

BOOK OF FULL TEXT



EGE 4. ULUSLARARASI UYGULAMALI BİLİMLER KONGRESİ



AEGEAN SUMMIT

4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS

ISBN : 978-625-7341-90-5





ÆGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
FEBRUARY 12- 13, 2022
MUĞLA

Edited By

DR. GÜLTEKİN GÜRÇAY

All rights of this book belong to UBAK Publishing house.

Without permission can't be duplicate or copied.

Authors of chapters are responsible both ethically and juridically.

UBAK Publications – 2022 ©

Issued: 26.02.2022

ISBN: 978-625-7341-88-2

CONGRESS ID

AEGEAN SUMMIT 4TH INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS

DATE – PLACE

FEBRUARY 12 - 13, 2022

MUGLA

ORGANIZATION

UBAK International Sciences Academy

CONGRESS ORGANIZING BOARD

Organizing Committee Member: Prof. Dr. Hülya Çiçek Kanbur

Head of Organizing Board: Dr Gültekin Gürçay

Organizing Committee Member: Dr. Amaneh Manafidizaji

Organizing Committee Member: Dr. Mehdi Meskini Heydarlou

Organizing Committee Member: Dr. Nadire Kantarcıoğlu

Organizing Committee Member: Dr. Leman Kuzu

Organizing Committee Member: Editor of the USE Journal

Organizing Committee Member: Editor of the EuroAsia Journal

Organizing Committee Member: Editor of UBAK Publishing house.

EVALUATION PROCESS

All applications have undergone a double-blind peer review process.

PARTICIPATING COUNTRIES

Turkey – India – Azerbaijan – Nigeria – China – Canada- Germany- Philippine –
Indonesia - Georgia

PRESENTATION

Oral presentation

LANGUAGES

Turkish, English, Russian, Persian, Arabic

Scientific & Review Committee

Dr. Gulmira ABDİRASULOVA
Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Prof. Dr. Yunir ABDRAHIMOV
Ufa State Petroleum Technological University

Dr. Maha Hamdan ALANAZI
Riyad Kral Abdülaziz Teknoloji Enstitüsü

Dr. Dzhakipbek Altaevich ALTAYEV
Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Doç. Dr. Hülya BALKAYA
Atatürk Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN
Mardin Artuklu Üniversitesi

Dr. Amina Salihi BAYERO
Yusuf Maitama Sule Üniversitesi

Dr. Karligash BAYTANASOVA
Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Dr. Baurcan BOTAKARAEV
Hoca Ahmet Yesevi Üniversitesi

Dr. Ahmad Sharif FAKHEER
Ürdün Devlet Üniversitesi

Doç. Dr. Abbas GHAFARI
Tebriz Üniversitesi

Prof.Dr. Ariz Avaz GOZALOV
Moskova Devlet Üniversitesi

Doç. Dr. Ebru GÖZÜKARA
İstanbul Arel Üniversitesi

Prof. Dr. Gulzar İBRAGİMOVA
Bakü Avrasya Üniversitesi

Dr. Gültekin GÜRÇAY

Doç. Dr. Dilorom HAMROEVA
Özbekistan Bilimler Akademisi

Dr. Mehdi Meskini Heydarlou

Dr. Bazarhan İMANGALİYEVA
K.Zhubanov Aktobe Devlet Bölge Üniversitesi

Dr. Keles Nurmaşılı JAYLIBAY
Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Mamatkuli Jurayev
Özbekistan Bilim Akademisi

Dr. Kalemkas KALIBAEVA
Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Bouaraour Kamel
Ghardaia Üniversitesi

Prof. Dr. Ergün KOCA
Girne Amerikan Üniversitesi

Prof Dr. Bülent KURTIŞOĞLU
Ardahan Üniversitesi

Dr. Leman KUZU
İstanbul Kültür Üniversitesi

Sonali MALHOTRA
Delhi Balbahtri Academy

Dr. Alia R. MASALİMOVA
Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Prof. Muntazir MEHDI
Pakistan Language Academy

Dr. Amanbay MOLDİBAEV
Taraz Devlet Pedagoji Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ÖZTÜRK
Çukurova Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ
Munzur Üniversitesi

Dr. Aysulu B. SARSEKENOVA
Orleu Milli Kalkınma Enstitüsü

Dr. Gulşat ŞUGAYEVA
Dosmukhamedov Atyrau Devlet Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz KINDAP TEPE
Cumhuriyet Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN
Atatürk Üniversitesi

Dr. K.A. TLEUBERGENOVA
Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Cholpon TOKTOSUNOVA
Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Yıldırım İsmail TOSUN
Şırnak Üniversitesi

Dr. Botagul TURGUNBAEVA
Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Dinarakhan TURSUNALİEVA
Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Ali Korkut ULUDAĞ
Atatürk Üniversitesi

Doç. Dr. Fahriye Oben ÜRÜ
İstanbul Arel Üniversitesi

Prof. Dr. Akbar VALADBİGİ
Urumiye Üniversitesi

Doç. Dr. C. VIJAI
St.Peter's Institute

Dr. Yang ZİTONG
Wuhan Üniversitesi

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla

Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322



AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla

CONGRESS PROGRAM
Online (with Video Conference) Presentation

Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322



AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY

- To be able to make a meeting online, login via <https://zoom.us/join> site, enter ID instead of “Meeting ID
- or Personal Link Name” and solidify the session.
- The Zoom application is free and no need to create an account.
- The Zoom application can be used without registration.
- The application works on tablets, phones and PCs.
- Speakers must be connected to the session **10 minutes before** the presentation time.
- All congress participants can connect live and listen to all sessions.
- During the session, your camera should be turned on **at least %70** of session period
- Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

TECHNICAL INFORMATION

- Make sure your computer has a microphone and is working.
- You should be able to use screen sharing feature in Zoom.
- Attendance certificates will be sent to you as pdf at the end of the congress.
- Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.
- Before you login to Zoom please indicate your name surname and hall number,

exp. H-..., S- ... NAME SURNAME

1st International Group Exhibition
"ADVENTURE OF ART FROM TRADITIONAL TO CONTEMPORARY"
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

1st International Group Exhibition
"ADVENTURE OF ART FROM TRADITIONAL TO CONTEMPORARY"
February 12-13, 2022
Mugla

12. 02. 2022 10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904 Passcode: 121322

Exhibition Hall	MODERATOR: ABDULSEMET AYDIN
ABDULSEMET AYDIN	HİCRET
BARIŞ HASIRCI	THE PHANTOM ZONE
BARIŞ HASIRCI	SISSY-PUSS
DENİZ HASIRCI	SURRENDER TO WONDER
DENİZ HASIRCI	DINGIN
ENGİN UĞUR	OKYANUSTA FAAL BİR YANARDAĞ
ENGİN UĞUR	RÜZGAR SANTRALİ
ESRA ENES	TAŞINMAZ DEĞERLER
GÖKÇE COŞKUN	MANİFESTO
GÜLTEN GÜLTEPE	RAKS EDENLER
HAMİDE SOYSAL DEMİRCİ	İZ-3

KHRRAM MANAFİDİZAJI	KANSER
LEYLA KAYA DURMAZ	POLES APART
MASOOME ASHRAFI	MANIA
MASOOME ASHRAFI	ROAM
TUĞBA SEFEROĞLU	KUMAŞLARIN DANSI



AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 1 SESSION: 1	MODERATOR: DOÇ.DR. SELEN IŞIK MADEN	
DOÇ.DR. SELEN IŞIK MADEN	Effects Of Universities On Regional Development In The Context Of Smart Specialization: The Case Of Süleyman Demirel University	
DİLEK YARALI	Öğretmen Adaylarının Öğrenmeye Yönelik Epistemolojik İnançları Üzerine Bir Araştırma	
MUAD BABATTAH ASSOC. PROF. VİLDAN ATEŞ	Technical Obstacles Of Implementing E-Learning In Yemeni Schools	
Y.L. ÖĞRENCİSİ, YAKUP YILMAZ DR. ÖĞR. ÜYESİ, VOLKAN KUKUL	Ortaokul Öğrencilerinin Bilgi İşlemsel Düşünme Öz Yeterliklerinin İncelenmesi	
Y L. ÖĞRENCİSİ KÜBRA ASAL AKAY DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET ŞATA	Okullardaki Nitelikli Personel Eksikliği İle Yöneticilerin İş Yükü Stresi Arasındaki İlişkide Okullarda Yaşanan Şiddet Sıklığının Aracılık Rolü	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, SİNEM BEZİRCİLIOĞLU	Tertiary Education Learners' Challenges In Prep Classes	
İLYAS KARA PROF. DR. CEMİL ÖZTÜRK DOÇ. DR. AHMET KATILMIŞ	Fransa Ahlak Ve Vatandaşlık Eğitimi Dersi Öğretim Programının Genel Yapı Yönünden İncelenmesi	
YASİN TİMUR DR. ÖĞR. ÜYESİ SÜLEYMAN BALCI	Üniversite Öğrencilerinin Kariyer Engelleri Ve Psikolojik Dayanıklılık Düzeyleri	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 2 SESSION: 1	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ ABDİ GÜNGÖR	
PROF. DR. AHMET AKIN PSİKOLOJİK DANIŞMAN CEYDA GÜVEN	Eşler Arası İlgı Ölçeği (EAIÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
PROF. DR. AHMET AKIN PSİKOLOJİK DANIŞMAN CEYDA GÜVEN	Aile İçi Kabul Ölçeği (AİKÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
AYŞE KARATAŞ HATİCE EPLİ	Yetişkinlikte Algılanan Ebeveyn Kabul-Red Algısı ile Romantik İlişkilerde Sosyal İlgı Düzeyi Arasındaki İlişkinin Çeşitli Değişkenlere Göre İncelenmesi	
PROF. DR. AHMET AKIN PERİHAN KARA	Eşler Arası Tahammül Ölçeği (EATÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
DR. ÖĞR. ÜYESİ ABDİ GÜNGÖR	Psikolojik Danışman Değerlendirme Envanteri: Türkçe'ye Uyarlama, Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
DR. ÖĞR. ÜYESİ ABDİ GÜNGÖR	Suçluluk Ve Utanç Duygusu İle Sürekli Anksiyete Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Duygu Düzlenme Güçlüğü Ve Benlik Saygısının Aracı Rolü	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 3 SESSION: 1	MODERATOR: ÖĞR. GÖR. DR. EDA TUTAK	
ÖĞR. GÖR. DR. EDA TUTAK	Lojistik Hukukunun Uluslararası Hukuk Disiplini İçindeki Rolünün İncelenmesi	
AV. AYHAN YILMAZ	Hukukunda Tele Çalışma	
AV. AYHAN YILMAZ	İşçi Ücretlerinin Korunması Kapsamında; Bordroda Gösterilen Ücretle Fıili Olarak Verilen Ücretin Farklı Olmasından Kaynaklanan Sorunların Değerlendirilmesi	
RES. ASSIST. MUSTAFA ESER CİNBAŞ	Protecting the Business Name Within the Provisions of Unfair Competition	
RES. ASSIST. MUSTAFA ESER CİNBAŞ	The Procedures Of Executive Proceeding Based On The Unjust Enrichment In An Outdated Bill Of Exchange	
RES. ASSIST MUHARREM EMRE ULUSOY	The Concept Of “Decent Work” In Labor Law	
RES. ASSIST MUHARREM EMRE ULUSOY	The Limit Of The Questions Posed To The Prospective Worker During The Establishment Of The Labor Contract	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		10: 00 – 12:00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 4 SESSION: 1	MODERATOR:	DR. KAMİL ÇELİK	
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÇİSEL EKİZ GÖKMEN	Türkiye’de Kadın İstihdamı Ve Cinsiyet Eşitsizlikleri		
AHYA HUDATIL ATQIYA IFTA FIRDAUSA NUZULA	The Implementation Of <i>Maqashid Sharia</i> In Business: A Conceptual View		
YL. ÖĞRENCİSİ, AYSHEN SHİRİNOVA	Kırk Camlar Teorisi Üzerine Bir Değerlendirme		
ARŞ. GÖR. GAMZE SEVİMLİ ÖRGÜN DR. ÖĞR. ÜYESİ AYSEL ÖZTÜRKÇÜ AKÇAY	Kurumsal Sosyal Sorumluluk Ve 2030 Sürdürülebilir Kalkınma Amaçlarının Uygulanması: Bist Kurumsal Yönetim Endeksi Örneği		
ÖĞR.GÖR.DR. ALİ AYKUT PEKER	Muhasebe Öğrencilerinin Kariyer Tercihlerini Etkileyen Faktörler: Önlisans Öğrencileri Üzerine Bir Çalışma		
GÜLBAHAR ÇETİN DOÇ. MEHMET ŞAHİN GÖK	Yeşil Tedarik Zinciri Yönetiminde Yerel Yönetimlerin Etki Analizi		
DR. KAMİL ÇELİK	Otomobil Firmalarının Instagram Paylaşımlarının İncelenmesi		
SHAKAR YUSİFLİ	Kadınların İşgücüne Katılımı Ve İstihdam Düzeyini Etkileyen Faktörler		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		10: 00 – 12:00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 5 SESSION: 1		MODERATOR: DOÇ. DR. HABİP MURUZ	
DOÇ. DR. GÜLCAN TARLA PROF. DR. ŞENER TARLA PROF. DR. MURAT KÜTÜK	Kapari Sineği, <i>Kapariomyia Savastani</i> (Martelli) (Diptera: Tephritidae)'nin Türkiy'deki İlk Kayıt		
DOÇ. DR. GÜLCAN TARLA PROF. DR. ŞENER TARLA	Kışlamış Olan Lahana Böceği, <i>Eurydema Ornatum</i> (L.) (Heteroptera: Pentatomidae)'Un Tachinidler Tarafından Parazitlenme Oranları		
YUDUM YELTEKİN DOÇ. DR. AYKUT YILMAZ	<i>Trigonella</i> L. (Fabaceae) Cinsine Ait Türlerde, <i>GABOX1</i> ve <i>RBCL</i> Gen Bölgelerinin Kullanılarak Filogenetik İlişkilerin Değerlendirilmesi		
DYT. NEŞE ÇAĞDAŞ DR. ÖĞR. ÜYESİ SEDA OĞUR	Arı Ürünlerinin Apiterapide Kullanımını Sağlayan Özellikleri		
DYT. NEŞE ÇAĞDAŞ DR. ÖĞR. ÜYESİ SEDA OĞUR	Bitlis Ve Ağrı'dan Elde Edilen Propolis Ve Polenlerin Antikandidal Aktivitesi		
PROF. DR. HATİCE ÖZAKTAN ZİRAAT YÜKSEK MÜHENDİSİ, AZMİ ÖZGÜR YAY	Domateste Kök Bakterilerinin Bakteriyel Benek Hastalığı Etmeni <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i> Ve Kuraklık Stresine Karşı Etkisinin Araştırılması		
HATİCE ÖZAKTAN PINAR GÜNEYİ MUSTAFA AKBABA	Bakteriyel Endofitlerin <i>Leptinotarsa decemlineata</i> (Coleoptera: Chrysomelidae) (Patates Böceği)'ya Ve Patates Bitkisinin Gelişimine Etkilerinin Araştırılması		
DR. ÖĞR. ÜYESİ MÜKREMİN ÖLMEZ PROF. DR. TARKAN ŞAHİN	Bıldırcın Rasyonlarına Bütirik Asit İlavesinin Büyüme Performansı Üzerine Etkisi		
DOÇ. DR. HABİP MURUZ	At Beslemede Nutrasötikler		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		14: 00 – 16:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 1 SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR., ÜYESİ HACER HANDAN DEMİR	
PHD(C), MUHAMMET SAİT ÇAKIR PHD(C), HAYDAR ANIL KÜÇÜKGÖDE	Faiz Koridoru Dönemi Ve Devamında Enflasyon, Döviz Kuru Oynaklığı Ve Hazine Borçlanma Maliyetleri	
DİLA TUTPINAR DR. ÖĞR., ÜYESİ HACER HANDAN DEMİR	Covid-19'un Taşımacılığa Etkisi	
İLKNUR ARSLAN DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞEGÜL BAYKUL	Tüketim Olgusuna Yönelik Literatür İncelemesi Ve Tüketimde İrrasyonellik	
DR. ÖĞR. ÜYESİ İBRAHİM ALKARA	Helal Sertifikalı Ürünlere Yönelik Tüketici Davranışları Üzerine Bir Araştırma	
DR. ÖĞR. ÜYESİ RIFAT KARAKUŞ	TCMB Para Politikası Kurulu Kararlarının Bist Banka Endeksi Üzerindeki Etkisi: Bir Olay Çalışması	
ÖĞR. GÖR. MEHMET SERHAT PANCAROĞLU	Covid-19 Kısıtlamalarının Bist Turizme Etkisi	
ÖĞR. GÖR. MEHMET SERHAT PANCAROĞLU	Çok Kriterli Karar Verme Yaklaşımıyla Dört Büyüklerin Finansal Performans Sıralamaları	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		14: 00 – 16:00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 2	SESSION: 2	MODERATOR: ASSOC. PROF. ESRA PAKİN-ALBAYRAKOĞLU	
ASSOC. PROF. ESRA PAKİN-ALBAYRAKOĞLU		Human Security In NATO's South	
DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET BAŞCILLAR		Pandemi Döneminde Kadına Yönelik Şiddet	
UZM. HEM. DAMLA DUMAN DR. ÖĞR. ÜYESİ NAZAN TURAN		Ergenlerde Sosyal Medya Bağımlılığı İle Bireysel Ve Sosyal Sorunların İncelenmesi	
DR. ÖĞRENCİSİ, GAMZE TOY		Beyin Göçü Üzerine: Türkiye-Almanya Örneği	
ORKHAN MAHMUDOV		Toplumsal Cinsiyet Ve İstihdamda Beyaz Yakalı Kadınların Karşılaştığı Sorunlar	
ARŞ. GÖR. ÇEKDAR AYTİMUR ARŞ. GÖR. ÖMER KÖSE		Neden Yanlış Hatırlıyoruz? Duygu Durum Ve Bellek Yanılgısı Çalışmalarının İncelenmesi	
FATMA AKTAŞGİL DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ YİĞİT KUTLUCA		Pandemiyle Başa Çıkma Ve Hijyen Eğitiminin 60-72 Aylık Çocukların Covid 19 Algıları Üzerindeki Etkisinin Metaforlar Aracılığıyla İncelenmesi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		14: 00 – 16:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 3 SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ, MURAT İNAN	
PROF. RAIHAN A. YUSOPH	Ahmad Domocao Alonto: Champion Of The Muslims In The Philippines	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, MURAT İNAN	Siyasal Temsilin İki Yüzü: Betimsel Temsil ve Konu Temsili	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, MURAT İNAN	Batılı Demokrasilerde Sol-Sağ İdeolojik Konumlanması Üzerindeki Hükümet- Seçmen Uyumu Üzerine Bir Araştırma Notu	
ARŞ. GÖR., ALPASLAN ÇELİKDEMİR	Kitleyi İnşa Eden Siyasal Duygu Biçimleri: Merhamet & Sızı	
ARŞ. GÖR., ALPASLAN ÇELİKDEMİR	Yeni Siyasal & Kamusal Zemin: İnternet Ve Sosyal Medya	
DR. AYMAN KARA	Jean Bodin'ın Siyasal İktidar Düşüncesinde Egemenlik Kavramı	
DR. AYMAN KARA	Farabi Ve İbn Bacce'nin Siyasal Düşüncelerinin Nevabit Kavramı Üzerinden Karşılaştırılması	
DR. ÖĞR. ÜYESİ HAVA YAŞBAY KOBAL	Çevik Liderliğin Örgütsel Çeviklikteki Rolünün Değerlendirilmesi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		14: 00 – 16:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 4 SESSION: 2	MODERATOR: ASSOC. PROF. MUHARREM YEŞİLIRMAK	
ASSOC. PROF. MUHARREM YEŞİLIRMAK	Estimating The Housing Production Function In A Local Public Education Model	
DR. YASEMİN BAŞARIR	Kredi Kartı Harcamaları, Tasarruf Eğilimi Ve Tüketici Güven Endeksi Arasındaki İlişki	
DR. YASEMİN BAŞARIR	Sürdürülebilirlik Ve Çevre Okur Yazarlığı	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, YEŞİM KUBAR YÜK. LİS. ÖĞR. MERYEM KIL	Orta Gelir Tuzağı: Kırılgan Sekizli Ülkeleri Üzerine Ekonometrik Bir Araştırma	
ARŞ. GÖR. DR. YÜCEL ERGÜN	18. Yüzyılda İngiltere’de Vergi Türlerinin Değerlendirilmesi	
DR. MURAT KÜRKCÜ	Türk Dünyası Ülkelerinde Beşeri Kalkınma: Türkiye, Kazakistan, Azerbaycan, Türkmenistan, Kırgızistan Ve Özbekistan	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, ÖZLEM KARADAĞ ALBAYRAK	Entropi Temelli Çok Kriterli Karar Verme Analizi Teknikleri İle Ulaştırma Ve Depolama Firmalarının Finansal Performanslarının Değerlendirilmesi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

