkça hızla sayısının yükseldiği gözlemlenmiştir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, ulaşım ve işgücünün daha fazla mekanizasyonu, uluslararası pazarlara daha fazla maruz kalma ve erişimi içeren ekonomik geçiş sürecinde önemlidir. Sonuç olarak, yüksek gelirli ülkelerde halihazırda yaygın olan tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, aşırı vücut ağırlığı ve üreme kalıpları gibi yaşam tarzı risk faktörlerinin çoğu gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve bu yaşam tarzının getirileri ile kanser vakaları çoğalmaktadır (Torre ve diğ., 2017).

Birkaç yüzyıl önceye kadar kanser yaygın bir hastalık konumunda bulunmamaktaydı ancak son birkaç on yıldan beri, değişen alışkanlıklar ve artan yaşam beklentileri nedeniyle, görülme sıklığı büyük bir risk oluşturmak üzere artış göstermiştir. Kanser 21. Yüzyılın en tehlikeli yirmi hastalığı arasında yerini alan bir hastalıktır (Maru ve diğ.,2016).

Kanser tedavisinin iyileştirilmesi ve çözümlenmemiş sorunların ele alınması gerekmektedir. Bu nedenle, geleneksel tedavilerin neden olduğu kritik yan etkileri hafifletebilecek yeni ve etkili tedaviler bulunmalıdır (Pucci ve diğ., 2019).

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her yıl, 10 yeni kanser teşhisinin en az birini oluşturmakta ve dünya popülasyonunun genelinde kadınlarda en yaygın görülen ölüm nedenlerinin ikinci sırasında meme kanseri bulunmaktadır. 2005 yılında elde edilen verilere göre Dünya’da 213.000 kadına invaziv meme kanseri tanısı konulmuş, 40.000’in üzerinde ölüm tespit edilmiştir (Lodish ve diğ., 2000).

Anatomik yapısına bakacak olursak; memede göğüs bariyerinin pektoralis majör kası üzerinde bulunan ve memeyi destekleyen bağları, süt üreten bezlerle göğüs duvarına bağlanmaktadır. Meme yapısını oluşturmak için on beş veyahut yirmi dairesel lob; lobları örten belirli bir yağ doku memenin büyüklüğünü ve şeklini belirler. Her lob, hormon uyarımına yanıt olarak süt üretiminden sorumlu bezleri içeren lobüllerden oluşur.

MDA-MB-231 hücre hattı yaygın olarak geç evre meme kanserini modellemek için kullanılmaktadır. Bu hücre hattı ER, PR ve HER negatiftir ve mutasyona uğramış p53’ü ifade etmektedir (J. Welsh, 2013).

Çalışmada kullanılan etoposid adlı ilaç, bir topoizomeraz II inhibitörüdür. Etki mekanizması öncelikle hücre döngüsünün geç S ve G2 fazlarındadır. Topoizomeraz II, DNA sarmalının her iki sarmalını aynı anda kesmektedir (Reyhanoğlu ve diğ., 2022). Bu sayede DNA kırınımı gerçekleşince, DNA ligasyonunu engellemekte ve kanser hücrelerinin büyüme ve gelişmesini engellemektedir.

Kullanılan ikinci ilaç olan vincristine ise, tübülün denilen küresel proteinlere bağlanarak ve mikrotübüllerin oluşumunu engelleyerek etki eder. Bu inhibisyon, özellikle M ve S fazlarında

mitotik iğ oluşumunun bozulması yoluyla mitozun metafazda durmasına neden olur. Vinkristin'in diğeri bir etki mekanizması, glutamik asit kullanımını bloke ederek nükleik asit ve protein sentezine müdahale etmektedir (Below ve diğ., 2022).

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Hücrelerin Büyütülmesi

MDA-MB-231 kanser hücre hattı % 10 (v/v) Fetal Bovin Serum ve % 1 (v/v) Gentamisin antibiyotiği eklenmiş % 88 (v/v) RPMI – 1640 besiyerinde 37°'de %5 CO2 inkubatoründe ve 75 cm²'lik flasklarda üretilmiştir. Flask yüzeyinin %80'i hücreler tarafından kaplandıkça, hücreler tripsin-EDTA kullanılarak pasajlanmıştır.

2.2. Sitotoksosite Analizi

Sitotoksosite analizi için yetiştirilen hücreler 24'lük kuyucuklara (wellere) aktarılmış ve her bir kuyucuğa (medium dahil) 1000 hücre gelecek şekilde ekim yapılmıştır. Ardından 1 gün 37°C'de inkübe edilmiş ve hücreler kuyucuklara yapılmıştır. Hücrelerin kuyucukların yüzeyini tamamen kaplamasıyla, etken maddeler ara stok dozları hesaplanarak hücrelere verilmiştir. En nihayetinde ışık mikroskopunun 4X ve 10X ölçeklerinde 24., 48. ve 72. saat hücre fotoğrafları çekilerek hücre morfolojilerinin değişimi ve ölümleri gözlemlenmiştir.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan ilaçlar, ana stok dozları ve kullanılma miktarlarının gösterimi.

İlaç	Etoposide		Vincristine	
Kullanılacak Ara Stok Dozu (µM)	5µM	10µM	50µM	100µM
Kullanılan İlaç Miktarı (µL)	0,14 µL	0,29 µL	41,25 µL	82,5 µL

3. BULGULAR

Bu çalışma öncesinde yapılan deneylerde etoposid ve vincristine ilaçlarının farklı dozlarda kombinasyonunun denenmesi gerçekleştirildi. Gerçekleşen deneyler ve literatürde referans alınan makaleler doğrultusunda etoposide için 5 ve 10 µM'lık iki doz ve vincristin için 50 ve 100 µM'lık iki doz, toplamda dört doz belirlendi.

Belirlenen dozlara dayalı kombinasyonlar şu şekildedir;

5 µM Etoposid + 50 µM Vincristin

5 µM Etoposid + 100 µM Vincristin

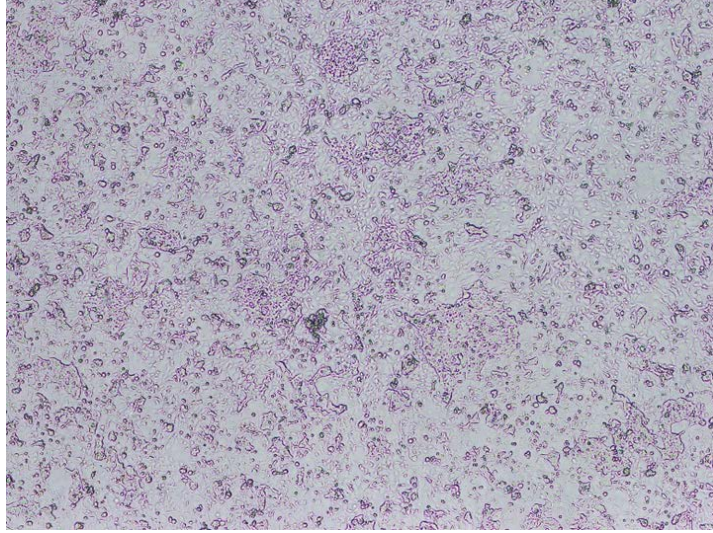
10 µM Etoposid + 50 µM Vincristin

10 µM Etoposide + 100 µM Vincristin

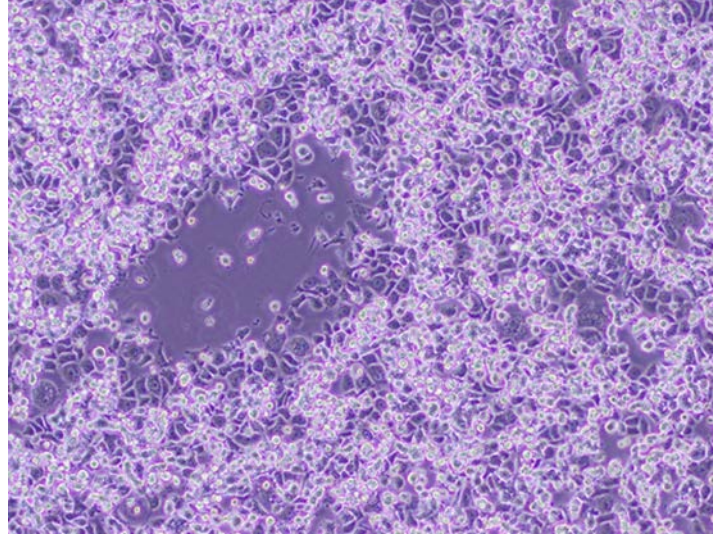
24.Saat fotoğraflarında görüldüğü üzere 10 µM E + 50 µM V kombinasyonundan itibaren ilaç kombinasyonunun etkili bir şekilde hücrelerin metastazını etkilediği ve öldürdüğü gözlemlendi.

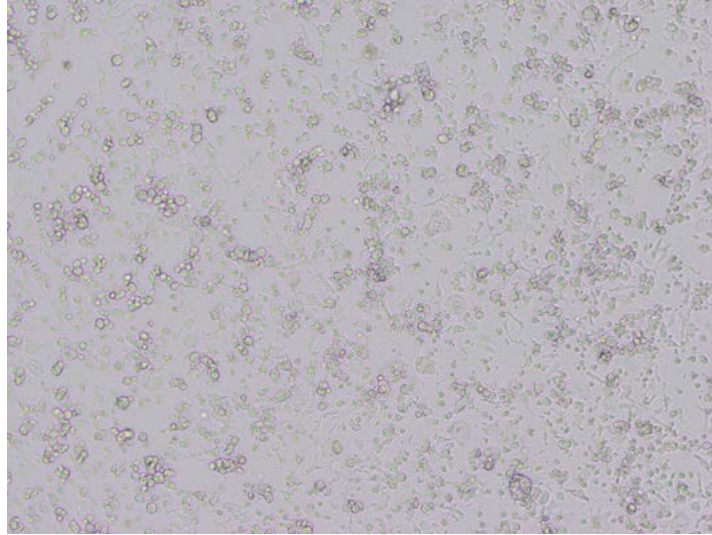
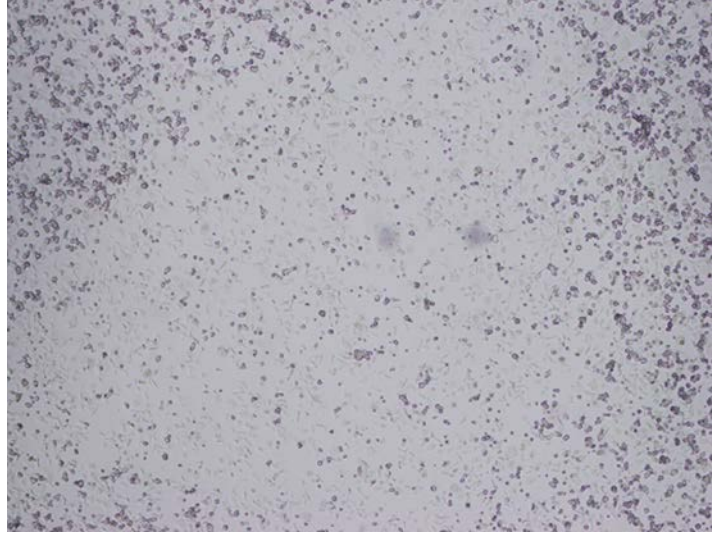
48.Saat fotoğraflarına bakıldığında ise en yüksek doz kombinasyonu olan 10 μ M E + 100 μ M V ilaç kombinasyonunun da hücrelerin büyümesini engellediği ve 24.saate nazaran etkisinin güçlü bir şekilde tesir ettiği gözlemlendi.

72.Saat fotoğraflarına bakıldığında 10 μ M E + 100 μ M V kombinasyonunun hücre ölümünde diğer dozlara göre hücreleri daha iyi öldürdüğü söylenebilmektedir.