12. 02. 2022		14: 00 – 16:00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 5	SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA TOSUN	
DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA TOSUN		EKG Sinyallerinden Derin Öğrenme İle Aritmi Tespiti	
ASSIST. PROF., DİDEM ŞEN KARAMAN MSC., AYŞENUR PAMUKÇU		Evaluating <i>In Vitro</i> Biofilm Eradicating Ability Of LL-37 Templated Synthetic Antimicrobial Peptide	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, MEHMET GÜMÜŞ YL ÖĞRENCİSİ, ŞEMSİ NUR KAYA		Structure Elucidation Of Newly Synthesized Heterocyclic Compounds By Detailed NMR Study	
SAMET KATRE BİNNUR GÖREN KIRAL GİZEM ACAR YAVUZ DİLEK ATILLA		Üç Boyutlu Yazıcı ile Farklı Geometri ve Malzemelerden Üretilmiş Numunelerin Üç Nokta Eğme Deneyi	
CANSU YILDIZ HANDE MERDOL CEYDA HEMEN		Sentezlenen Nanogümüş İle Dezenfektan Ürünlerinin Geliştirilmesi Poster presentation	
CANSU YILDIZ YOLDAŞ SEKİ ELİF KIZILKAN MEHMET SARIKANAT LUTFİYE ALTAY		Development Of Halogen-Free Flame Retardant Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) Based Composite Materials	
DR. ÖĞRENCİSİ, İLKYAZ AYDIN PROF. DR., KADRİYE ERTEKİN		Polimere Gömülü Kırmızı Fosforun Nano Boyuttaki Cr:TiO ₂ İle Manipülasyonu	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 1 SESSION: 1	MODERATOR: ÖĞR. GÖR. DR. PARVİN GHORBANZADEH DİZAJI	
ARŞ. GÖR. EZGİ ŞEN	İllüstrasyon Alanında Yeni Bir Güç: İnsan Ve Yapay Zekâ	
ÖĞR. GÖR. SELMA LUBABE ERDOĞAN	Türkiye’de Yetiştirilen Bazı Tropikal Meyvelerin Tanıtılması Ve Gastronomide Kullanım Olanaklarının Araştırılması	
ÖĞR. GÖR. DR. PARVİN GHORBANZADEH DİZAJI	Mccurry’nin “Afghan Girl”, “Afgan Kızı” Portre Fotoğrafında İmgesel Gerçeklik	
DR. AHMET ÇELİK	Antalya Müzesi’nden Roma Dönemi Konik Kadranlı Bir Güneş Saati	
NESİBE TUBA BOYNIKAR	Post Modern Çağda Sosyal Medya: Fenomen Olma Çabası Ve Mahremiyet Yitimi	
Dr. AHMET CEVDET AŞKIN	Türkiye’de Gazete Satışlarına Covid-19 Etkisi: Bir Durum Analizi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 2 SESSION: 1	MODERATOR: PROF. DR.ERGÜN KOCA	
ÖĞR. GÖR. HABİBE KULLE GÜN	Nurettin Topçu Ve Benedicdus De Spinoza'da Özgürlük (Aksiyon Mu Conatus Mu ?)	
DR. HÜSEYİN ADEM TÜLÜCE	Taşkoprülüzâde'nin Nefsü'l-Emr Görüşü İle Popper'ın Üçüncü Dünya Görüşünün Karşılaştırılması	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, SERAP SARIBAŞ	Kadın Bedeni Üzerindeki Politikalar: <i>Vurun Kabpeye Ve Kızıl Damga</i> Eserlerinin Beden Sosyolojisi Üzerinden Karşılatırmalı Olarak Değerlendirilmesi	
PROF. DR. ERGÜN KOCA	Dede Korkut İkayeleri'ndeki Yansımaların Fono-Morfolojik Özellikleri Üzerine	
Y L. ÖĞRENCİ, ESRA KARACABEY	Günlük Yaşantımızda Estetik Bir İz Olan Tasavvuf Anlayışı İle Hareket Etmek	
YL. ÖĞRENCİSİ, BÜŞRA ÖNGÜ	Tasavvuf Ve Toplumsal Gerçeklik Alanları: Kök Ve Dallar	
YL. ÖĞRENCİSİ, NESİBE ASLAN	Plotinusçu Sudûr Teorisinin Fârâbî İle İhvân-I Safâ'ya Yansımalarının Mukayesesi	
ARŞ. GÖR. DR. HACER SAĞLAM	Metafizik Bir Olgu Olarak "Ateş" ve Klasik Türk Edebiyatı Âşık Tiplerinin Âteşin Durumları	
DR. ÖĞR. ÜYESİ HACİ ATAŞ	Nasr B. Haccac'ın Hz. Ömer Tarafından Sürgün Edilmesi	
DR. ÖĞ. ÜYESİ CÜNEYT MARAL	S-V-R (ثور) Kelime Kökü Ve Türevlerinin Artsüremli Analizi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 3	SESSION: 1	MODERATOR: DR. LEMAN KUZU
PROF. DR. AHMET AKIN VİLDAN AKINCI	Eşler Arası Onaylanma Beklentisi Ölçeği (EAOBÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
PROF. DR. MUSTAFA KOÇ ENNEAGRAM UZMANI ÖZGÜ GÜLER YL. ÖĞRENCİSİ KADER CANSU ABAY	Türk Enneagram Kişilik Ölçeği (TEKÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
YL. ÖĞRENCİSİ, AYŞEGÜL ERCİYES	İletişim Kuram Ve Uygulamaları: Jakobson Modeli	
YL. ÖĞRENCİSİ, ÖMER FARUK KARATAŞ YL. ÖĞRENCİSİ, KÜBRA ALTIN DOÇ.DR., GONCA KARAYAĞIZ MUSLU DR. ÖĞR. ÜYESİ, GÜLAY MANAV ARAŞ.GÖR., RECEP KARA	Küresel İklim Değişikliğinin Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri	
PROF. DR. AHMET AKIN PSİKOLOG ÖZLEM KURT	Evlilikte Eğitim Düzeyi Farklılığına Yönelik Tutum Ölçeği (EEDFYTÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması	
NİMET SAĞIR HİZMETÇİ	21. Yüzyıl Çocukluğuna Bir Bakış; Çocukluk Ve Medikalleşme	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 4 SESSION: 1	MODERATOR: PROF. DR. KADİR ÖZKÖSE	
DR. FATMA ÇALIK ORHUN	Tasfiye Taleplerine Göre Keşan'a Yerleştirilen Mübadiller	
DOKTORANT, ISMAT ABBAS	Roma İmparatorluğu'nda III. Yüzyılda Ekonomik Ve Sosyal Durum	
PROF. DR. KADİR ÖZKÖSE	Sosyal, Kültürel Ve Siyasal Dokusuyla Tunus'un Tarihî Serüveni	
YÜK. LİS. ÖĞ. ÖMER FARUK YAZICI DOÇ. DR. TURGUT İLERİ	II. Dünya Savaşı Sonrası Dönemde Eğitim Konusundaki Haberlerin Sivas'ta Yayınlanan Ülke Gazetesine Yansımaları (1945-1950)	
DOÇ. DR. TURGUT İLERİ	TBMM'nin IX. Yasama Döneminde Amasya Milletvekili Kemal Eren'in Parlamento Faaliyetleri Ve Meclis Çalışmalarına Katkısı (1950-1954)	
DR. SAVAŞ YILMAZ	Osmanlı Devleti'nin Klasik Çağında Ulemanın Padişahlar Üzerindeki Etkisi	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL:5 SESSION: 1	MODERATOR: PROF.DR. SACİDE PEHLİVAN	
ASSISTANT PROFESSOR, K.R.PADMA READER K.R.DON	Role Of Repurposed Drug Allium Sativum With Contribution Of Artificial Intelligence In Development Of Potential Antiviral Agent With Abundant Pharmacological Actions	
MUSTAFA BALEVİ	Dolichoarteriopathies (Kinking, Looping, Tortuosity) Of The Vertebral And Basiler Arteries: A Study By Magnetic Resonance Angiography	
MUSTAFA BALEVİ	Transovale Trigeminal Cisternography In The Percutaneous Treatments For Trigeminal Neuralgia	
DOÇ.DR. MEHMET ATİLLA UYSAL DOÇ.DR. HALİT ÇINARKA DOÇ.DR. AYŞE FEYDA NURSAL M.SC. BİO. YASEMİN OYACI PROF.DR. SACİDE PEHLİVAN	Global Hipometilasyon Ve APC2, DRD2 VE NR3C1 Hipermetilasyonunun Türk Popülasyonunda Sigara İçme Riskine Etkisi	
M .SC. BİO. YASEMİN OYACI PROF.DR. SACİDE PEHLİVAN PROF. DR. MUHAMMET BEKTAŞ	Sentetik Biyoloji Ve Biyosensörler	
DR. ESRA DUĞRAL	Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda (OUAS) Hasta Ötiroid Sendromu Varlığının Araştırılması	
KADİR YEŞİLBAĞ GİZEM AYTOĞU YAPINCAK GÖNCÜ BERFİN KADİROĞLU ÖZER ATEŞ NURAN AY	Düşük Doz Bor-Nitrür Nanopartikülünün Betacoronavirus Üzerine Etkisi	
DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET HAKAN ÜNLÜ	Van İli İçme Sularında Protozoon Parazit Varlıklarının Araştırılması	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla

Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322



13. 02. 2022		10: 00 – 12:00
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322
HALL: 6 SESSION: 1	MODERATOR:	DOÇ. DR., TÜLİN SELVİ ÜNLÜ
DR, SELÇUK DOĞRU ASSOC. PROF, FERİT. ÇAKIR PROF. DR, BÜLENT AKBAŞ	Vulnerability of Glass Panels in Unitized Curtain Wall Systems	
RESEARCH ASSISTANT, ALİ İKBAL TUTAR ASSOC. PROF. DR. FERİT ÇAKIR	Investigation Of Structural Performances Of Historical Erzurum Houses Using Finite Element Method	
SERENAY İNCEOĞLU DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGE GÜNDEM	Distopya Üzerinden Bilim Kurgu Filmlerinde Sinemasal Mekân	
ASST. PROF. MEHMET SEHA TATLIER	A Numerical Investigation Of The Bird Strike On A Jet Engine	
DR. ÖĞR. ÜYESİ KADRI KURT	Damping of the Alfvén Wave in the E Region of the Ionosphere for Elazığ Geographic Coordinates	
ÖMER ASLAN	Using Machine Learning Techniques to Detect Attacks in Computer Networks	
DOÇ. DR., TÜLİN SELVİ ÜNLÜ	Kente Noktasal Müdahale: Mersin Hastane Caddesi Ve Mersin İş Merkezi (Gökdelen) Binası	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 1 SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ. İBRAHİM YILMAZ		
DR. ÖĞR. ÜYESİ. İBRAHİM YILMAZ	Sosyal Medyada Bilgilendirme Aracı Olarak Kullanılan İnfografiklerin Grafik Tasarım Açısından Analizi		
DR. ÖĞRENCİSİ, İPEK ERGEN	Jean-Michel Basquiat Ve Keith Haring Yapıtlarının Graffiti, Sokak Sanatı Ve Yüksek Sanat Arasında Bir Köprü Olarak Değerlendirilmesi		
GÖZDE CAN	Mavi Renk Bağlamında Picasso'nun Mavi Dönemi		
DR. SEVİLAY GÜLER	Squid Game Dizisini Richard Sennett Üzerinden Okumak		
ARŞ. GÖR. DR., RABİA ZAMUR TUNCER	Dijital Platformların Hatırlatıcı Gücü: Sosyal Paylaşım Ağı Instagram Üzerine Bir İnceleme		
DR. ÖĞR. ÜYESİ ATILLA EMRE KESKİN	Tiyatroya Karşı Olan Ortaçağ Kilisesinden Kilise Sayesinde Gelişen Tiyatroya Bir Dönemin Panoraması		
DR. ÖĞR. ÜYESİ, YILMAZ AĞCA DR. ÖĞR. ÜYESİ, CEMİL GÜNDÜZ	Helal Temalı Otellerin Sahip Olduğu Özelliklerin Web Madenciliği Yöntemiyle Tespit Edilmesi: Türkiye Örneği		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 2 SESSION: 2	MODERATOR: PROF. DR. QANİRA PİRQULİYEVA		
ÖGR. GÖR. DR. GÜNGÖR ÇABUK	İnsan Ticaretiyle Mücadele Eden Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcilerinin Bilgi Düzeyleri		
PROF. DR. QANİRA PİRQULİYEVA PROF. DR. VEFA GULİYEVA	Modern Zamanlarda Sosyal Bilimler Ve Beşeri Bilimler İçin Gereksinimler Ve Bunların Uygulanması		
SALIHA SENA ÇİZMECİ	Z kuşağına Aile İçi Yemek Kültürünü Kazandırmanın Önemi		
FATMA ALTUNEL DR. ÖGR. ÜYESİ ALİ YİĞİT KUTLUCA	60-72 Ay Çocukların Ve Annelerinin Beslenme Kararları Ve Algılarının Karşılaştırılması		
PROF. DR. AHMET AKIN EMİNE ŞENLİ	Romantik İlişkilerde İletişim Hataları Ölçeği (RİİHÖ): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması		
MUSTAFA UTKU SARI DOÇ. DR. FATMA İLKER KERKEZ	Fiziksel Aktivite Takibinde Kullanılan Cihazların Ve Mobil Uygulamaların Mesafe Ölçümü Bakımından İncelenmesi		
MERYEM KÖRHASAN PROF. DR. VAHAP TECİM DOÇ. DR. ADNAN SEMENDERÖĞLU	Küresel İklim Değişikliğinin Etkilerini Arttırıcı Coğrafi Özellikler: Küçük Menderes Havzası Örneğinde		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 3 SESSION: 2		MODERATOR: ZAHİD ALİYEV	
DR. FATMANUR ALTUN	Sosyal Medyada Annelik Temsilleri: Gösteri Olarak Annelik		
PDR YL. ÖĞRENCİSİ PINAR TOPÇU DR. ÖĞR. ÜYESİ SEHER MERVE ERUS	Yetişkinlik Döneminde Affetmenin Demografik Değişkenlere Göre İncelenmesi		
PDR YL. ÖĞRENCİSİ SENANUR EBİL DR. ÖĞR. ÜYESİ SEHER MERVE ERUS	60-72 Aylık Çocukların Olumlu Sosyal Davranışlarının Demografik Değişkenlere Göre İncelenmesi		
ZAHİD ALİYEV	Sosyolojide Gençlerin Karar Verme Sorunları		
PROF. DR. AHMET AKIN PSİKOLOJİ DANIŞMAN MİRAY PEKER	Evlilikte Eşlerin Özel Alana Müdahalesine Yönelik Tutum Ölçeği (Eeöamytö): Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması		
YL. ÖĞRENCİSİ, YUSUF İSLAM DOĞRUÖZ DOÇ. DR. MUSTAFA YÜKSEL ERDOĞDU	Ergenlerde Akran İlişkileri Ve Öz Duyarlılığın Psikolojik Sağlamlığı Yordama Düzeyi		
ARŞ. GÖR., CEREN ALKAN	HPV'nin Feminizasyonunun HPV Pozitif Kadınlar Üzerindeki Etkileri		
PROF. DR. AHMET AKIN REYYAN AĞIRTIŞ	Ailede Kültürel Farklılıklara Yönelik Tutum Ölçeği (AKFYTÖ):Geçerlik Ve Güvenirlik Çalışması		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 4 SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ, AYŞE TOKAÇ KAN		
PROF. TİNATİN MSHVİDOBADZE		Artificial Intelligence In Education: Glance Around The World	
YL. ÖĞRENCİSİ ÖMRÜM OTYAKMAZ DOÇ. DR. BARIŞ KAYA PROF. DR. CEMİL CAHİT YEŞİLBURSA		Ortaokul Öğrencilerinin Sosyal Bilgiler Derslerinde Uzaktan Eğitime Yönelik Görüşleri	
YL. ÖĞRENCİSİ PINAR DEMİR ŞAHİN		Mevsimlik Tarım İşçilerinde Yoksulluk Ve Eğitim	
DR. HABİP TAŞ		Okullarda Düşünme Becerileri Atölyelerinin Kurulmasının Önemi	
DR. HABİP TAŞ		Özlü Sözler Kullanarak Matematik Derslerinde Öğrencileri Düşünmeye Teşvik Etmek	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, AYŞE TOKAÇ KAN		What To Teach In An Educational Ethics Course In Teacher Education Programs in Turkey: Teachers' Suggestions	
DR. ÖĞR. ÜYESİ, AYŞE TOKAÇ KAN		How Teachers Respond To Stealing Incidents In Their Classes: 8 Stories From Turkey	
ASST. PROF. DR. BURAK ÖZDEMİR		A Citation Analysis Of Islamic Work Ethic Research	

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 5 SESSION: 2	MODERATOR: PROF. DR. ÇETİN BEKTAŞ		
DR. ÖĞR. ÜYESİ ARMAĞAN ÖRKİ F. ZEHRA ŞENER	Balkanlar'da Yumuşak Güç: Türk Hava Yolları Ve Türk Silahlı Kuvvetleri'nin Yumuşak Güç Aracı Olarak Kullanımı		
DR. ÖĞR. ÜYESİ, MERVE GERÇEK	The Last 25 Years Of Work-Life Balance: A Bibliometric Analysis		
PROF. DR. ÇETİN BEKTAŞ	Otel İşletmelerinde Yenilik Ve Yaratıcılık Stratejileri		
DR. SERDAR ÇAKAN	İnovasyon Yönetimi İle Kurumsal İtibar İlişkisi Üzerine Bir Araştırma		
PROF.DR. MEHMET PEKKAYA YL. ÖĞRENCİSİ EMEL KIYICIOĞLU PHD, NUH KELEŞ	Otel Kuruluş Yeri Seçiminde Dikkate Alınan Kriterlerin Önem Derecelerinin Belirlenmesi: TR81 Örneği		
Dr. KERİM KESKİN Dr. TUĞBA ZEYDANLI	Tunnel Effect vs. Loss Aversion: Evidence From The Workplace		
DR. YASEMİN ÇABUK PROF. DR. S. AHMET MENTEŞ	Türkiye'de İş ve Yaşam Kalitesi: Literatür Derlemesi		
DR. ÖĞRENCİSİ, MUSTAFA YILMAZ	Siyaset Bilimi Ve Kamu Yönetimi Bölümü Mezunlarının Meslek Edinme Durumları Üzerine Nitel Bir İnceleme		

AEGEAN SUMMIT
4th INTERNATIONAL SOCIAL SCIENCES CONGRESS
4th INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS
February 12-13, 2022
Mugla



Meeting ID: 823 0512 1904
Passcode: 121322

13. 02. 2022		14: 00 – 16: 00	
Meeting ID: 823 0512 1904		Passcode: 121322	
HALL: 6	SESSION: 2	MODERATOR: DR. ÖĞR. ÜYESİ BİLGE ÖZCAN	
GIDA MÜHENDİSİ, SONGÜL ATABAY DR. ÖĞR. ÜYESİ, YAĞMUR ERİM KÖSE		The Health Benefits Of Boza: Traditional Fermented Turkish Beverage	
DR. ARZU BULUT		Doğal Afetler ve Ruh Sağlığı İlişkisi: Literatür Derlemesi	
PROMISE GOODNESS ADELEYE SOLOMON TOSIN OKESHINA ADEREMI TIMOTHY ADELEYE OLUDARE O. OSIBOYE KAYODE MICHAEL OLUWADARE GIDEON OLUWASEUN OLAYIOYE		Environmental & Public Health Consequences of Open Defecation (OD) in Nigeria: Analytical Evaluations Of Setbacks On SDG-6 & GDP	
PROMISE GOODNESS ADELEYE ADEREMI TIMOTHY ADELEYE SOLOMON TOSIN OKESHINA KAYODE MICHAEL OLUWADARE GIDEON OLUWASEUN OLAYIOYE OLADEJI DANIEL OLADELE		Evaluation of Digital Innovation Approach & Its Contribution to Economic Growth During COVID-19 Pandemic	

UZM.DR. CEMİLE SEVGİ POLAT	Tetik Parmak Hastalarında Ortez Kullanımının El Becerisine, Kavrama Gücüne Ve Fonksiyonelliğine Etkisi
DR. ÖĞR. ÜYESİ FÜSUN ERTEN DOKTORANT BEŞİR ER PROF. DR. KAZİM ŞAHİN	Yüksek Yağlı Diyet İle Beslenen Sıçanlarda Magnezyum, Çinko Ve Selenyum Kombinasyonunun Büyüme Ve Transkripsiyon Faktörleri Üzerine Etkisi
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BİLGE ÖZCAN	Polifarmasi Ve Yaşlılarda Uygunsuz İlaç Kullanımı
ADA SU KARADAĞ FURKAN AYAZ	Non-canonical Photodynamic Therapy and Its Possible Applications



CONTENT

CONGRESS ID	
SCIENTIFIC & REVIEW COMMITTEE	
PROGRAM	
CONTENT	
FULL TEXTS OF PRESENTED PAPERS IN THE CONGRESS	
YUDUM YELTEKİN & AYKUT YILMAZ	
<i>TRIGONELLA</i> L. (FABACEAE) CİNSİNE AİT TÜRLERDE, <i>GA3OX1</i> VE <i>RBCL</i> GEN BÖLGELERİNİN KULLANILARAK FİLOGENETİK İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	1
Habip MURUZ	
AT BESLEMEDE NUTRASÖTİKLER	14
DİDEM ŞEN KARAMAN & AYŞENUR PAMUKÇU	
EVALUATING IN VITRO BIOFILM ERADICATING ABILITY OF LL-37 TEMPLATED SYNTHETIC ANTIMICROBIAL PEPTIDE	28
Samet Katre & Binnur Gören Kıral & Gizem Acar Yavuz & Dilek Atilla	
ÜÇ BOYUTLU YAZICI İLE FARKLI GEOMETRİ VE MALZEMELERDEN ÜRETİLMİŞ NUMUNELERİN ÜÇ NOKTA EĞME DENEYİ	38
YASEMİN OYACI & Sacide Pehlivan & MUHAMMET BEKTAŞ	
SENTETİK BİYOLOJİ VE BİYOSENSÖRLER	48
Mehmet Atilla Uysal & Halit Çınarka & Ayşe Feyda Nursal & Yasemin Oyacı & Sacide Pehlivan	
GLOBAL HİPOMETİLASYON VE APC2, DRD2 VE NR3C1 HİPERMETİLASYONUNUN TÜRK POPÜLASYONUNDA SİGARA İÇME RİSKİNE ETKİSİ	62
ESRA DUĞRAL	
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA (OUAS) HASTA ÖTİROİD SENDROMU VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI	73
SELÇUK DOĞRU & FERİT ÇAKIR & BÜLENT AKBAŞ	
VULNERABILITY OF GLASS PANELS IN UNITIZED CURTAIN WALL SYSTEMS	81
ALİ İKBAL TUTAR & FERİT ÇAKIR	
INVESTIGATION OF STRUCTURAL PERFORMANCES OF HISTORICAL ERZURUM HOUSES USING FINITE ELEMENT METHOD	91
Mehmet Seha TATLIER	
A NUMERICAL INVESTIGATION OF THE BIRD STRIKE ON A JET ENGINE	106
Ömer Aslan	
USING MACHINE LEARNING TECHNIQUES TO DETECT ATTACKS IN COMPUTER NETWORKS	112

Promise Goodness Adeleye & Aderemi Timothy Adeleye & Kayode Michael Oluwadare Solomon Tosin Okeshina & Gideon Oluwaseun Olayioye & Oludare O. Osiboye	120
EVALUATION OF DIGITAL INNOVATION APPROACH & ITS CONTRIBUTION TO ECONOMIC GROWTH DURING COVID-19 PANDEMIC	
Promise Goodness Adeleye & Kayode Michael Oluwadare & Aderemi Timothy Adeleye Oludare O. Osiboye & Gideon Oluwaseun Olayioye & Solomon Tosin Okeshina	127
ENVIRONMENTAL & PUBLIC HEALTH CONSEQUENCES OF OPEN DEFECATION (OD) IN NIGERIA: ANALYTICAL EVALUATIONS OF SETBACKS ON SDG-6 & GDP	
Bilge ÖZCAN	140
POLİFARMASİ VE YAŞLILARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI	



TRIGONELLA L. (FABACEAE) CİNSİNE AİT TÜRLERDE, GA3OX1 VE RBCL GEN BÖLGELERİNİN KULLANILARAK FİLOGENETİK İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YUDUM YELTEKİN¹, AYKUT YILMAZ²

¹ Uşak Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
ORCID: ID/0000-0003-3891-8717

² Uşak Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
ORCID: ID/0000-0002-0327-8388

ÖZET

Fabaceae familyasına ait *Trigonella* cinsi, Trifolieae grubu, Trigonellinae alt grubunda yer almaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 135 türü tanımlanan bu cinsin, ülkemizde farklı bölgelerde lokalize olmuş, 13 seksiyona ait 50 taksonu bulunmaktadır. Genellikle Türkiye'deki *Trigonella* türleri tek yıllıktır ve kültüre edilen türleri tıp ve gıda alanında büyük bir öneme sahiptir. *Trigonella* cinsine ait bilgilerin yetersiz olması ve yapılan çalışmalarda morfolojik karakterlerin tek başına kullanılması gibi sebeplerle, cinse ait seksiyon ve alt seksiyon sınıflandırmalarında hatalar bulunmaktadır. Son yıllarda DNA barkodlama yöntemi, taksonomik açıdan sorunlu olan türlerin tanımlanmasında sıklıkla tercih edilmektedir. Bu çalışmada *Trigonella* cinsi içerisinde var olan taksonomik problemlerin giderilmesine katkı sağlamak ve filogenetik ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla kloroplast genoma ait *rbcl* gen bölgesi ve nükleer genoma ait *GA3ox1* bölgesi, Maximum Parsimony (MP) yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Özellikle *Trigonella* cinsi gibi yetersiz tanı karakterlerinden dolayı taksonomik olarak sorunlu bitki guruplarında, filogenetik ilişkilerin değerlendirilmesinde en iyi sonucu verecek ve yüksek varyasyon gösteren barkodlama bölgelerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple, MP dendrogramları ile cinse ait var olan taksonomik problemlerin giderilmesine katkı sağlamanın yanısıra, kullanılan iki bölgenin *Trigonella* cinsine ait taksonlar için ayırım yeteneklerinin ortaya çıkarılması da amaçlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan her iki barkodlama bölgesinin sekans bilgileri açısından, cinse ait taksonları gruplandırma yeteneklerinin ve taksonların seksiyonel ayırımı için yeterli bilgiye sahip olduğu, ayrıca filogenetik ilişkileri ortaya çıkarmak için değerli olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan özellikle nükleer genoma ait *GA3ox1* gen bölgesinin sekans bilgilerinin, 19 *Trigonella* taksonu için yüksek varyasyon (125 nükleotit) göstermesi sebebiyle daha sonra yapılacak olan çalışmalarda kullanılması tavsiye edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Trigonella*, Barkodlama, *GA3ox1*, *rbcl*

1. GİRİŞ

Dünya genelinde 727 cins ve 19327 tür ile temsil Fabaceae ailesinin bir üyesi olan *Trigonella* L. cinsi, Trifolieae grubunda bulunan 6 cinsten (*Trigonella* L., *Medicago* Inc., *Trifolium* L., *Melilotus* L., *Paroetus* Buch.-Ham and *Ononis* L.) birisidir ve dünya genelinde yaklaşık 135 tür ile temsil edilmektedir (Lewis, 2005; Çeter vd., 2012; Pınar vd., 2014; Akan vd., 2020). Genellikle kurak bölgelerde yayılış gösteren *Trigonella* cinsine ait; Avrupa'da 23, Eski Sovyet ülkeleri'nde 35, İran'da 25, Irak'ta 18, Kuzey Amerika'da 3 ve Avustralya'da 2 tür kaydedilmiştir (Davis, 1970; Zohary, 1987;

Pinar vd., 2014; Akan vd., 2020). Türkiye’de ise farklı fitocoğrafik bölgelerde lokalize olmuş, 10 seksiyona ait 34 takson bulunmaktadır (Akan vd., 2020). Ülkemizde yetişen *Trigonella* türleri tek yıllıktır ve genellikle kumarin benzeri bir koku verir. (Dangi vd., 2004; Akan vd., 2020).

Small (1987) *Trigonella* cinsinin taksonomisini ortaya çıkarmak adına 62 *Trigonella* türü ile sayısal taksonomik çalışmalar sonucunda cinsi 12 seksiyona; *Falcatulae*, *Pectinatae*, *Erosae*, *Callicerates*, *Uncinatae*, *Samaroideae*, , *Verae*, *Spinosa*, *Capitatae*, ve *Foenum-graecum* ayırmıştır. Türkiye Florasında cins revize edilerek 13 seksiyona; *Isthmocarpae*, *Uncinatae*, *Lunatae*, *Falcatulae*, *Capitatae*, , *Cylindrica*, *Samaroideae*, *Pectinatae*, *Verae*, *Cylindrica*, *Bucerates*, *Reflexae*, *Biebersteiniana* ve *Foenum-graecum* ayrılmıştır (Davis, 1970; Akan vd., 2005; Pinar vd., 2014) Son yıllarda filogenetik ve sistematik çalışmalarda moleküler belirteçlerin artmasına rağmen, *Trigonella* cinsine ait seksiyonel ayrımlar hala morfolojik karakterler temeline dayanmaktadır. Bu sebeple cinsin taksonomisinde, seksiyon ve alt seksiyon sınıflandırmasında hatalar bulunmaktadır (Dangi vd., 2016).

DNA barkodlama çalışmaları yakın türler arasındaki filogenetik ilişkilerin ortaya çıkarılması ve tür tayinlerinde çeşitliliğin belirlenmesi adına popülerliğini koruyan bir tekniktir. Türe ait bireylerin DNA dizisi temelinde, farklı DNA bölgelerinin kullanılmasına dayanan DNA barkodlama tekniği, akrabalık ilişkilerin belirlenmesi, tür tayini, tür çeşitliliğinin belirlenmesi ve türlere ait var olan taksonomik problemlerin giderilmesine katkı sağlamaktadır. Bu teknikle, türe ait DNA sekans bilgilerinin elde edilmesi ve türü ayırt etme gücü yüksek olan DNA bölgelerinin belirlenmesi gerekmektedir. Gerçekleştirilen DNA barkodlama çalışmalarında istenilen amaçları sağlamak adına, türlere ait çekirdek DNA ve plastid DNA bölgeleri sıklıkla tercih edilmektedir. Fakat plastid DNA bölgeleri, çekirdek DNA bölgelerine göre daha az bilgi içermektedir. Çekirdek DNA bölgeleri ise tek lokus kullanımından dolayı dezavantajlı bölgelerdir. (Yılmaz, 2019).