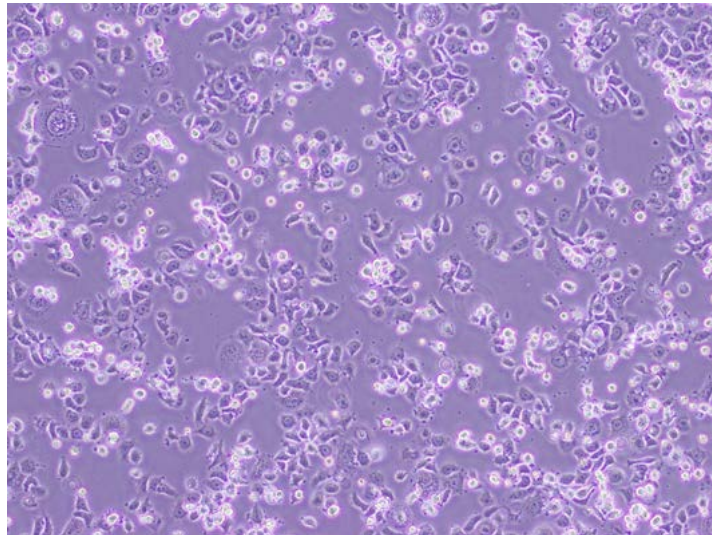


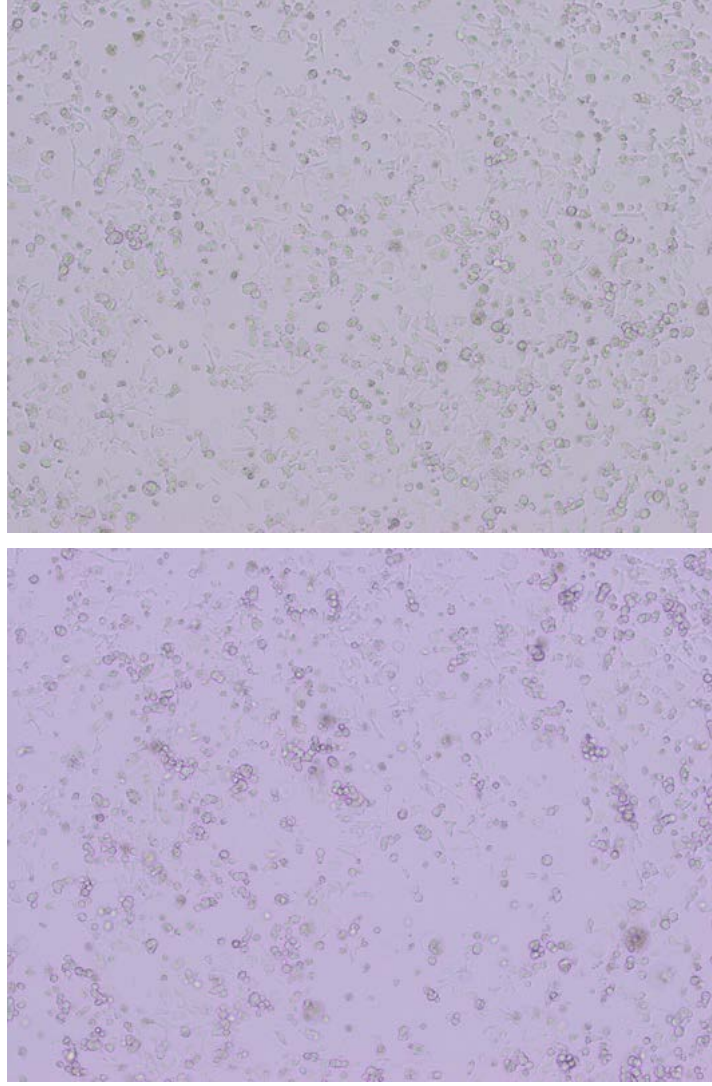
Şekil 1: MDA-MB-231 hücre hattı kontrol grubu.



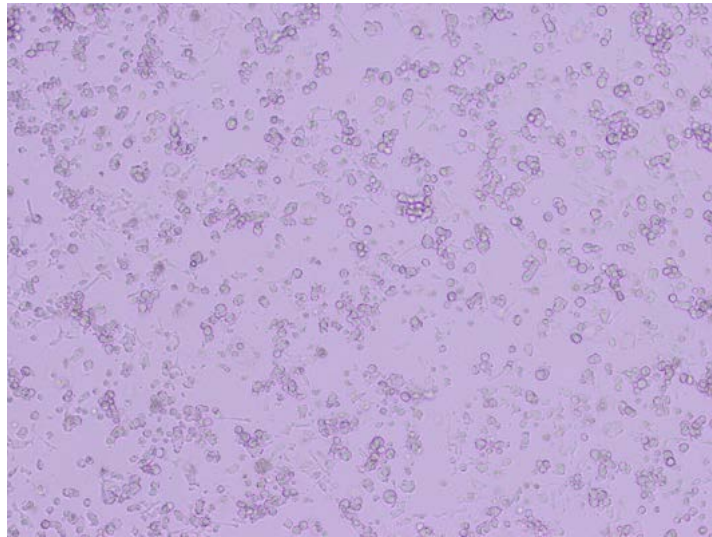
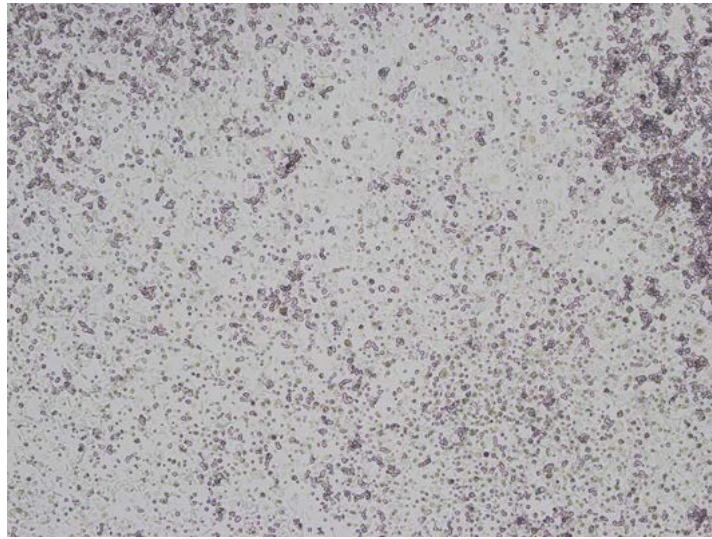
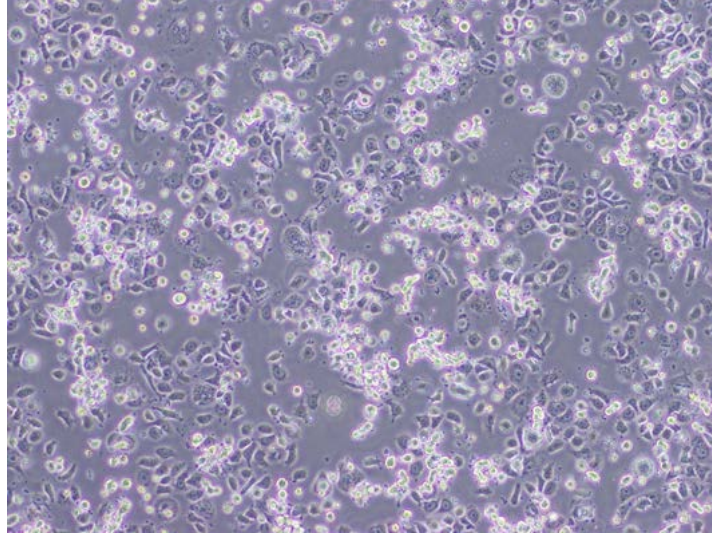


Şekil 2: MDA-MB-231 hücre hattının 6'lık wellere ekiminde 5 μ M E+50 μ M V ara stok ilaç kombinasyonu uygulanmış halinin yukarıdan aşağıya sırasıyla 24., 42. ve 72.saat 10X mikroskop görüntüsü.

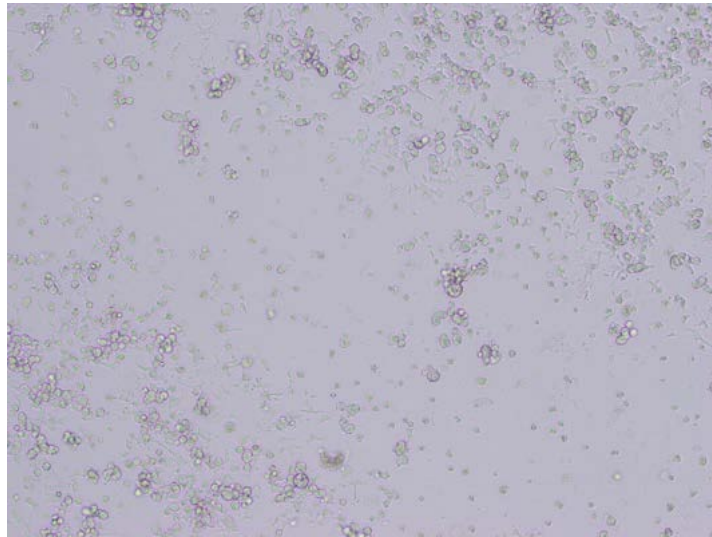
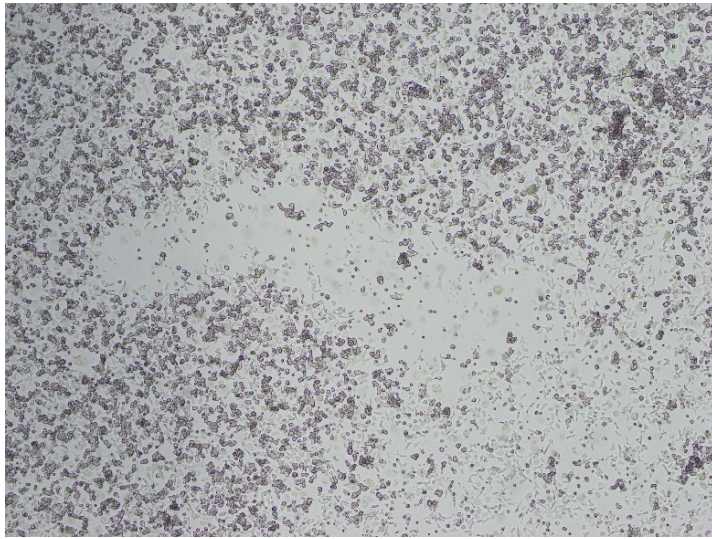
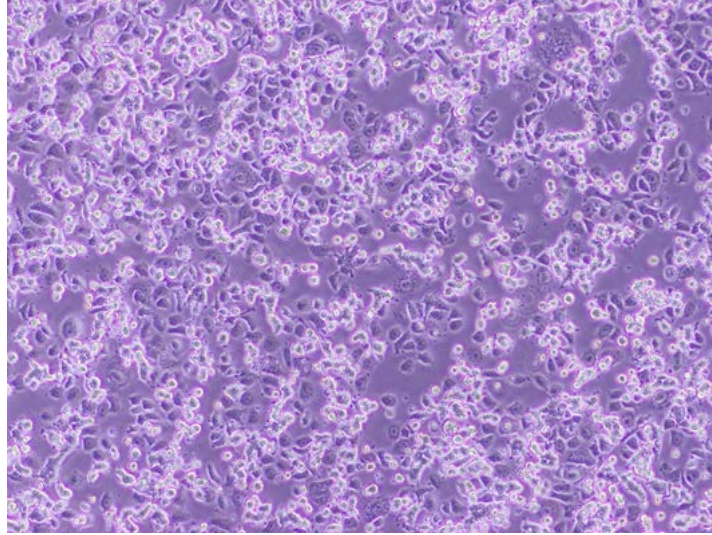




Şekil 3: MDA-MB-231 hücre hattının 6'lık wellere ekiminde 10 μ M E+50 μ M V ara stok ilaç kombinasyonu uygulanmış halinin yukarıdan aşağıya sırasıyla 24., 42. ve 72.saat 10X mikroskop görüntüsü.



Şekil 4: MDA-MB-231 hücre hattının 6'lık wellere ekiminde 5 μ M E+ 100 μ M V ara stok ilaç kombinasyonu uygulanmış halinin yukarıdan aşağıya sırasıyla 24., 42. ve 72.saat 10X mikroskop görüntüsü.