Son yıllarda DNA barkodlama çalışmaları taksonomik problemleri bulunan türlerin, var olan problemlerinin giderilmesi ve farklı bitki guruplarında akrabalık ilişkilerinin belirlenmesinde tercih edilmektedir (İnal ve Karaca, 2019). Bu nedenle bu çalışmada *Trigonella* cinsine ait seksiyonel ayrımların daha belirgin bir şekilde yapılması amacı ile, cinsine ait örnekler material olarak tercih edilmiş, belirlenen türlerin kloroplast genoma ait *rbcL* gen bölgeleri ve nükleer genoma ait *GA3ox1* gen bölgeleri DNA barkodlama yöntemi ile filogenetik ilişkilerinin değerlendirilerek moleküler anlamda cinsin taksonomisine katkı sağlamak amacı ile kullanılmıştır.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma kapsamında, farklı bitki guruplarında denenmiş ve iyi sonuç veren *rbcL* bölgesi ile birlikte *GA3ox1* gen bölgeleri tercih edilmiş, *Trigonella* cinsine ait taksonlar için bu bölgelerin DNA sekans analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada *rbcL* gen bölgesi için 13 *Trigonella* taksonunun sekans bilgileri (Haris Saslis-Lagoudakis, vd., 2012; Ivanova, vd., 2016; Abdullah, 2017; Kuzmina, vd., 2017; Lu, vd., 2019; Veldman, vd., 2020; Hoof van Huysduynen, vd., 2020) ve *GA3ox1* gen bölgesi için 19 *Trigonella* taksonunun sekans bilgileri (Steele, vd.,

2010;Chen, vd., 2021), National Centre of Biotechnology Information (NCBI)'dan sağlanmış ve analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada *Trigonella* cinsine ait türlerde kullanılan her iki DNA bölgesi için, sekans analizleri yapılan türler ve seçilen bölgelere ait varyasyonları gösteren sekanslar Çizelge 1 ve Çizelge 5'de gösterilmektedir. Daha sonra MEGA X (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) programı kullanılarak çalışılan türlerin DNA sekans bilgileri hizalandırılmıştır. Belirlenen *Trigonella* taksonları için, *rbcL* ve *GA3ox1* gen bölgelerine ait pürin ve pirimidinler için transisyon/transversiyon oranları, bir bazın diğer bir baza değişim durumları ve oranları, her bir sekans bölgesi için nükleotit frekansları tespit edilmiştir. Son adımda ise her bölge için çalışılan türlerin filogenetik ilişkileri, Maximum Parsimony (MP) dendrogramları oluşturularak incelenmiştir (Görsel 1, Görsel 2).

3. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada kloroplast genoma ait *rbcL* gen bölgesi ve nükleer genoma ait *GA3ox1* gen bölgeleri için *Trigonella* cinsine ait türlerin filogenetik olarak ilişkileri ortaya çıkarılmış ve her iki barkodlama bölgesi için *Trigonella* türlerinin filogenetik ilişkilerin ortaya çıkarılması bakımından ayırım yetenekleri karşılaştırılmıştır.

3.1. *RbcL* Gen Bölgesi İçin Analiz Sonuçları

Seçilen *rbcL* gen bölgesinden daha verimli sonuçlar elde etmek amacıyla, sekans bilgisinden hatalı-eksik ve boşluk içeren datalar MEGAX programının complete deletion özelliği kullanılarak silinmiş, daha sonra hizalandırılmıştır. Çalışılan *rbcL* gen bölgesi 1424 nükleotidlik hizalandırılmış DNA uzunluğuna sahiptir ve bu bölgeye ait çalışılan türlerin varyasyon gösteren bölge sayısı 27'dir (Çizelge 1). *RbcL* gen bölgesine ait Parsim Info sekanslarında MEGAX programı kullanılarak incelenmiş, 4 olarak tespit edilmiştir. Çalışılan bu gen bölgesi için tüm türlerdeki bir bazın diğer baza olan değişim olasılıkları hesaplanarak, transversiyonel baz değişimleri italik, transisyonel baz değişimleri koyu renk ile çizelge haline getirilmiştir (Çizelge 2). Oluşturulan çizelgede transisyonel baz değişimleri, transversiyonel baz değişimlerinden daha sık görülmekle birlikte, özellikle timin ve sitozin bazı arasındaki değişimlerin var olan toplam baz değişimlerinin %70'den fazlasını meydana getirdiği görülmektedir (Çizelge 2). Pürin ve pirimidin bazları için *rbcL* gen bölgesine ait transisyon/transversiyon oranları incelendiğinde pürin bazları arasındaki transisyon/transversiyon oranları 0.118, pirimidin bazları arasındaki transisyon/transversiyon oranları ise 9.501'dir. Genel transisyonel değişimlerin transversiyonel değişimlere oranı ise 2.357'tir (Çizelge 3). *RbcL* gen bölgesine ait olan nükleotid frekansları incelendiğinde ise bölgeye ait olan sekansların büyük çoğunluğunun adenin ve timin bazlarından oluştuğu görülmektedir (Çizelge 4). *RbcL* gen bölgesi kullanılarak, 13 *Trigonella* taksonunun filogenetik ilişkilerinin analizini yapmak amacıyla Maximum Parsimony (MP) dendrogramı, MEGAX programı kullanılarak oluşturulmuştur (Görsel 1). Hazırlanan dendrogram incelendiğinde 13 *Trigonella* taksonunun sekans bilgileri doğrultusunda ana hatlarıyla 4 gruba ayrıldığı, bu ayırımın cinsi seksiyonel bazda daha önce çalışılmış ve ortaya çıkarılmış seksiyonel grupları destekleyici yönde sonuçlar verdiği görülmüştür. *RbcL* gen bölgesine ait sekans bilgileriyle yapılan çalışmanın analiz sonuçları incelendiğinde, 1424 nükleotidlik hizalandırılmış DNA sekans bilgisinin, 27 bölgede 13 *Trigonella* taksonu içi varyasyon göstermesi, bu bölgenin CBOL tarafından önerilen bir gen bölgesi olması ve *Trigonella* cinsine ait türler için uygun bir

bölge olduğunu, bununla birlikte tür içi ilişkilerin açığa çıkarılması için yeterli varyasyon oranına sahip bir bölge olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak *rbcL* gen bölgesinin *Trigonella* cinsine ait türler için seksiyonel ayırım için yeterli bilgiye sahip olduğu ve türler arası ilişkileri değerlendirmek için yeterli bir bölge olduğu söylenebilir.

Çizelge 1. Çalışılan türler ve *rbcL* gen bölgesine ait varyasyon gösteren bölgeler

Türler	Sekans Bilgisi
	1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 4 4 5 5 5 5
	8 9 0 1 3 4 6 8 8 9 1 5 8 8 9 0 1 3 4 5 7 7 9 0 0 0 2
	5 1 3 8 9 8 6 1 9 0 1 3 6 9 5 7 9 2 9 2 0 3 7 0 3 4 7
<i>Trigonella stellata 1</i>	C G T A T C T T T T C C C G T A C G T T T G A T C C T
<i>Trigonella hamosa</i>
<i>Trigonella anguina 1</i> C
<i>Trigonella anguina 2</i> A C
<i>Trigonella foenum-graecum 2</i> C T .
<i>Trigonella foenum-graecum 3</i> C T .
<i>Trigonella caerulea</i>
<i>Trigonella corniculata</i>
<i>Trigonella stellata 2</i>
<i>Trigonella foenum-graecum 4</i> C T .
<i>Trigonella foenum-graecum 5</i> C T .
<i>Trigonella ornithopodioides</i>	T T C G C A C A A C T T T T . G T A . G G A T C T . A
<i>Trigonella foenum-graecum 1</i> C T .

Çizelge 2. *rbcL* gen bölgesine ait bir bazın diğerine değişim durumları

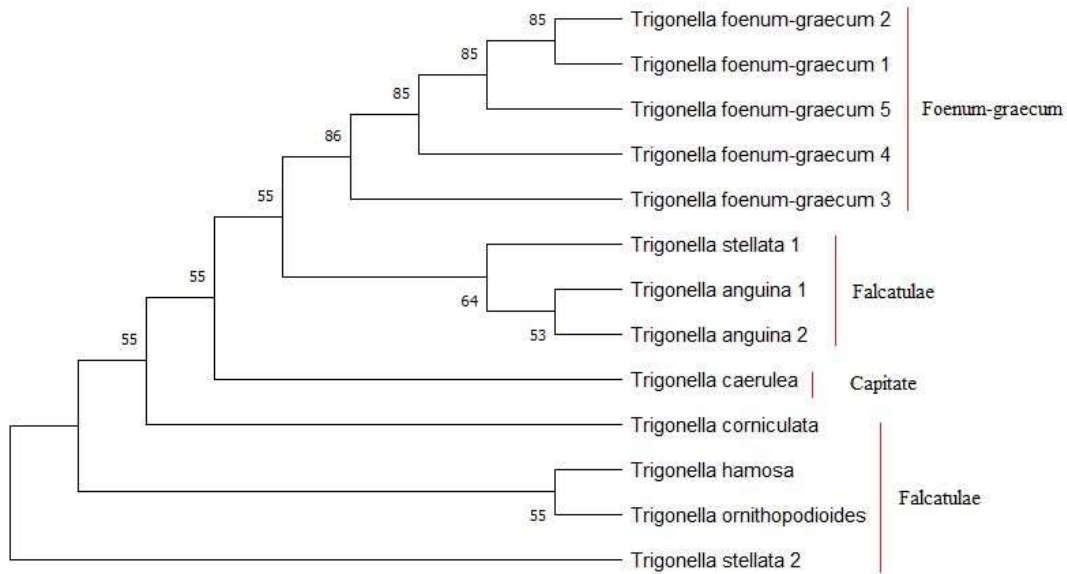
	A	T	C	G
A	-	4.53	2.85	0.39
T	3.86	-	27.04	3.27
C	3.86	43.08	-	3.27
G	0.46	4.53	2.85	-

Çizelge 3. Pürin ve pirimidinler için *rbcL* gen bölgesine ait transisyon/transversiyon oranları

Transisyon/Transversiyon Oranları	
Primidinler	9.501
Pürinler	0.118
Genel	2.357

Çizelge 4. Her bir baz için *rbcl* gen bölgesine ait nükleotid frekansları

Nükleotid	Frekans(%)
A	26,61
T	31,24
C	19,61
G	22,55



Görsel 1. *rbcl* gen bölgesine ait, 13 *Trigonella* taksonu için Maximum Parsimony dendrogram (Bootstrap değerleri dendrogram üzerinde gösterilmektedir).

3.2. *GA3ox1* Gen Bölgesi İçin Analiz Sonuçları

Çalışma için seçilen *GA3ox1* gen bölgesinden daha verimli sonuçlar elde etmek amacıyla, bölgeye ait olan sekans bilgilerinden hatalı-eksik ve boşluk içeren kısımlar MEGAX programının complete deletion özelliği kullanılarak silinmiş ve hizalandırılmıştır. Seçilen bölgeye ait çalışılan *Trigonella* taksonlarının 1606 nükleotidlik hizalanmış DNA sekans bilgisi bulunmaktadır. *GA3ox1* gen bölgesine ait sekans bilgileri dikkate alınarak 19 *Trigonella* taksonu incelenmiştir ve çalışılan türler arasında 125 varyasyon içeren bölge tespit edilmiştir (Çizelge 5). *GA3ox1* gen bölgesine ait Parsim info sekansları MEGAX programında hesaplanmış ve toplamda 78 Parsim info sekansı olduğu tespit edilmiştir. *GA3ox1* gen bölgesine ait olan sekans bilgilerinin bir bazın diğer baza olan değişim olasılıkları hesaplanarak çizelge haline getirilmiştir (Çizelge 6). Hesaplanan baz değişimlerinin yaklaşık % 61'ini transisyonel değişimler oluştururken, %39'u gibi az bir kısmını transversiyonel baz değişimleri oluşturmaktadır (Çizelge 6). Bunlara ek olarak pürinler ve pirimidinler için transisyon/transversiyon oranları hesaplanmış, sırasıyla 2.828 ve 3.508'lik oranları tespit edilmiş, genel transisyon/transversiyon oranı ise 1.576 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 7). *GA3ox1* gen bölgesine ait çalışılmış 19 *Trigonella* taksonu 1606 nükleotidlik DNA sekansı hizalandırılmış ve nükleotid frekansları hesaplanmıştır (Çizelge 8). 19 *Trigonella* taksonuna ait *GA3ox1* gen bölgesi sekanslarının tür için akrabalık ilişkilerini gösteren Maximum Parsimony

(MP) dendrogramı hazırlanmıştır (Gösel 2). *GA3ox1* gen bölgesi için hazırlanan dendrogram incelendiğinde türlerin önceki çalışmalar sonucunda elde edilmiş olan seksiyonel bazda ayrımları destekleyici sonuçlar vermiştir. Çalışılan *GA3ox1* gen bölgesinin 1606 nükleotidlik uzunluğunun filogenetik ilişkilendirme için yeterli olduğu, var olan tüm *Trigonella* taksonlarından elde edilen 125 varyasyon gösteren bölge ile türlerin seksiyonel bazda ayırımında önceki çalışmalarını destekleyici yönde sonuçlar verdiği görülmektedir. Sonuç olarak bu sekans bölgesi için, *Trigonella* türlerinin akrabalık ilişkilerinin belirlenmesi, var olan taksonomik problemlerin çözümüne katkı sağlanması için yeterli bilgi içerdiği söylenebilir. Benzer sonuç *GA3ox1* bölgesine ait sekans bilgileriyle elde edilen filogenetik ağaçta da gözlenmiş, genel anlamda türlerin seksiyonel bazda ayırımında başarılı olduğu görülmüştür.

Çizelge 5. Çalışılan türler ve *GA3ox1* gen bölgesine ait varyasyon gösteren bölgeler.

Türler	Sekans Bilgisi
	1 1
	8 8 8 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 1
	9 9 9 0 2 3 4 4 4 4 6 8 9 9 2 2 5 6 6 7 7 0 0 0 1
	1 3 9 0 3 5 1 6 7 9 8 5 1 2 2 5 4 2 5 6 9 2 4 6 9
<i>Trigonella emodi</i>	A A A T G G C C A A T G C T A G C G A C C T T G A
<i>Trigonella cachemiriana</i> G
<i>Trigonella orthoceras</i>	T G T T A C . .
<i>Trigonella monantha</i>	. . C G T T A C . .
<i>Trigonella cancellata</i>	T G A T . A C . .
<i>Trigonella spruneriana</i> C T . T
<i>Trigonella macrorrhyncha</i> A T
<i>Trigonella kotschyii</i> T C T
<i>Trigonella gladiata</i> T A . G . . . A
<i>Trigonella foenum-graecum</i> A
<i>Trigonella elliptica</i> T A G
<i>Trigonella cretica</i> T T A
<i>Trigonella corniculata</i> G
<i>Trigonella coerulea</i> A T
<i>Trigonella caerulea</i> C
<i>Trigonella calliceras</i>	. T T A
<i>Trigonella balansae</i> A G
<i>Trigonella arabica</i> T
<i>Trigonella anguina</i> A G G
	1 1
	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2
	2 2 2 2 3 3 4 5 5 6 7 7 8 8 8 8 0 0 0 2 2 2 2 3 3
	4 5 6 9 4 5 8 5 6 3 1 4 0 1 5 9 3 4 5 4 5 8 9 1 2



Trigonella emodi

Trigonella cachemiriana

Trigonella orthoceras

Trigonella monantha

Trigonella cancellata

Trigonella spruneriana

Trigonella macrorrhyncha

Trigonella kotschyii

Trigonella gladiata

Trigonella foenum-graecum

Trigonella elliptica

Trigonella cretica

Trigonella corniculata

Trigonella coerulescens

Trigonella caerulea

Trigonella calliceras

Trigonella balansae

Trigonella arabica

Trigonella anguina

A	C	C	G	A	A	C	G	G	C	T	C	T	A	A	A	C	C	T	A	T	A	C	A	G	
.
G	G	.	.	.	T	.	T	C	.	T	.	.	T	G	.	.	A	.	.	.	
G	G	.	.	.	T	.	T	.	.	T	.	.	T	G	.	.	A	.	.	.	
G	G	T	.	.	T	.	T	.	.	T	.	.	T	G	.	C	G	A	.	.	
.	.	A	T	.	T	.	.	.	T	A	.	.	A	T	.	.	
.	.	A	T	.	T	A	T	.	A	.	.	.	
.	.	A	T	.	T	A	.	.	A	.	.	.	
.	T	C	.	T	A	T	.	A	T	.	.	
.	.	.	.	T	.	.	T	T	.	A	A	T	.	A	T	.	.	
.	
.	A	.	.	A	.	.	.	
.	
.	.	A	T	.	T	A	T	.	A	.	.	.	
.	T	.	T	A	T	.	A	T	.	.	
C	T	T	.	A	.	A	.	A	.	A	
.	.	.	C	T	A	.	.	A	.	.	.	
.	T	T	A	.	
.	T	T	A	.	

1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	3	3	3	4	4	5	5	5	7	7	7	8	8	9	0	0	0	0	0	1	2	2	2	3
3	4	5	6	2	4	0	2	5	3	6	9	4	8	7	1	2	3	6	9	5	2	4	7	3

Trigonella emodi

Trigonella cachemiriana

Trigonella orthoceras

Trigonella monantha

Trigonella cancellata

Trigonella spruneriana

Trigonella macrorrhyncha

Trigonella kotschyii

Trigonella gladiata

Trigonella foenum-graecum

Trigonella elliptica

Trigonella cretica

Trigonella corniculata

Trigonella coerulescens

Trigonella caerulea

C	T	T	G	C	T	T	G	C	C	T	G	G	A	C	C	C	G	T	A	A	T	G	G	C	
.	T	.	.	.
.	.	A	.	.	A	C	T	.	G	.	.	A	C	C	G	.	C	A	A	T	
.	C	G	.	.	A	C	T	.	G	.	.	A	C	C	G	.	C	A	.	T	
.	C	.	.	.	A	C	.	.	G	.	.	A	C	C	G	G	C	A	.	T	
.	.	.	C	.	A	.	.	.	G	A	C	.	C	.	.	T	.	
.	G	G	.	C	.	C	.	A	T	.	
.	.	.	C	.	A	.	.	.	G	C	.	C	.	.	T	.	
.	
.	G	G	.	C	.	C	.	A	T	.	
.	A	C	.	C	.	.	T	.	



Trigonella calliceras G A G T C . A T
Trigonella balansae A G C . . . C T . . . A C G C C T . T
Trigonella arabica A C A . G A C . . C . . T
Trigonella anguina A G T T . . . A C G . C T . T

1
 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
 3 6 6 7 7 7 7 7 8 8 9 9 9 9 0 1 1 2 2 2 2 3 3 4 5
 6 8 9 2 4 6 7 8 1 7 0 3 6 9 5 4 7 0 3 4 9 2 5 7 0

Trigonella emodi C A A G G C T T C T G G C G C T G C T G C C A G G
Trigonella cachemiriana
Trigonella orthoceras . G T C C G C T . T . . C . . C A
Trigonella monantha . G . A . T C C G C T C . . C A
Trigonella cancellata . G . A . T C . G C T A C . . C A .
Trigonella spruneriana . G C . . T . C G . A T C . . C G . A
Trigonella macrorrhyncha . G T . C G . A . T . . . G . . C . . . G . .
Trigonella kotschyii T A T . C G . A T C A . C A
Trigonella gladiata T G T . C . . A T . . . G C . . C A
Trigonella foenum-graecum T G . . . A T . C . . A T . . . A C . . C . . T . . A
Trigonella elliptica A C T
Trigonella cretica . G T . C . . A . T C A
Trigonella corniculata C
Trigonella coerulea . G T . C G . A . T . . . G . . C . . . G . .
Trigonella caerulea T . C . . A . T . . C . . C A
Trigonella calliceras . G C G . . T . . T C . T C
Trigonella balansae . G C G C A . . A . . . T C . T
Trigonella arabica . G C G C C . T C A T
Trigonella anguina . G A . C G C T C

1
 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5
 5 5 5 6 6 6 7 8 8 8 8 0 0 1 2 2 3 3 3 3 4 4 4 5 5 5
 0 3 6 2 3 5 4 0 2 6 9 4 9 9 5 8 1 2 4 7 0 3 6 2 3 5

Trigonella emodi G T A C C A T G T G G G T C G C G C C T G C G T T T
Trigonella cachemiriana . . G . . . C . . A A T
Trigonella orthoceras A C . . A G C . . A . . . T . T C T A . . .
Trigonella monantha A C . . A G C . . A . . . T . T C T A . . .
Trigonella cancellata . C . . A G C . . A . . . T . T C T A . . .
Trigonella spruneriana A C . . A . C . C A A T

12 - 13 SUBAT 2022

<i>Trigonella macrorrhyncha</i>	. C . . A . C . . A . . A . A T
<i>Trigonella kotschyii</i>	A C . . A . C . C A A . C . . . C
<i>Trigonella gladiata</i>	A C . . A . C . C A A A T
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	A C . . A . C . C A A T
<i>Trigonella elliptica</i> A
<i>Trigonella cretica</i>	. C . T . . C T . A A A T C . T G C . . . G .
<i>Trigonella corniculata</i> A T A . .
<i>Trigonella coerulescens</i>	. C . . A . C . . A . . A A A T
<i>Trigonella caerulea</i>	A C A A . . G . G C
<i>Trigonella calliceras</i>	. C . . A . C . C A A T C
<i>Trigonella balsanae</i>	. C C . . A . A . . A T C T
<i>Trigonella arabica</i>	. C A A A . . A T T . . . C
<i>Trigonella anguina</i>	. C A A T C G