Şekil 5: MDA-MB-231 hücre hattının 6'lık wellere ekiminde 10 μ M E+ 100 μ M V ara stok ilaç kombinasyonu uygulanmış halinin yukarıdan aşağıya sırasıyla 24., 42. ve 72.saat 10X mikroskop görüntüsü.

4. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanser günümüzde yaygın olarak bulunan bir hastalıktır. Kontrolsüz hücre büyümesi ile çoğalan ve belirli bir kitleyi oluşturabilen kanser hücrelerinin büyümesini ve gelişmesini engellemek gerekmektedir. Her ne kadar insan vücudunda belirli başlı regülasyonlardan sorumlu genler, onarım mekanizmaları ve bunları takip eden genler bulunsun da yeterli gelmediği zamanlar olabilmektedir.

Şimdiye kadar ortaya çıkan immünoterapiden, cerrahi yöntemlere ya da radyoterapi ve kemoterapinin bir kombinasyon halinde kullanılmasına rağmen meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser hastalığıdır. Bu çalışmada, ilaçların tek başına etkilerinin yanı sıra farklı dozlardaki kombinasyonlarının hücre üzerindeki etkisini araştırdık. Bulgular gösterdi ki, tek başına MDA-MB-231 hücre hattında etkisi bulunan etoposid ilacı, vincristin ile en düşük dozda kombine edildiğinde dahi hücre üzerindeki etkisini arttırdığı görülmüştür.

Etken dozların belirlenmesiyle, gelecekte yeni çalışmaların yapılması için bu çalışma bir referans niteliğindedir. Etoposide ve vincristine ilaçlarının kombinasyonunun meme kanserinde çalışılmasına dair literatürde çok nadir sayıda çalışma bulunması, çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır. Bu araştırmanın ileride birçok araştırmaya öncülük etmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Torre, L. A., Islami, F., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2017). Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 26(4), 444–457.
2. Maru, G. B., Hudlikar, R. R., Kumar, G., Gandhi, K., & Mahimkar, M. B. (2016). Understanding the molecular mechanisms of cancer prevention by dietary phytochemicals: From experimental models to clinical trials. *World journal of biological chemistry*, 7(1), 88–99.
3. Pucci, C., Martinelli, C., & Ciofani, G. (2019). Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancermedicallscience*, 13, 961.
4. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 24.2, Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes
5. JoEllen Welsh, *Animal Models for Studying Prevention and Treatment of Breast Cancer*, *Animal Models for the Study of Human Disease*, 2013, Pages 997-1018
6. Reyhanoglu G, Tadi P. Etoposide. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
7. Below J, M Das J. Vincristine. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

DOĞAL BİR BİYOTATLANDIRICI STEVIA BİTKİSİNİN İNCELENMESİ INVESTIGATION OF A NATURAL BIOTATTENANT PLANT STEVIA

Doç. Dr. Volkan GÜL

Bayburt Üniversitesi, Aydıntepe Meslek Yüksek Okulu, Gıda İşleme Bölümü,
Aydıntepe/Bayburt

ORCID ID: 0000-0003-4899-2822

Dr. Öğr. Üyesi Fırat SEFAOĞLU

Kastamonu Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik,
Bölümü, Kastamonu

ORCID ID: 0000-0002-8485-6564

ÖZET

Bitkilerin dünya üzerindeki varoluşu insanlığın daha da öncesine dayanıp, yaşam döngüsünün başlaması ile birlikte ortaya çıktığı bilinmektedir. Dünya üzerinde canlılığın en temel yaşam döngüsünü oluşturan ortalama bitki türünün 500. 000 kadar olduğu tahmin edilmekte olup, tıbbi ve aromatik olarak kullanılan ortalama 100.000 üzerinde bitki türünün olduğu bilinmektedir. Ülkemiz bulunduğu konum itibari ile bitki türü bakımından dünyanın en zengin ülkelerinden bir tanesidir. Bu zenginliğe bağlı olarak insanların doğaya olan ilgisi oldukça fazladır. Özellikle doğadan elde edilen bitkilerin gıda, baharat, kozmetik, tıbbi ve boya maddesi olarak kullanımı çok fazladır. Günümüzde modern tıbbın gelişmesi ile birlikte ilaç sektöründeki artışa rağmen farklı sağlık sorunlarının gün yüzüne çıkması alternatif tedavi yöntemleri ve bitkilerle tedavi giderek artan bir ilgi göstermektedir. Günümüzün en büyük sağlık sorunlarından bir tanesi olan diyabet hastalığı organların zarar görmesine ve insan ölümlerine sebebiyet veren metabolik bir hastalıktır. Bu yüzden doğada bulunan tıbbi bitkilerin diyabet tedavisinde kullanımı oldukça dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Bu hastalık üzerinde en fazla durulan tıbbi bitkilerden bir tanesi olan şeker otu (stevia) tatlandırıcı ve diyabet tedavisini iyileştirici özelliği sayesinde milyonlarda insan tarafından yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu kadar değerli olan sativa bitkisi alternatif tıpta kullanımının yanında yapılan birçok araştırma gıda sektöründe de kullanımını mümkün olduğunu göstermiştir. Kullanım alanları olarak sıcak ve soğuk içeceklerde, reçel, komposto gibi yiyeceklerde, pasta, kek gibi tatlı ürünlerinde ve şekerlemelerde kullanılmaktadır. Şeker otu bitkisi birçok besin maddesi içermesine rağmen çoğu şeker bitkisinde bulunan sakkaroz içeriğinin 250-300 katı kadar tatlılık veren steviol glikozit bileşikleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra stevia bitkisi antimikrobiyal ve antioksidan özelliği olan değerli bir bitkidir.

Önemi saymakla bitmeyen stevia bitkisinin genel özelliklerini, gıda ve sağlık yönünden kullanım alanlarının ele alınması, özellikle şeker yerine kullanımı ve şeker gibi zararlı etkisinin olmadığı olanaklarının ele alındığı derleme yazımızda bilimsel araştırmalara ışık tutması, daha geniş ve uygun bölgeleri kapsayacak alanlarda kültürü yapılabilmesi için bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Stevia, antimikrobiyal, tatlandırıcı, steviol glikozit, alternatif tedavi

ABSTRACT

It is known that the existence of plants on earth dates back even before humanity and emerged with the beginning of the life cycle. It is estimated that the average plant species constituting the most basic life cycle of life in the world are around 500,000, and it is known that there are

over 100,000 plant species used medicinally and aromatically. Our country is one of the wealthiest countries in the world regarding plant species due to its location. Due to this wealth, people's interest in nature is relatively high. In particular, the use of natural plants as food, spice, cosmetics, medicinal, and dyestuffs is very high. Today, with the development of modern medicine, despite the increase in the pharmaceutical sector, the emergence of different health problems, alternative treatment methods, and treatment with herbs show an increasing interest. Diabetes, one of today's most significant health problems, is a metabolic disease that causes damage to organs and human deaths. Therefore, the use of medicinal plants found in nature in treating diabetes has become a subject of considerable attention. Stevia, one of the most emphasized medicinal plants for this disease, is used extensively by millions thanks to its sweetener and curative properties for diabetes treatment. In addition to using the sativa plant, which is so valuable, in alternative medicine, many studies have shown that it is possible to use it in the food industry. It is used in hot and cold drinks, foods such as jam and compote, and sweet products such as cakes, cakes, and confectionery. Although the sugarcane plant contains many nutrients, there are steviol glycoside compounds that give sweetness 250-300 times the sucrose content found in most sugar plants. In addition, the stevia plant is a valuable plant with antimicrobial and antioxidant properties.

In our review article, in which the general characteristics of the stevia plant, whose importance does not end, its use in terms of food and health, especially its use as a sugar substitute, and its possibilities without harmful effects such as sugar, it has been tried to shed light on scientific researches and to provide information on culture in more comprehensive and suitable regions.

Keywords: Stevia, antimicrobial, sweetener, steviol glycoside, alternative therapy

1. GİRİŞ

Doğada bulunan bitkiler tarih boyunca gıda giyinme ve tıbbi olarak kullanılmış olup, günümüzde halen doğaya olan ilgi ve öğrenme isteği ilk günkü gibi devam etmektedir. Son yıllarda artan sağlık sorunları ile birlikte doğallığa olan özlem modern tıpta da kendini göstererek alternatif tıp teknikleri kullanılmaya başlamıştır. Doğada bulunan bitkilerin birçoğunun kök, gövde, çiçek, yaprak ve tohumları eczacılıkta pek çok ilacın etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunu yanında kozmetik ürünler, sağlık ürünler, boya maddesi, bitki koruma ilaçları gibi çok geniş alanlarda tıbbi aromatik bitkiler olarak değerlendirilmektedir (Lubbe & Verpoorte, 2011).

Ülkemiz coğrafi konumu itibarı ile bitki çeşitliliği ve sayısı yönünden tıbbi ve aromatik bitiler yetiştiriciliğine oldukça elverişli olduğu için bitkilerden elde edilen ilaç, kozmetik, gıda, boya gibi çok geniş endüstriyel sanayi alanlarında hammadde olarak kullanılacak zengin bir habitata sahiptir (Bayram ve ark., 2010). Ülkemizde doğada yetişen tıbbi aromatik bitkiler yoğun olarak Ege, Marmara, Akdeniz, Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi olan üç floristik bölge içerisinde yetişmektedir. Doğada yetişen bu bitkiler genellikle halk tarafından toplanarak elde edilmektedir. Elde edilen tıbbi ve aromatik bitkilerin piyasada istenilen miktarda bulunabilmesi için kültürü yapılarak sürdürülebilir tarım şeklinde istenilen miktarda ve kalitede üretiminin yapılması büyük önem arz etmektedir. Özellikle bazı tıbbi aromatik bitkilerin doğadan toplanarak ihtiyacı karşılayamaması ve tahribatın aşırı olmasından dolayı yurt dışından ithal edilmektedir. Bunlardan önemlilerinden biriside doğal tatlandırıcı özelliği olan şeker otu bitkisidir (Baydar, 2013). Şeker otu bitkisi günümüzün en büyük sağlık sorunlarından birisi olan diyabet hastalığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kalp ve damar rahatsızlıkları nedeniyle çok tercih edilmektedir. Şeker otu bitkisi şeker içerisinde bulunan şekerin özünü oluşturan sakaroza göre 250-300 kat daha fazla tatlı olması, pişirme

stabilitesinin olması, alkolde çözünerek ağızda metalimsi bir tat bırakmaması, doğal olması nedeniyle insanlar tarafından popülaritesi artmaktadır (İnanç & Çınar, 2009).

Şeker otu bitkisinin anavatanı Güney Amerika'dır. Paragua ve Brezilya'da yetişen şeker otu o bölgelerde yaşayan Kızılderililer tarafından yoğun bir şekilde kullanılmış ve tatlı ot, ballı ot kimi isimlerle adlandırmışlardır (Carakostas ve ark., 2008). Ülkemiz dede yetiştiriciliği yapılan şeker otu Çin, Tayvan, Meksika, Rusya, Kanada, Malezya, Endonezya, Tanzanya, Kore, ABD, Avustralya, Japonya, Kore ve Brezilya ülkelerinde kültürü yapılarak kullanılmaktadır (Ramesh ve ark., 2006). Bu kadar değerli bir şeker ürünü olan stevia ABD ülkesinde doğal tatlandırıcı olarak yüze yakın gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Dünya genelinde yoğun bir şekilde yetiştirilen ve tüketilen şeker bitkisi ülkemizde ithalat yoluyla elde edilmektedir. Bu bitkinin ülke coğrafyasında tarımının yaygınlaştırılması sayesinde çiftçilere yeni alternatif geçim kaynağı sağlaması, şeker otu sektörünün gelişimine katkı sağlaması, ithalat yerine ihracat potansiyelinin artırılarak ülke ekonomisine büyük katkı sağlaması gibi önemli etkilerinden dolayı bilgilendirilmesi ve gelecek araştırmalara ışık tutması amacıyla bilgi verilmeye çalışılmıştır.

1.1. Salep bitkisinin genel, iklim ve toprak özelliği

Şeker otu Asteraceae familyasına ait Güney Amerika'nın kuzey bölgelerinde doğal olarak yaşayan çok yıllık çalılık bir bitkisidir (Geuns, 2003). Stevia bitkisi 1 metreye kadar uzayabilen, geniş kök sistemine sahiptir. Gövdesi ince uzun tepeye doğru sarmal kırılğan bir yapıda olup, 3-4 yapraklı, karşılıklı, küçük elips şeklinde, kenarları ince dişli oval, yüzeyi hafif tüylü ve sapsızdır. Çiçekleri çok sayıda demet halinde beyaz renkli, çok fazla eşit uzunlukta tüyümsü tikenlere sahip akenleri olan tüylü otsu bir bitkidir (Shaffert & Chebotar 1994). Çiçekler dalların uçlarından çıkmaktadır. Çiçekler 2-6 çiçekçikten oluşan küçük salkım şeklinde iki eşyildir. Beş adet küçük anter, stigma ortasından iki loblu anterlerle çevrilmiştir. Yabancı dölllenme görülmektedir (Chalapathi ve ark., 1997). Tohumlar 3 mm uzunluğunda aken tipinde olup, her bir aken ortalama 20 tüye sahiptir. Tohumların 1000 tane ağırlığı 0,3-1 gramdır. Tohumlar viollerde geliştirildikten sonra arazi şartlarına şaşırtılmaktadır. Bu süre ortalama 45-60 gün sürmektedir. 1 hektar tohumdan ortalama 200 hektar yaprak üretilmektedir (Şekil 1), (Lester, 1999).



Şekil 1. Şeker otunun botanik özellikleri

Şeker otu yarı kurak deniz seviyesinde 500-3500 m yüksek alanlarda çayır, bataklık ve dağ yamaçlarında yayılış göstermektedir. Sıcaklık isteği bakımından ortalama yıllık sıcaklığın 31°C, yüksek ışık yoğunluğu olan, yağışın 1400 mm olduğu alanlarda gelişim göstermektedir. Soğuğa karşı oldukça hassastırlar. Toprak yapısı bakımından yeterli nem ve drenaja sahip, hafif bünyeli alüvyial ya da kırmızı topraklarda iyi bir gelişim göstermektedirler. pH değeri bakımından 5-7,5 değerindeki toprakları tercih ederler. Genellikle tropik ve subtropik

topraklarda daha iyi gelişim göstermektedirler. Karasal iklime sahip bölgelerde yetiştiriciliği önerilmemektedir. Genellikle uzun gün bitkisi olduğu için uzun bahar ve yaz günlerinde yaprak oluşumu daha iyi olmaktadır. Toprağa ilk şaşıma yapıldığı dönemlerde sıcaklığın ortalama 18 °C olması istenmektedir (Kinghorn, 2002; Singh & Rao, 2005).

1.2. Şeker otu bitkisinin kimyasal özelliği

Şeker otu bitkisi yaprakları içerik olarak çok az miktarda yağ (1,9-5,6 g /100g) ve yüksek oranda protein içermektedir. Esansiyel amino asitler, fosfor (11,4 mg/100g), potasyum (1800 mg/100g), kalsiyum (464,4 mg/100g), demir (55,3 mg/100g), sodyum (190 mg/100g) doymamış yağ asitlerince (linoleik ve linolenik) oldukça da zengindir (Abou-Arab ve ark., 2010). Stevia yaprak ve köklerinde gıda takviyesi olarak kullanılabilir fruktooligosakkaritler mevcuttur (De Oliveira ve ark., 2011). Yaprakları içeriğinde diterpenler, glikozitler, flavonoidler, alkaloidler, suda çözünebilir klorofiller, kafeik, klorojenik maddeler, oligosakkaritler, serbest şekerler, amino asitler, lipitler, esansiyel yağlar ve iz elementler içermektedir (Vidyanagar, 2006). Şeker otu yaprakları kurutulup öğütüldükten sonra elde edilen toz hali toz şeker otu olarak kullanılmaktadır. Stevia yaprakları sakarozdan daha etkili olan steviosit, rebaudiosit A, B, C, D, E ve dulcosit-A glikozitleri içermektedir. Yapraklarda bunlara ilaveten askorbik asit, β-karoten, krom, kobalt, magnezyum, demir, potasyum, fosfor, riboflavin, tiamin, çinko, stigmasterol, β-sitosterol, kampesterol ve çeşitli flavonoidler içeriği bulunmaktadır. Bu bitkiye ait antioksidan özelliğini ön plana çıkaran polifenolik bileşikler bulunmaktadır (Sativa ve ark., 2004; Prakash ve ark., 2011; Marcinek & Krejpcio, 2015).

2. SALEBİN KULLANIM ALANLARI

Doğal tatlandırıcı olarak kullanılan şeker otu bitkisi düşük kalorisi sayesinde diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gıda sektöründe pek çok ürün içerisine (Meşrubat, şekerleme ve dondurmalarda, şekerli sakızlar, meyveli yoğurtlar gibi) katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca diş sağlığını korumak ve diş temizliğinde macun ve gargara olarak değerlendirilmektedir. İçeriğinde bulunan antioksidan özelliği bağışıklık sistemini güçlendirme ve hastalıklara karşı vücut direncini artırmak için genellikle gıda takviyesi olarak değerlendirilmektedir (Tosun, 2013). Şeker otundan elde edilen ekstralar diyabet hastalığının yanı sıra obezite hastalarının şekere bağlı kilo almalarını önleyerek zayıflamasını kolaylaştırmada kullanılmaktadır. Şeker otunun sürekli kullanılması kan şekerini düzenleme, kolesterol seviyesini düşürme, hücrelerin canlılığını sağlama, kan damarlarının güçlendirilmesi, yaralanmalarda hızlı bir şekilde kanın pıhtılaşmasını sağlama, tansiyona bağlı kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır (Barriocanal ve ark., 2008). Genel olarak antiosidan, antidiyabetik, antihiperlipidemik, insülinotropik, glukagonostatik, antihipertansif, diüretik, antikarsinogenik, antiviral, antimikrobial, antienflamatuar, gibi çok geniş alanlarda kullanımı bulunmaktadır (Shivanna ve ark., 2013).

3. SONUÇ

Doğanın insanlara sunmuş olduğu bir takım yararlı şeyleri gün yüzüne çıkarmak veya çok az kişi tarafında bilinen bitkileri araştırmak insanlığın varoluşunun asıl gayelerinden bir tanesini oluşturmaktadır. Bu önemli bitkilerden bir tanesi olan stevia besleyici olmayan yüksek yoğunluğa sahip, kalorisiz, toksit özelliği göstermeyen, kaynama esnasında esmerleşme gibi bir durum oluşturmadığından dolayı endüstriyel açıdan da oldukça önemli bir yere sahip

dünyada geleceğin tatlandırıcısı olarak kabul görmüş önemli bitkilerden bir tanesidir. İçeriğinde bulunan en önemli bileşik olan steviosit maddesi günümüzün kötü hastalıklarından bir tanesi olan diyabete karşı en etkili olan ve normal şekerin aksine diyabet oluşumunu engelleyen, diyabetle dost önemli bir bileşik maddeyi oluşturmaktadır. Dünya genelinde sentetik ilaçların oluşturduğu tahribatı en aza indirebilecek modern tıbbın yardımcısı alternatif tıp tedavileri olarak bilinen yöntemleri destekleyen önemli bitkilerden bir tanesidir. Bir diğer husus diyabet hastaların kullanabileceği gibi sağlıklı insanların da ileride normal şekere bağlı olarak oluşabilecek bir takım sağlık sorunlarına karşı insanların doğal ürünlere olan ilgisini artırmakla beraber piyasada kullanılan katkı maddelerinin azaltılması ve bu tarz ürünlerin kullanımının yaygınlaştırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla yapılan derlemede bitkinin önemi genel özellikleri ve kullanım alanları hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır. Ayrıca ülkemizde bölgesel bazlı kısmı çalışmalar yürütülmesinden dolayı bu bitki ile ilgili daha geniş kapsamlı ve genele yayılabilecek çalışmalara kaynak olabileceği kanatındayız.

KAYNAKLAR

- Abou-Arab, A. E., Abou-Arab, A. A., & Abu-Salem, M. F. (2010). Physico-chemical assessment of natural sweeteners steviosides produced from *Stevia rebaudiana* Bertoni plant. *African Journal of Food Science*, 4(5), 269-281.
- Baydar, H. (2013). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi (Genişletilmiş 4. Baskı) Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın No: 51.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansi, S., Yılmaz, G., Kızıl, O. A. S., & Telci, İ. (2010). Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin artırılması olanakları. *TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi*, 11, 15.
- Carakostas, M. C., Curry, L. L., Boileau, A. C., & Brusick, D. J. (2008). Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), S1-S10.
- Chalapathi, M. V., Shivaraj, B., & Ramakrishana, V. R. (1997). Nutrient uptake and yield of stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) as influenced by methods of planting and fertilizer levels. *CROP RESEARCH-HISAR*, 14, 205-208.
- De Oliveira, A. J. B., Gonçalves, R. A. C., Chierrito, T. P. C., Dos Santos, M. M., de Souza, L. M., Gorin, P. A. J., ... & Iacomini, M. (2011). Structure and degree of polymerisation of fructooligosaccharides present in roots and leaves of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. *Food Chemistry*, 129(2), 305-311.
- Geuns, J. M. (2003). Stevioside. *Phytochemistry*, 64(5), 913-921.
- İnanç, A. L., & ÇINAR, İ. (2009). Alternatif doğal tatlandırıcı: Stevia. *Gıda*, 34(6), 411-420.
- Lubbe, A., & Verpoorte, R. (2011). Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial crops and products*, 34(1), 785-801.
- Kinghorn, A. (2002). The Genus *Stevia* [Medicinal and Aromatic Plants].
- Lester, T. (1999). *Stevia rebaudiana* sweet leaf. *The Australian New Crops Newsletter*, 11(1).
- Marcinek, K., & Krejpcio, Z. (2015). *Stevia rebaudiana* bertoni-chemical composition and functional properties. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 14(2), 145-152.
- Prakash Chaturvedula, V. S., Upreti, M., & Prakash, I. (2011). Diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Molecules*, 16(5), 3552-3562.

- Ramesh, K., Singh, V., & Megeji, N. W. (2006). Cultivation of stevia [*Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni]: A comprehensive review. *Advances in Agronomy*, 89, 137-177.
- Savita, S. M., Sheela, K., Sunanda, S., Shankar, A. G., & Ramakrishna, P. (2004). Stevia rebaudiana—A functional component for food industry. *Journal of Human Ecology*, 15(4), 261-264.
- Shaffert, E. E., & Chebotar, A. A. (1994). Structure, topography and ontogeny of *Stevia rebaudiana*. *Bot Zhurnal*, 79, 38-48.
- Singh, S. D., & Rao, G. P. (2005). Stevia: The herbal sugar of 21st century. *Sugar tech*, 7(1), 17-24.
- Vidyanagar, V. (2006). Preliminary studies on *Stevia rebaudiana* leaves: proximal composition, mineral analysis and phytochemical screening. *J. Med. Sci*, 6(3), 321-326.

DEPREMZEDELERDE SAĞLIKLI BESLENMENİN ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF HEALTHY NUTRITION IN EARTHQUAKE VICTIMS

Meral EKİM

Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
Bölümü

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>

Hasan EKİM

Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>

ÖZET

Doğal afetler son yirmi yılda tüm dünyada 3 milyondan fazla can almıştır. Bunlar arasında depremler en fazla sayıda cana mal olmuştur. Sel, toprak kayması, kasırga, tsunami ve deprem gibi her doğal afet insanların beslenme durumunu etkilemektedir. Nükleer saldırılar ve savaşlar, insan sebebiyle ortaya çıkabilecek kıtlığa sebep olurken, deprem, kuraklık, sel, gibi olağan dışı durumlar ise doğa kaynaklı kıtlık sorununa neden olmaktadır. Afetler, sosyal yaşamı ve ekonomik durumu olumsuz yönde etkiler. Afetleri takiben özellikle dezavantajlı kişiler olmak üzere tüm afetzedelerde enerji ve besin bileşenlerinin yetersizliği ile alakalı sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Depremlerin travmalar, ekonomik sorunlar ve gıda arzının kesintiye uğramasına neden olarak ciddi beslenme sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, zamanında beslenme müdahalelerinin olmaması, toplum üzerinde kısa vadeli ve uzun vadeli etkilerle son derece zararlı beslenme sonuçlarına yol açabilir. Küresel olarak yapılan birçok çalışma, deprem gibi doğal afetlerin çocukların büyümesini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Hatta yetersiz beslenme ve mikrobeyinlere yeterli ulaşamama durumu çocuklarda hastalıklara ve ölüme bile sebep olabilir. Deprem sonrasında beslenme imkânının olmaması ve sağ kalanlar üzerindeki psikik baskı nedeniyle bireylerin pek çoğunun iştahsızlık, aşırı yeme, eski yeme alışkanlıklarını terk etmek ve yeni alışkanlıklar oluşturmak gibi yeme bozuklukları geliştirebilecekleri bildirilmiştir. Gelecekteki felaket olaylarını önlemek için etkili müdahalelerin tasarlanmasına katkıda bulunabileceğinden, herhangi bir afetten sonra beslenme sorunlarının doğru bir şekilde anlaşılması önemlidir. Doğal afetlerden sonra besleyici gıda sağlamak, yerine getirilmesi gereken en önemli günlük işlevlerden biridir. Acil beslenme sadece açlığı gidermekle kalmamalı, aynı zamanda beslenme ihtiyaçlarını da göz önünde bulundurmalıdır. Deprem sonrası beslenmeyle ilişkili oluşabilecek hastalıkların önlenmesi için önlemlerin alınması malnütrisyon, anemi, kardiyovasküler hastalıklar ve gastrointestinal hastalıkların engellenmesinde etkili olabileceği yapılan bilimsel çalışmalarla vurgulanmıştır. Aksi takdirde mortalite ve morbiditeyle mücadele yetersiz kalacaktır. Böylece alınan önlemler sonucunda olağan yaşam koşullarına bir an önce dönülebilir.

Anahtar Kelimeler: Afet, deprem, sağlıklı beslenme, malnütrisyon.

ABSTRACT

Natural disasters have claimed more than 3 million lives all over the world in the last two decades. Among them, earthquakes claimed the greatest number of lives. Every natural disaster such as flood, landslide, hurricane, tsunami and earthquake affects the nutritional status of people. Nuclear attacks and wars cause famine that may arise due to human beings,

while extraordinary natural situations such as earthquakes, droughts, floods cause the problem of natural famine. Disasters negatively affect social life and economic situation. Following disasters, many health problems related to the inadequacy of energy and nutritional components happen in all disaster victims, especially disadvantaged people. Earthquakes can cause serious nutritional problems by causing traumas, economic problems and interruption of food supply. Therefore, the lack of timely nutritional interventions can lead to extremely harmful nutritional consequences with short-term and long-term effects on society. Many studies conducted globally have shown that natural disasters such as earthquakes negatively affect the growth of children. In fact, malnutrition and insufficient access to micronutrients can even cause diseases and death in children. It has been reported that many of the individuals may develop eating disorders such as loss of appetite, overeating, abandoning old eating habits and forming new habits due to the lack of nutrition opportunity and the psychic pressure on survivors after the earthquake. A proper understanding of nutritional issues after any disaster is essential as it can contribute to the design of effective interventions to prevent future catastrophic events. Providing nutritious food after natural disasters is one of the most important daily functions to fulfill. Emergency feeding should not only satisfy hunger, but also consider nutritional needs. It has been emphasized by scientific studies that taking measures to prevent nutritional-related diseases after an earthquake can be effective in preventing malnutrition, anemia, cardiovascular diseases and gastrointestinal diseases. Otherwise, the fight against mortality and morbidity will be insufficient. Thus, as a result of the measures taken, normal living conditions can be returned as soon as possible.

Keywords: Disaster, earthquake, healthy diet, malnutrition.

GİRİŞ

Doğal afetler son yirmi yılda tüm dünyada 3 milyondan fazla can almıştır. Bunlar arasında depremler en fazla sayıda cana mal olmuştur (Maayeshi ve Salehi-Abargouei, 2018). Sel, toprak kayması, kasırga, tsunami ve deprem gibi her doğal afet insanların beslenme durumunu etkilemektedir (Nouri vd. 2021). Nükleer saldırılar ve savaşlar, insan sebebiyle ortaya çıkabilecek kıtlığa sebep olurken, deprem, kuraklık, sel, gibi olağan dışı durumlar ise doğa kaynaklı kıtlık sorununa neden olmaktadır (Çetin Özbek 2022). Afetler, sosyal yaşamı ve ekonomik durumu olumsuz yönde etkiler. Afetleri takiben özellikle dezavantajlı kişiler olmak üzere tüm afetzedelerde enerji ve besin bileşenlerinin yetersizliği ile alakalı sağlık problemleri ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple afetzedelere gereksinmesi olan besinlerin zamanında ulaştıracak sistemin olması oldukça önemlidir (Doğru ve Ede 2020). Afete hazırlık gıdası şu şekilde tanımlanır: " *afetin meydana geldiği andan hayatın normale döndüğü zamana kadar afetzedelerin psikolojik ve fiziksel sağlığını korumak için ihtiyaç duyulan gıda* " dır denir (Sioen vd. 2017). Bozulmayan gıdalar, bir afetin hemen ardından hayatta kalanların temel ihtiyaçlarını karşılamak için acil durumlarda bir önceliktir (Maayeshi ve Salehi-Abargouei, 2018). İlk 0-72 saat içinde tedariki ve dayanıklılığı yüksek, işlem gerektirmeyen ekmek, simit, kek gibi gıdaların sunulması önemlidir (Güden ve Borlu, 2023).

Bir doğal afetin meydana gelmesi sırasında yaşamın sürdürülebilmesi için insanların su ve gıda alımlarının yeterli düzeyde olması (önce enerji, sonra protein ve suda eriyen vitaminler başta olmak üzere) hayati önem taşımaktadır (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014). Depremler, fiziksel yaralanmalar ve ekonomik sorunlar gibi doğrudan etkiler yoluyla ve zihinsel ve sağlık sorunları, su kaynağı kıtlığı, gıda arzının kesintiye uğraması, sınırlı beslenme erişimi gibi dolaylı etkiler yoluyla bebekler, hamile kadınlar, hastalar ve yaşlılardan oluşan savunmasız grupların beslenme durumunu yoğun bir şekilde etkiler. Bu nedenle, zamanında beslenme müdahalelerinin olmaması, toplum üzerinde kısa vadeli ve uzun vadeli

etkilerle son derece zararlı beslenme sonuçlarına yol açabilir (Nouri vd. 2021). Küresel olarak yapılan birçok çalışma, deprem gibi doğal afetlerin çocukların büyümesini olumsuz etkilediğini göstermiştir. 2003 Bam depreminden sonra çocuklarda kilo ve boy kaybı ve çeşitli beslenme güçlükleri gözlemlendi (Nouri vd. 2021). Hatta yetersiz beslenme ve mikrobeynere yeterli ulaşamama durumu çocuklarda hastalıklara ve ölüme bile sebep olabilir (Doğru ve Ede 2020). Uygun olmayan hijyen, sanitasyon ve su eksikliği sebebiyle çocuklarda yetersiz beslenmenin şiddeti yükselmektedir (Özcan Araç ve Ateş Duru 2021). Sanitasyon açısından, su kaynağı kesildiğinde sıhhi koşulların sürdürülmesi zor olabilir; bu nedenle, yemek hazırlayan personele ve diğer ilgili taraflara eğitim sağlayarak, gıda zehirlenmesinin oluşmasını ve norovirüs gibi enfeksiyöz gastroenteritlerin yayılmasını önleyecek önlemlerin uygulanması gereklidir (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014). Doğal afet anında insanların kan şekeri ve tansiyonunun kötüleştiği bildirilmekle birlikte acil barınaklarda yiyecek alımını kontrol edebilenlerin kan şekeriindeki bozulmayı baskılayabildiği de bildirilmiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014)..

Ayrıca çocuklara deprem sonrası sağlıklı büyümelerinin sağlanması için psikososyal yardımın yanında beslenme desteği de verilmelidir (Özcan Araç ve Ateş Duru 2021). Wenchuan depreminden etkilenen kırsal afet bölgelerindeki bebeklerin ve küçük çocukların yetersiz beslenme morbiditesini ve anemi prevalansını izlemek için 2 yıl sonra yapılan bir çalışmada, çocukların sadece %10'u doğumdan sonraki bir saat içinde emzirebildi. Yetersiz beslenme prevalansı, depremden iki yıl sonra önemli ölçüde arttı. Vücut ağırlığındaki azalma hızlıydı. Depremden sonraki üç aydan iki yıla kadar anemi prevalansı %36,5'ten %67,5'e yükselmişti ve artan anemi yüzdesi kızlarda erkeklerden daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (Dong vd. 2014).

Afetlerde unutulmaması gereken dezavantajlı gruplarda biri de engellilerdir. Besine ulaşmaları sağlıklı gruba göre daha zor ve sosyal ayrımcılığa maruz kalabilecekleri için afetlerde mücadeleleri daha düşük seviyededir (Doğru ve Ede 2020). Gelir düzeyi oldukça düşük olan Haiti'de 2010 yılında meydana gelen deprem sonrası, malnütrisyon, kolera, zehirlenme, anksiyete ve depresyon gibi pek çok sağlık sorunları olmuştur (Özcan Araç ve Ateş Duru, 2021). Su eksikliği dehidrasyon, kabızlık, kardiyovasküler hastalık ve derin ven trombozu/pulmoner emboli riskini artırdığından, aktif olarak su almak zorunludur (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014).

Japonya'da 2011 yılında oluşan 9.0 büyüklüğündeki deprem ve tsunamide, ülkenin kayıtlı diyetisyenleri elverişsiz beslenme örüntülerini ve koşullarını değiştirmek, besin hijyeni ve stok kontrolünü ihtiyacını karşılamak için toplanmış ve menü planlamadan itibaren besinin etkilenen halka ulaştırılmasına kadar ki her safhada sistematik bir koordinasyonla olağan dışı durum yönetimine katkı sağlamışlar ve afet yönetimini güçlendirmede bu konunun diyetisyenler tarafından ele alınmasının önemini üzerinde durmuşlardır (Çetin Özbek 2022). Gözlemlere göre, diyetisyenler tarafından hazırlanan menüler, acil barınaklardaki kişilerde süt ve meyve tüketiminin artmasına neden oluyor. Sonuç olarak, toplu beslenme ve beslenme uzmanı işbirlikleri, hayatta kalanlarda beslenme durumunun iyileşmesine yol açar (Maayeshi ve Salehi-Abargouei 2018).

Deprem sonrasında beslenme imkanının olmaması ve sağ kalanlar üzerindeki sinirsel baskı nedeniyle bireylerin pek çoğunun iştahsızlık, aşırı yeme, eski yeme alışkanlıklarını terk etmek ve yeni alışkanlıklar oluşturmak gibi yeme bozuklukları geliştirebilecekleri bildirilmiştir (Kayan Tapan, 2022).

Afet sonrası durumlarda erzak ve acil durum yiyecekleri karbonhidrat açısından zengindir ve hayatta kalanlara enerji sağlamaya odaklanır. Bu tür gıdalar geleneksel olarak uzun bir raf ömrüne sahiptir (bozulmaz). Bununla birlikte, besin açısından zengin ve taze ürünlerin raf

ömürleri kısadır. Bozulmayan gıdalar, acil müdahaleler için tercih edilmiş ve hayatta kalanların kısa vadeli ihtiyaçlarını karşılamıştır. Birkaç gün süren kısa vadeli müdahaleler için tasarlanmasına rağmen, dünyanın dört bir yanından deprem sonrası çalışmalar, Afetin alanı ve ölçeğine bağlı olarak, hayatta kalanların orta (günler ila haftalar) ila uzun vadeli (haftalar ila aylar) arasındaki dönemlerde acil durum gıdalarına güvenmeye devam ettiğini bildirmiştir. Örneğin, 11 Mart 2011'deki Büyük Doğu Japonya Depremi'nden sonra, protein ve vitaminleri taze sebze, et, balık ve süt ürünlerinin dağıtımı zordu. Bir ay sonra bile, hayatta kalanların diyetleri büyük ölçüde yüksek oranda karbonhidrat içeren uzun raf ömrüne sahip yiyeceklerle sınırlı olduğu saptanmıştır. Taze meyve ve sebzelerin kıtlığı, diyet lifi ve C vitamini gibi karşılık gelen besin maddelerinin eksikliklerine neden oldu. Japonya, geçici barınaklarda bulunanlar üzerinde yapılan bir araştırma, normalde taze meyve ve sebzelerde bulunan diyet lifi eksikliğini artan sayıda gastrointestinal semptomla ilişkilendirdi. Karbonhidrat açısından zengin diyetler de aynı şekilde yüksek kan şekeri seviyelerine neden oldu. Büyük Doğu Japonya Depreminden 15 hafta sonra yapılan araştırma, kardiyovasküler hastalıkların önemli ölçüde arttığını gösterdi. C vitamininin kardiyovasküler hastalıkları önlediği bilinmektedir. Bununla birlikte, daha önce sağlıklı olan insanlarda o zamanlar C vitamini eksikti (Sioen vd. 2017). Deprem sonrasında uzun zaman boyunca acil gıda tüketen bireylerde beslenmeyle alakalı çeşitli sağlık sorunlarıyla karşılaşılmıştır. Planlanan acil müdahaleler, sağ kalanlar arasında kardiyovasküler hastalıkları ve gastrointestinal semptomları engellemek ve kendi kendine yeterliliğin fazla olmadığı dönemlerde besin gereksinimlerini tamamlamaya yönelik olmalıdır (Kayan Tapan, 2022). 2011 büyük Japonya depreminde depremzedelere ulaştırılan kumanyaların değerlendirilmesinde protein, yağ ve enerji seviyelerinin fazla olduğu fakat B1 ve C vitamini seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (Doğru ve Ede 2020). Afetzedelere ilk seviyede ihtiyacı olan enerji gereksinimi 2100kcal'dir. Bunun %10-12'si proteinlerden özellikle kuru baklagiller ve tahıllardan oluşan bitkisel proteinlerden ve minimum %17'si yağlardan temin edilmesi kafi olacaktır. Mikro besinlerin yetersizliğinde büyüme-gelişme geriliği, görme kaybı, doğumsal anomaliler, azalan A vitamini rezervi nedeniyle antikor gelişiminin azalması enfeksiyonlara yatkınlık, mortalite ve morbiditede artış gibi negatif sonuçlar meydana gelmektedir. Afetzedelerin taze meyve ve sebzeye ulaşması zor olması ve besin çeşitliliklerinin azalması sebebiyle mikro besin yetersizliği saptanmıştır (Doğru ve Ede 2020, Güden ve Borlu 2023). Balık ve deniz ürünleri tüketimi azaldığında spesifik olmayan şikayetlerin sayısı da artmakta, bu da acil barınaklarda sağlanan yemeklerin iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014).

2011 yılında meydana gelen büyük Japonya depremi sonrası depremzedelerin bol tuzlu yiyerek sağlıksız beslenme alışkanlığı oluşması sebebiyle Japonya hükümeti "İyi Ye, İyi Yaşa" sloganı üretmiş ve yanlış beslenmenin giderilmesine ve sosyalleşmeye yardımcı olmuştur (Özcan Araç ve Ateş Duru 2021).

Küresel kanıtlar, emzirmenin bebekler üzerindeki koruyucu etkisinin doğal afetler ve çatışma ortamlarında özellikle önemli olduğunu doğrulamıştır. Annelerin afet sonrasında karşılaştıkları en büyük engellerden biri mahremiyetin olmaması veya emzirmeye elverişli olmayan bir ortamdır. Annenin sınırlı sıvı ve besin alımı, stres ve bitkinlik gibi diğer faktörlerde etkilidir (Hwang vd. 2021). Güvenli suya erişimin sınırlı olduğu ve gıda güvensizliğinin aileler için önemli bir sorun olduğu ortamlarda, yeni doğanlar ve bebekler için özel emzirme hayat kurtarıcı bir halk sağlığı müdahalesidir. Ayrıca, meme kanseri riskinde azalma ve 20.000 ölümü önleme potansiyeli ile emzirmenin anne sağlığı üzerindeki küresel etkisi önemlidir (Alessandro vd. 2021). Anne sütü bebeği enfeksiyonlara karşı korur. Böylece bebeklerin hayatta kalmaları ve büyüme ve gelişmelerinin devamlılığı sağlanmış olur (Doğru ve Ede 2020). Afettede gebelerde anemi temelli ölü doğum, prematür doğum ve immun yetmezlik komplikasyonları ortaya çıkmaktadır (Güden ve Borlu 2023). Ayrıca

depremedelerde, ağız sağlığı sorunları arasında 1) yutma güçlüğü, 2) çiğneme zorluğu, 3) çevresel bozulma ve 4) ağız durumunun bozulması ile karşılaştığı tespit edilmiştir (Tsuboyama-Kasaoka 2022).

Beslenme yardımı ihtiyaçları erken dönemde bebekler ve yaşlılar, orta ve uzun dönemde ise diyabet ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalığı olan hastalar ve yaşlılardı. Bu nedenle beslenme yardımının önceliğe göre uygun zamanlamada verilmesi gerekmektedir (Tsuboyama-Kasaoka vd 2021). Yaşlı bireyler sindirim sistemi bozuklukları, iştahsızlık, ve besine ulaşma zorluğu ile besinleri çiğneme ve yutmada zorluk yaşarlar. HT hastası afetzedelerde ise kalsiyum, magnezyum ve potasyum içeren gıdaların alınması tansiyon seviyelerinin korunmasında etkili olacaktır. Bu amaçla muz, portakal, kayısı, mandalina, fındık, ceviz gibi besinler HT hastalı afedzedenin menüsünde bulundurulmalıdır (Güden ve Borlu 2023).

SONUÇ

Gelecekteki felaket olaylarını önlemek için etkili müdahalelerin tasarlanmasına katkıda bulunabileceğinden, herhangi bir afetten sonra beslenme sorunlarının doğru bir şekilde anlaşılması önemlidir (Nouri vd. 2021). Doğal afetlerden sonra besleyici gıda sağlamak, yerine getirilmesi gereken en önemli günlük işlevlerden biridir (Maayesh ve Salehi-Abargouei 2018). Acil beslenme sadece açlığı gidermekle kalmamalı, aynı zamanda beslenme ihtiyaçlarını da göz önünde bulundurmalıdır. (Tsuboyama-Kasaoka ve Purba 2014). Deprem sonrası beslenmeyle ilişkili oluşabilecek hastalıkların önlenmesi için önlemlerin alınması malnütrisyon, anemi, kardiyovasküler hastalıklar ve gastrointestinal hastalıkların engellenmesinde etkili olabileceği yapılan bilimsel çalışmalarla vurgulanmıştır (Özcan Araç ve Ateş Duru, 2021). Aksi takdirde mortalite ve morbiditeyle mücadele yetersiz kalacaktır. Böylece alınan önlemler sonucunda olağan yaşam koşullarına bir an önce dönülebilir.

KAYNAKLAR

Alessandro I, Monaghan E., Moghany ALS et al. Breastfeeding knowledge of mothers in protracted crises: the Gaza Strip example. BMC Public Health (2021) 21:742
<https://doi.org/10.1186/s12889-021-10748-2>.

Çetin Özbek S. Olağan Dışı Durumlarda Beslenme Stratejileri. Türkiye Klinikleri; 2022. p.39-43.

Doğru S ve Ede G. Afet durumlarında besin ve beslenme desteğinin planlanması. Current Perspectives on Health Sciences, 2020;1(1): 25-34.

Dong, C., Ge, P., Ren, X., Zhao, X., Wang, J., Fan, H., & Yin, S. A. (2014). Growth and anaemia among infants and young children for two years after the Wenchuan earthquake. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2014; 23(3), 445–451.

Güden RA ve Borlu A. Afetlerde Toplum Beslenmesi ve Hassas gruplara Yönelik Beslenme Planı. Food Health 9(1), 61-68 (2023) • <https://doi.org/10.3153/FH23006>

Hwang CH, Iellamo A and Ververs M. Barriers and challenges of infant feeding in disasters in middle- and high-income countries. International Breastfeeding Journal (2021) 16:62
<https://doi.org/10.1186/s13006-021-00398-w>.

Kayan Tapan T. Afetlerde Toplum Beslenmesi. Türkiye Klinikleri; 2022. p.45-50.

Maayeshi N and Salehi-Abargouei A. Nutrition Support in Earthquakes: A Comprehensive Program is Needed for Iran. *Disaster Emerg Res* 2018; 1(2): 51- 54

Nouri M, Ostadtaghizadeh A, Hosseinzadeh MJ. A Systematic Review of the Nutritional Consequences of the 2012 East Azerbaijan Earthquake, Iran. *J Nutr Fast Health*. 2021; 9(3): 186-195.

Özcan Araç FÖ ve Ateş Duru Ö. Doğal afetlerde gıda ihtiyaç durumunun değerlendirilmesi ve beslenme müdahaleleri: Deprem örnekleri açısından incelenmesi. *Sağ Aka Derg*, 2021; 8(4): 337-341.

Sioen GB, Sekiyama m, Terada T, Yokohari m. Post-disaster food and nutrition from urban agriculture: a self-sufficiency analysis of nerima ward, Tokyo. *Int j environ res Public Health*. 2017;14(7):748. doi: 10.3390/ijerph14070748.

Tsuboyama-Kasaoka N and Purba M. Nutrition and earthquakes: experience and recommendations. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(4):505-13.doi: 10.6133/apjcn.2014.23.4.23.

Tsuboyama-Kasaoka N, Ueda S and Ishikawa-Takata. Food and nutrition assistance activities at emergency shelters and survivors' homes after the Great East Japan earthquake, and longitudinal changes in vulnerable groups needing special assistance. *International Journal of Disaster Risk Reduction* 66 (2021) 102598. DOI: 10.1016/j.ijdr.2021.102598

Tsuboyama-Kasaoka N. *Frontiers in Disaster Nutrition: Evidence to Action: Challenges to Emergency Health and Nutrition: Natural Disasters and Pandemics (SY(T1)13)*. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2022. 68; S11-S13 DOI:[10.3177/jnsv.68.S11](https://doi.org/10.3177/jnsv.68.S11)

AKDENİZ DİYETİNİN SAĞLIĞIMIZA YARARLARI BENEFITS OF THE MEDITERRANEAN DIET FOR OUR HEALTH

Meral EKİM

Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
Bölümü

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>

Hasan EKİM

Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>

ÖZET

Dünya yaşlı nüfusunun 2050'den önce ikiye katlanması bekleniyor. Sağlıksız alışkanlıklar ve sağlıksız yaşam tarzları genellikle yaşa bağlı hastalıklar veya bunların kötüleşmesiyle ilişkilendiriliyor. Günlük yaşam tarzı ve diyetteki değişiklik, yaşa bağlı hastalıkların başlamasını önlemeye yardımcı olabilir ve bunların evrimini etkili bir şekilde etkileyebilir. Böylece yakın zamanda hastaliksız yaşlanma sürecini tanımlamak için ortaya atılan bir kavram olan Sağlıklı Yaşlanma sürecini teşvik edebilir. Obezite, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler olaylar gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların çağdaş toplumlarda yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu dünya çapında tespit edilmiştir. Hareketsizlik, uyku yoksunluğu, sigara içme ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi birçok değiştirilebilir risk faktörü bu artışa katkıda bulunmuştur.

Çeşitli beslenme kalıpları sağlık yararları ile ilişkilendirilmiştir, ancak literatürdeki en büyük kanıt, Akdeniz bölgesindeki popülasyonların izlediği geleneksel beslenme alışkanlıklarına ve yaşam tarzına atfedilebilir. Akdeniz diyeti (AD) ekolojik olarak sürdürülebilirdir. Dolayısıyla bu maddi olmayan dünya mirası, sağlıklı beslenme ve çevreye saygılı yaşama biçimini oluşturmaktadır. Daha uzun yaşayan bir insan, hastalık olasılığını artıran risk faktörlerine daha uzun süre maruz kalır. Bu olgu sadece gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ve az gelişmiş dünya bölgelerinde de yaşanmaktadır. Gelecek nesillerin genel sağlığını şekillendirirken, AD'nin metabolik, üreme ve zihinsel sağlık üzerindeki yararlı etkilerini vurgulamak önemlidir. Sağlıklı bir beslenmenin faydalı etkileri, sağlıklı bir yaşam tarzı değişikliği bağlamında artan fiziksel aktivite ve uyku yoksunluğundan ve aşırı psikososyal stresten kaçınılmasıyla daha da artırılabilir. Sağlığı iyileştirmek ve yaşam beklentisini artırmak için çocukluktan başlayarak günlük diyet lifi için mevcut alım hedeflerine ulaşmalarına yardımcı olacak beslenme eğitimi ve stratejilerine daha fazla önem verilmeli ve çocuklar ve gençler arasında sağlıklı yaşlanma sürecini teşvik eden yararlı etkiler gösteren AD'nin daha fazla yaygınlaştırılması gerekmektedir. AD'ne özgü besinlerin tekli modifikasyonlarının, yaşlanma sırasında hücre, doku ve organ sağlığını destekleyen temel mekanizmaları modüle etmede enerji alımı, enerji harcaması ve mikrobiyom ile nasıl etkileşime girdiğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz diyeti, oksidatif stres, beslenme, Bulaşıcı olmayan hastalıklar

ABSTRACT

The world's elderly population is expected to double before 2050. Unhealthy habits and unhealthy lifestyles are often associated with age-related diseases or their worsening. Change in daily lifestyle and diet can help prevent the onset of age-related diseases and can effectively

influence their evolution. Thus, it can promote the Healthy Aging process, a concept that was recently introduced to describe the disease-free aging process. It has been determined worldwide that non-communicable diseases such as obesity, diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular events cause high rates of morbidity and mortality in contemporary societies. Many modifiable risk factors contributed to this increase, including inactivity, sleep deprivation, smoking, and unhealthy eating habits.

Various dietary patterns have been associated with health benefits, but the greatest evidence in the literature can be attributed to the traditional dietary habits and lifestyle followed by populations in the Mediterranean region. The Mediterranean diet (AD) is ecologically sustainable. Therefore, this intangible world heritage constitutes a healthy diet and a way of living that respects the environment. A person who lives longer is exposed longer to risk factors that increase the likelihood of disease. This phenomenon is experienced not only in developed countries, but also in developing and underdeveloped world regions. In shaping the overall health of future generations, it is important to highlight the beneficial effects of AD on metabolic, reproductive and mental health. The beneficial effects of a healthy diet can be further enhanced by increased physical activity and avoidance of sleep deprivation and excessive psychosocial stress in the context of a healthy lifestyle change. In order to improve health and increase life expectancy, greater emphasis should be placed on nutritional education and strategies that will help them achieve current dietary fiber intake targets, starting from childhood, and more dissemination of AD, which has beneficial effects promoting healthy aging, among children and youth. Further work is needed to understand how single modifications of AD-specific nutrients interact with energy intake, energy expenditure, and the microbiome in modulating key mechanisms that support cell, tissue, and organ health during aging.

Keywords: Mediterranean diet, oxidative stress, nutrition, Noncommunicable diseases

GİRİŞ

Dünya yaşlı nüfusunun 2050'den önce ikiye katlanması bekleniyor. Sağlıksız alışkanlıklar ve sağlıksız yaşam tarzları genellikle yaşa bağlı hastalıklar veya bunların kötüleşmesiyle ilişkilendiriliyor. Günlük yaşam tarzı ve diyetteki değişiklik, yaşa bağlı hastalıkların başlamasını önlemeye yardımcı olabilir ve bunların evrimini etkili bir şekilde etkileyebilir. Böylece yakın zamanda hastaliksız yaşlanma sürecini tanımlamak için ortaya atılan bir kavram olan Sağlıklı Yaşlanma sürecini teşvik edebilir (Mazza vd 2021). Obezite, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler olaylar gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların çağdaş toplumlarda yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu dünya çapında tespit edilmiştir. Hareketsiz aktiviteler, uyku yoksunluğu, sigara içme ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi birçok değiştirilebilir risk faktörü bu artışa katkıda bulunmuştur (Gantenbein and Kanaka-Gantenbein 2021).

Çeşitli beslenme kalıpları sağlık yararları ile ilişkilendirilmiştir, ancak literatürdeki en büyük kanıt, Akdeniz bölgesindeki popülasyonların izlediği geleneksel beslenme alışkanlıklarına ve yaşam tarzına atfedilebilir. Akdeniz diyeti ekolojik olarak sürdürülebilir. Dolayısıyla bu maddi olmayan dünya mirası, sağlıklı beslenme ve çevreye saygılı yaşama biçimini oluşturmaktadır (Dominguez vd. 2021). Daha uzun yaşayan bir insan, hastalık olasılığını artıran risk faktörlerine daha uzun süre maruz kalır. Bu olgu sadece gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ve az gelişmiş dünya bölgelerinde de yaşanıyor (Dominguez vd 2006).

Azaltılmış fiziksel aktivite ve hareketsiz yaşam tarzı, sağlıksız beslenme, aşırı yeme ve sigara, obezite, tip 2 diyabet (T2D), hipertansiyon ve lipit profili değişikliklerinin artmasının önemli

belirleyicileridir; bunların tümü, kardiyovasküler hastalık (KVH), demans ve kanserin bazı formlar için güçlü risk faktörleridir. Artık besinlerin tek tek incelenmesinden ziyade besin kombinasyonlarının sinerjistik ve/veya antagonistik etkileri olabileceğinden araştırmalar diyet kalıplarını incelemeye kaymıştır ki bunların en güzel örneği Akdeniz diyeti (AD) dir (Dominguez vd. 2021). Batı tipi diyet, yağ ve karbonhidrat içeriği bakımından zengin, lif içeriği düşük büyük öğünlerle karakterize edilirken, tatlı içecekler obezitenin ortama önemli ölçüde katkıda bulunarak visseral obezite ve insülin direnci gelişimini kolaylaştırır (Gantenbein and Kanaka-Gantenbein 2021). AD, yüksek tekli doymamış yağ oranı, yüksek baklagil tüketimi, yüksek tahıl ve ekmek tüketimi, yüksek meyve tüketimi, yüksek sebze tüketimi, az et ve et ürünleri tüketimi ve orta düzeyde süt ve süt ürünleri tüketimi, az şeker tüketimi, haftada birkaç kez balık tüketimi, daha çok yoğurt olmak üzere sınırlı süt ürünleri tüketimi, bol su tüketimi neredeyse her zaman yemek sırasında tüketilir (Trichopoulou and Lagiou 1997).

AD'ne bağlı kalmanın gözlemlenen çoklu faydalarını açıklayan mekanizmalar tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, önerilen mekanizmalardan bazıları, temel olarak AD'nin bir parçası olan gıdaların biyoaktif antioksidan bileşenlerine atfedilebilen oksidatif stres ve kronik enflamasyonun azaltılması gibi farklı patolojik durumlar ortaktır (Dominguez vd. 2021). Ayrıca, AD alan kadınlarda seks hormonu bağlayıcı globulin, IGF1, -2 ve büyüme hormonu bağlayıcı proteinin serum seviyeleri artmış, testosteron seviyesinde bir düşüş tespit edilmiştir. Bu kapsamlı diyet müdahale stratejisinin, endojen hormon metabolizmasında, sonunda meme kanseri riskinin azalmasıyla sonuçlanabilecek değişiklikleri tetiklemede başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Kaaks vd. 2003).

Beslenme faktörlerinin yaşlanma ve bulaşıcı olmayan hastalıklar üzerindeki etkisini açıklamak için önerilen diğer yollar, DNA ve histon metilasyonu, histon asetilasyonunun yanı sıra kodlayıcı olmayan RNA gibi epigenetik mekanizmalardır (Zhang ve Kutateladze 2018, Dominguez vd 2021).

AD'in faydalarını açıklamaya yardımcı olabilecek kilit mekanizma, son yıllarda besin maddelerinin, özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin mikrobiyal fermentasyonundan türetilen metabolitler aracılığıyla diyet ve sağlık arasındaki ilişkide çok önemli bir oyuncu olarak ortaya çıkan bağırsak mikrobiyotasıdır (Dominguez vd 2021). AD'ye daha az bağlılığı olan bireylerde daha yüksek idrar trimetilamin oksit seviyeleri (TMAO) ile daha çok hayvansal protein ve yağ alımıyla bağlantılı olan bir dizi mikrobiyal cins (*L-Ruminococcus*) arasında ilişkiler bulunmuştur (De Filippis vd 2016). Ayrıca, lif açısından zengin gıda tüketimi, bağırsak mikrobiyomunu değiştirir ve anti-enflamatuar kapasitelere sahip olan bağışıklık sistemi için önemli olan mikrobiyom çeşitliliğini zenginleştirir (Gantenbein and Kanaka-Gantenbein 2021). Ekstra virjin zeytin yağının faydalı etkileri ayrıca, üretimi bağırsak mikrobiyotasının aracılık ettiği fosfatidilkolin ve L-karnitin metaboliti trimetilamin N-oksit (TMAO) oluşumunun inhibisyonunda yer alan yapısal bir kolin analogu olan 3,3-dimetil-1-bütanolün (DMB) varlığıyla ilişkilendirilebilir (Calabrese vd. 2020). Beslenme faktörleri yaşlı yetişkinlerin sağlığını ve fonksiyonel durumunu önemli ölçüde etkileyebilir.

Anderson vd (2009)'ne göre diyet lifi alımı yüksek olan bireylerin koroner kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, diyabet, obezite ve bazı gastrointestinal hastalıklara yakalanma riski önemli ölçüde daha düşük görünmektedir. Artan lif alımı, kan basıncını ve serum kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve gastroözofageal reflü hastalığı, duodenal ülser, divertikülit, kabızlık ve hemoroid gibi bazı gastrointestinal rahatsızlıklara fayda sağladığı bildirilmiştir. AD'nin olası yan etkilerinde bahsetmek gerekirse antioksidan, yaşlanma karşıtı, iltihap önleyici, kanser önleyici, diyabet önleyici, kalp koruyucu ve nöroprotektif özellikler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteleri polifenol içeren resveratrol (RE)'ye atfedildi. Ancak yapılan hayvan deneylerinde ve insan klinik çalışmalarından elde edilen sonuçlar, RE'nin hastalıklara

ve bunların sekellerine karşı koruyucu etkileri konusunda tartışmalıydı. Ayrıca, RE'nin diğer ilaçlarla dolaylı olarak etkileşime girerek ilaç taşıyıcılarının ve ilaç metabolizmasında yer alan majör hücrel sistem olan CYP450 enzimlerinin aktivitesinin veya aşırı ekspresyonunun zayıflamasına yol açtığı aşikar hale gelmektedir. Bunların sebebinin kullanılan RE dozları ve RE desteğinin süresindeki farklılıklar, en azından kısmen, olası nedenler olarak öne sürülmüştür (Shaito vd. 2020). Çay, önemli antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal, antikanserojenik, antihipertansif, nöroprotektif, kolesterol düşürücü ve termojenik özelliklere sahiptir. Yeşil çay, warfarin gibi antikoagülan ilaçların etkisini antagonize edebilen önemli bir K vitamini kaynağı olarak kabul edilir (Hayat vd. 2015). Mazzanti ve ark. (2009) mevcut literatürü gözden geçirdiklerinde yeşil çay ve karaciğer hasarı arasında nedensel bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Hepatotoksisite muhtemelen hepatik oksidatif stresi indükleyebilen epigallokateşin (EGCG) veya metabolitlerinden kaynaklanmaktadır. Çay tüketiminin yararları ve riskleri ile ilgili tartışmalar hala mevcuttur, ancak çayın sağlığı geliştiren sınırsız faydaları, bildirilen az sayıda toksik etkilerinden daha üstündür (Hayat vd. 2015)

Diyet modifikasyonu ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı terapileri, şu anda metabolik risk faktörlerini azaltmak için birinci basamak müdahaleler olarak önerilmektedir. Akdeniz tarzı diyet (AD), kardiyokoruyucu yararları iyi bilinmektedir (Garcia vd 2016). Papadaki ve ark (2020) kontrollü çalışmaların incelemesinde, AD'nin, KVH ve inme insidansına ek olarak, metabolik sendrom ve bileşenleri ve çeşitli metabolik risk faktörleri dahil olmak üzere, metabolik sağlıkla ilgili çeşitli sonuçları yararlı şekilde etkilediğine dair kanıt sağladığı sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, çoğu analiz için bulunan önemli çalışmalar arası heterojenlik ve bazı sonuçlar için az sayıda çalışma nedeniyle bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. AD'nin metabolik sendrom üzerindeki etkilerine ilişkin literatürdeki meta-analiz, toplam 534.906 katılımcıyla 35 klinik çalışma, iki prospektif çalışma ve 13 kesitsel çalışmayı içermiştir ve Akdeniz diyetinin yetişkinlerde metabolik sendromu ve bileşenlerini azaltmada genel olarak yararlı bir etkisi olduğunu bulmuştur (Kastoroni vd. 2010). MD, metabolik sendrom ve toplam kan kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit, kan basıncı, kan şekeri ve bel çevresi gibi bileşenleri dahil olmak üzere çoğu risk faktöründe küçük olumlu değişikliklere neden olur. Ayrıca, AD, kardiyovasküler (CV) sağlığı ile ilgili birçok biyokimyasal parametre ile ilişkilendirilmiştir. Gözlemsel çalışmalar, AD'nin daha düşük endotel disfonksiyonu ve biyobelirteçlerin uygun plazma konsantrasyonları, daha az karotis aterosklerozu, yüksek enzimatik olmayan toplam antioksidan kapasitesi ve düşük oksitlenmiş LDL-kolesterol konsantrasyonları, daha düşük insülin direnci ve kardiyoprotektif lipid profillerinin, glukoz metabolizmasının ve enflamasyon ve pıhtılaşma düzeylerinin seçici ölçümleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Rosato vd 2017). AD, Birçok kalp hastalığını önlemek veya ilerlemesini kontrol altına almak için uzun ömür üzerinde yararlı etkiler sağlayabilen ve kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını iyileştirebilen ana diyet modellerinden biri olarak kabul edilir (Mentella vd 2019).

Akdeniz diyetinin vasküler hastalık üzerindeki koruyucu etkisi makuldür. Besinler açısından, AD doymuş yağ asitleri açısından düşük, tekli doymamış yağ asitleri, özellikle oleik asit açısından zengin (esas olarak zeytinyağından), karmaşık karbonhidratlar açısından yüksek (tahıllar ve baklagillerden) ve lif açısından yüksek (sebzelerden, meyvelerden), tahıllar ve baklagillerden oluşur. Ayrıca, sebzelerin, taze meyvelerin, tahılların ve zeytinyağının yüksek içeriği folat, flavonoidler, polifenoller, C ve E vitaminleri ve potasyum ve magnezyum gibi çeşitli minerallerin yüksek tüketimini ifade eder. Bu besinlerin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri vardır (Mozaffarian vd. 2016). AD diyabet ve metabolik ilişkili durumlar riskini azaltarak kardiyometabolik risk üzerinde olumlu etkiye sahip olabilir (Martini 2019).

İlk olarak, Castro-Barquero vd (2018) AD çerçevesinde polifenol alımı (örneğin, sızma zeytinyağı, fındık ve baklagillerden) ve obezite arasındaki ilişkiye dair kanıtları gözden geçirdi. Bulgular, bazı spesifik polifenollerin alımının vücut ağırlığındaki değişikliklerle ilişkilendirilmesine rağmen, insanlarda toplam polifenollerin veya bazı polifenol alt sınıflarının adipozite üzerindeki etkilerine dair hala bir kanıt yoktur.

Akdeniz diyetinin belirli kanserleri önlemede potansiyel bir rolü olduğuna dair kanıtlar da vardır. Hücrelerin oksidatif ve enflamatuar süreçlerini azaltma ve DNA hasarlarını, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmalarını, anjiyogenez, iltihaplanmaları ve metastazları önlemedeki koruyucu etkileri göz önüne alındığında, Akdeniz diyeti kanser vakalarıyla savaşmak için güçlü ve yönetilebilir bir yöntem olarak kabul edilir. Lif bakımından zengin ürünlerin (örn. tam tahıllar) yüksek oranda alımı ve orta düzeyde süt ve süt ürünleri alımı, farklı kanser türlerinin (örn. akciğer kanseri, mide kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, yemek borusu kanseri ve ağız kanseri) görülme sıklığını azaltabilir. Tersine, hayvansal katı yağlar açısından zengin olan ve genellikle yüksek sıcaklıklarda pişirilen et ve hayvansal ürünler, özellikle kolorektal kanser, mide kanseri ve prostat kanseri olmak üzere kanser insidansını artırabilir. (Mentella vd 2019).

Ayrıca, Akdeniz diyeti uygulayan kadınların IGFBP-1, IGFBP-2 ve SHBG gibi birkaç bağlayıcı proteinin plazma konsantrasyonunda önemli bir artış vardı ve bu da insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), testosteron ve estradiol'in biyolojik aktivitesinde bir azalmaya neden oldu. İnsülin, östrojenler, androjenler ve IGF-1, hücreler için güçlü mitojenlerdir ve meme, kolon, prostat, pankreas ve endometrial kanser dahil olmak üzere birçok yaygın tümörün gelişimini ve büyümesini uyarır (Tosti vd. 2018).

Ayrıca Mazza vd (2021) AD ve kas kütlelerinin azalmasının önlenmesi, AD ve mineral kemik yoğunluğunun azalmasının önlenmesi, AD ve cinsel kapasitenin korunması, bilişsel gerilemenin önlenmesi, bağışıklık sisteminin düzensizliğinin önlenmesi, son olarak AD ve enflamasyonun azaltılmasına kanıt sunarak sağlıklı yaşlanmanın destekleyicisi olarak AD'ni önermektedir.

Son olarak, Del Bo' ve meslektaşları (2019) DNA onarım gen ifade ve telomer uzunluğunun bir modülasyonunu bildiren insan müdahale çalışmalarını sistematik olarak gözden geçirdiği çalışmada, Akdeniz diyetinin DNA hasarı belirteçleri üzerindeki etkisini değerlendiren, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin seviyelerinde bir azalma ve AD modelinin DNA hasarı duyarlılığına karşı korumadaki yararlı etkilerini destekler görünmektedir.

Bununla birlikte, biriken kanıtlar, Akdeniz diyet modelinin neden olduğu en önemli beş adaptasyonu: (a) lipit düşürücü etki, (b) oksidatif strese, iltihaplanmaya ve trombosit agregasyonuna karşı koruma, (c) kanser patogenezinde yer alan hormonların ve büyüme faktörlerinin modifikasyonu, (d) spesifik amino asit kısıtlaması ile besin algılama yollarının inhibisyonu ve (e) metabolik sağlığı etkileyen bağırsak mikrobiyota aracılı metabolit üretimi şeklinde tanımlamıştır (Tosti vd. 2018).

SONUÇ

AD'nin faydalı etkileri, iyi dengelenmiş sağlıklı bir yaşam tarzı bağlamında artan fiziksel aktivite ile daha da geliştirilebilir. Bu nedenle, gelecek nesillerin genel sağlığını şekillendirirken, AD'nin metabolik, üreme ve zihinsel sağlık üzerindeki yararlı etkilerini vurgulamak önemlidir. Sağlıklı bir beslenmenin faydalı etkileri, sağlıklı bir yaşam tarzı değişikliği bağlamında artan fiziksel aktivite ve uyku yoksunluğundan ve aşırı psikososyal stresten kaçınılmasıyla daha da artırılabilir (Gantenbein ve Kanaka-Gantenbein 2021). Sağlığı iyileştirmek ve yaşam beklentisini artırmak için çocukluktan başlayarak günlük diyet

lifî için mevcut alım hedeflerine ulaşmalarına yardımcı olacak beslenme eğitimi ve stratejilerine daha fazla önem verilmeli ve çocuklar arasında sağlıklı yaşlanma sürecini teşvik eden yararlı etkiler gösteren AD'nin daha fazla yaygınlaştırılması gerekmektedir. AD'ne özgü besinlerin tekli modifikasyonlarının, yaşlanma sırasında hücre, doku ve organ sağlığını destekleyen temel mekanizmaları modüle etmede enerji alımı, enerji harcaması ve mikrobiyom ile nasıl etkileşime girdiğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Tosti vd. 2018).

KAYNAKLAR

1. Anderson J.W., Baird P., Davis R.H., Jr., Ferreri S., Knudtson M., Koraym A., Waters V., Williams C.L. Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* 2009;67:188–205. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x.
2. Calabrese C.M., Valentini A., Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Front. Nutr.* 2020;7:612773. doi: 10.3389/fnut.2020.612773.
3. Castro-Barquero S., Lamuela-Raventós R., Doménech M., Estruch R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients* 2018, 10, 1523; doi:10.3390/nu10101523
4. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Stora A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferrocino I., Lazzi C., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65:1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957
5. Del Bo' C., Marino M., Martini D., Tucci M., Ciappellano S., Riso P., Porrini M. Overview of Human Intervention Studies Evaluating the Impact of the Mediterranean Diet on Markers of DNA Damage. *Nutrients*. 2019; 11 :391. doi: 10.3390/nu11020391.
6. Dominguez L.J., Galioto A., Ferlisi A., Pineo A., Putignano E., Belvedere M., Costanza G., Barbagallo M. Ageing, lifestyle modifications, and cardiovascular disease in developing countries. *J. Nutr. Health Aging*. 2006;10:143–149.
7. Dominguez L J , Di Bella G, Veronese N, and Barbagallo M. mpact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients*. 2021;13(6): 2028. doi: 10.3390/nu13062028.
8. Gantenbein KV and Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients* 2021, 13, 1951. <https://doi.org/10.3390/nu13061951>
9. Garcia M., Bihuniak J.D., Shook J., Kenny A., Kerstetter J., Huedo-Medina T.B. The effect of the traditional Mediterranean-style diet on metabolic risk factors: A meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8:168. doi: 10.3390/nu8030168.
10. Hayat K., İkbâl H., Malik U., Bilal U., Mushtaq S. Tea and Its Consumption: Benefits and Risks Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 55:939–954 (2015) doi: 10.1080/10408398.2012.678949.
11. Kaaks R., Bellati C., Venturelli E., Rinaldi S., Secreto G., Biessy C., Pala V., Sieri S., Berrino F. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: The Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57:1079–1088. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601647.

12. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:1299–1313. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073.
13. Martini D. Health Benefits of Mediterranean Diet Nutrients. 2019 Aug; 11(8): 1802. doi: 10.3390/nu11081802.
14. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R et al. Mediterranean Diet In Healthy Aging. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(9):1076-1083 . <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-021-1675-6>
15. Mazzanti, G., MennitiIppolito, F., Moro, P., Cassetti, F., Raschetti, R., Santuccio, C. and Mastrangelo, S. (2009). Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65:331–341.
16. Mozaffarian D (2016) Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 133(2):187–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
17. Mentella MC ,Scaldeferri F, Ricc C et al. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2019 Sep; 11(9): 2059. doi: 10.3390/nu11092059
18. Papadaki A, Nolen-Doerr and Mandzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients.* 2020 Nov; 12(11): 3342. doi: 10.3390/nu12113342.
19. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, et al. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition* (2019) 58:173–191 <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0>.
20. Shaito A., Posadino AM, Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D., Al-Mohannadi A., Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 :2084. doi: 10.3390/ijms21062084.
21. Trichopoulou A., Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: An expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr. Rev.* 1997;55:383–389. doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x.
22. Tosti V, Bertozzi B and Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *Journals of Gerontology: Biological Sciences* cite as: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, Vol. 73, No. 3, 318–326 doi:10.1093/gerona/glx227.
23. Zhang Y., Kutateladze T.G. Diet and the epigenome. *Nat. Commun.* 2018;9:3375. doi: 10.1038/s41467-018-05778-1.