Çizelge 6. *GA3oxI* gen bölgesine ait bir bazın değerine değişim durumları

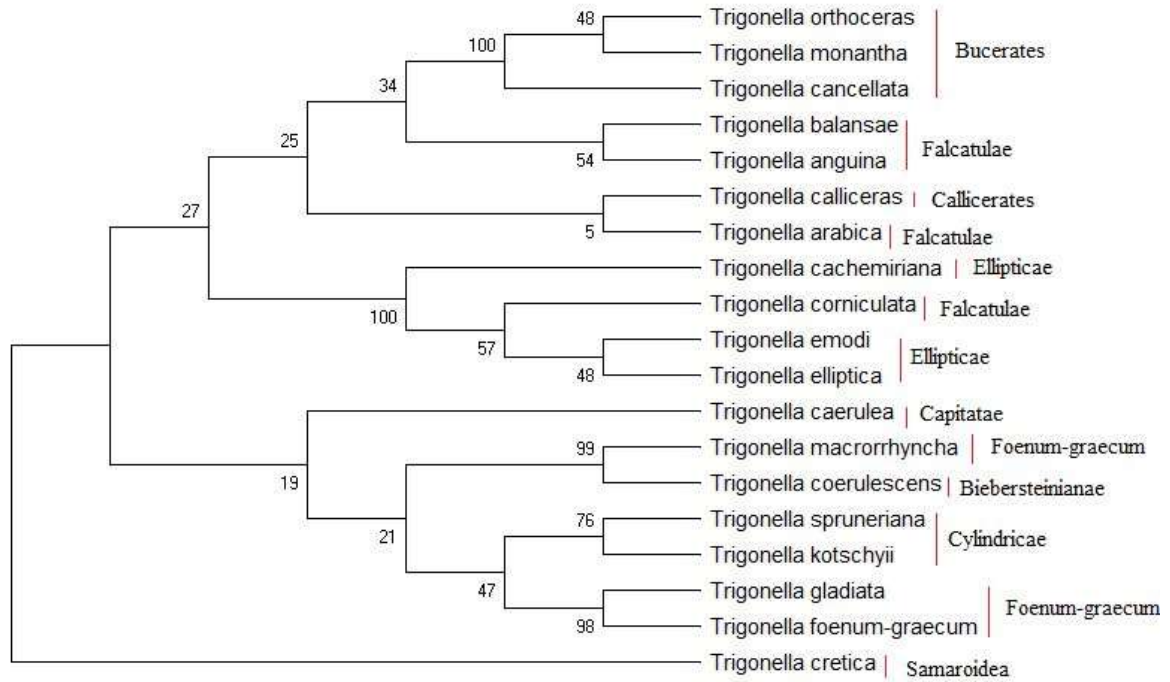
	A	T	C	G
A	-	5.56	4.34	12.23
T	5.09	-	15.21	4.32
C	5.09	19.52	-	4.32
G	14.4	5.56	4.34	-

Çizelge 7. Pürin ve pirimidinler için *GA3oxI* bölgesine ait transisyon/transversiyon oranları

Transisyon/Transversiyon Oranları	
Primidinler	3.508
Pürinler	2.828
Genel	1.576

Çizelge 8. Her bir baz için *GA3oxI* bölgesine ait nükleotid frekansları

Nükleotid	Frekans(%)
A	26,37
T	28,80
C	22,44
G	22,38



Görsel 2. *GA3ox1* bölgesine ait, 19 *Trigonella* taksonu için Maximum Parsimony dendrogram (Bootstrap değerleri dendrogram üzerinde gösterilmektedir).

4. GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

Çalışma kapsamında tercih edilen *RbcL* gen bölgesine ait *Trigonella* taksonlarının, filogenetik ilişkileri ve taksonomik statülerini değerlendirmek için oluşturulan Maximum Parsimony dendrogramı incelendiğinde, genel anlamda türlerin seksiyonel olarak başarılı bir şekilde ayrıldığı gözlenmiştir. Elde edilen MP dendrogramı incelendiğinde, Foenum-graecum seksiyonuna ait taksonların birlikte guruplandığı, ayrıca diğer seksiyonlara ait taksonlardan ayrıldığı görülmektedir.

Bu çalışmada Capitatae seksiyonuna ait tek tür olan *T.caerulea*'nın, Falcatulae ve Foenum-graecum seksiyonlarına ait türlerle yakın sınıflandığı gözlenmiştir. Benzer sonuç Dangi (2016) çalışmasında gözlenmiş ve Capitatae seksiyonunun,, Falcatulae ve Foenum-graecum seksiyonu ile yakın sınıflandığı gözlenmiştir.

GA3ox1 gen bölgesine ait *Trigonella* taksonlarının filogenetik ilişkilerini ve taksonomik durumlarını değerlendirmek için oluşturulan MP dendrogramı incelendiğinde, taksonların genel olarak seksiyonel bazda ayrıldığı görülmektedir. Seksiyonel bazda çalışılan taksonların ilişkileri değerlendirildiğinde, Samaroidea seksiyonunun dendrogramın en dış grubunu oluşturduğu görülmektedir.

Bu çalışmada Falcatulae seksiyonuna ait olan türlerin, Ellipticae seksiyonunda yer alan türlerle yakın sınıflandığı gözlenmiştir. Benzer sonuç Steele (2010) çalışmasında gözlenmiş ve Falcatulae seksiyonunda bulunan *T.corniculata* türü, Ellipticae seksiyonunda yer alan *T.elliptica* türü ile yakın sınıflanmıştır.

Steele'nin 2010 yılında yaptığı çalışmada, *T. arabica* türü Falcatulae seksiyonunda yer alan türlerle ve Callicerates seksiyonunda yer alan *T. calliceras* türü ile yakın sınıflanmıştır. Bu çalışmada *GA3ox1* bölgesinden elde edilen dendrogram incelendiğinde, *T. arabica* türünün Falcatulae ve Callicerates seksiyonlarında yer alan türlerle yakın sınıflandığı gözlenmiştir.

Her iki bölgeden elde edilen sonuçlar detaylı bir şekilde incelendiğinde, *Trigonella* cinsine ait türler için *rbcL* ve *GA3ox1* gen bölgelerinin seksiyonel bazda türleri yeterli ayırdığı, seksiyonlar arası ilişkilerin diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. Bu iki bölgenin DNA sekans bilgileri, *Trigonella* türlerini ayırım gücü ve türler arası ilişkilerin ortaya çıkarılması bakımından değerlendirilmiş ve verimli sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca çalışma kapsamında tercih edilen bölgelere ait *Trigonella* taksonları için yeterli sekans bilgileri bulunmamakta ve çalışmanın sonucu olarak daha fazla tür ile birlikte çalışılarak, bu iki bölgenin cinsin taksonomik ilişkilerinin değerlendirilmesi, var olan problemlerin çözümünde kullanılmasının fayda sağlayacağı önerilmektedir.

EK

RbcL

KX283088, KX283086, KX283083, MN783868, MN167235, MN216599, MG248839, MG246636, KX789410, KX283357, MG946901, MK090331, JQ933512

GA3ox1

MW242342, MW242309, MW242303, MW242299, MW242295, HM211170, HM211168, HM211167, HM211165, HM211164, HM211163, HM211162, HM211161, HM211160, HM211159, HM211158, HM211156, HM211155, HM211154

KAYNAKÇA

Abdullah, M., *Conserving the Biodiversity of Kuwait Through DNA Barcoding the Flora*, Doktora Tezi, Edinburgh Üniversitesi, Moleküler Bitki Bilimleri Enstitüsü, Edinburgh, 2017.

Akan H, Ekici M, Aytac, Z. *The endemic species of Trigonella and their conservation in Turkey*, XVII. International Botanical Congress, 611, Vienna, 2005.

Akan, H., Ekici, M., Aytac, Z. The synopsis of the genus *Trigonella* L. (Fabaceae) in Turkey, Turkish Journal of Botany, Aralık, 44, 670-693, 2020.

Chen, J., Wu, G., Shrestha, N., Wu, S., Guo, W., Yin, M., Li, A., Liu, ., Ren, G. Phylogeny and Species Delimitation of Chinese *Medicago* (Leguminosae) and Its Relatives Based on Molecular and Morphological Evidence, Frontiers. Plant Science, Ocak, 11, 619799, 2021.

Çeter, T., Pınar, NM., Akan, H., Ekici, M., Aytac, Z. The comparative seed morphology of *Trigonella* L. species in Turkey, African Journal of Agricultural Research, Ocak, 7, 509-522, 2012.

Dangi R.S., Lagu M.D., Choudhary L.B., Ranjekar P.K., Gupta V.S. Assessment of genetic diversity in *Trigonella foenum-graecum* and *Trigonella caerulea* using ISSR and RAPD markers, BMC Plant Biol, Temmuz, 4, 13-23, 2004.



Dangi, R., Tamkanhar, S., Choudhary, R.K., Rao, S. Molecular phylogenetics and systematics of *Trigonella* L. (Fabaceae) based on nuclear ribosomal ITS and chloroplast trnL intron sequences, *Genetic Resources and Crop Evolution*, Mart, 63, 79- 96, 2016.

Davis P.H. *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh, 1970.

Haris Saslis-Lagoudakisa, C., Savolainenb, V., Williamsond, E.M., Forestc, F., Wagstaffe, S.J., Baralf, S.R., Watsong, M.F., Pendryg, C.A., Hawkinsa, J.A. Phylogenies Reveal Predictive Power of Traditional Medicine in Bioprospecting, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Eylül, 109, 39, 2012.

Hooft van Huysduynen, A., Janssens, S., Merckx, V., Vos, R., Valente, L., Zizka, A., Larter, M., Karabayir, B., Maaskant, D., Witmer, Y., Fernández-Palacios, J.M., Nascimento, L., Jaén, R.M., Castells, J.C., Marrero-Rodríguez, A., del Arco, M., Lens, F. Multiple Origins of Insular Woodiness on the Canary Islands are Consistent With Palaeoclimatic Aridification, *Ecology and Evolution*, Mayıs, 10, 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank> (Erişim Tarihi; 01.12.2021)

Ivanova, N.V., Kuzmina, M.L., Braukmann, T.W.A., Borisenko, A.V., Zakharov, E.V. Authentication of Herbal Supplements Using Next-Generation Sequencing, *Public Library of Science*, Mayıs, 26, 2016.

İnal, B., Karaca, M. *MatK* ve *trnH-psbA* Barkot Genleri Kullanılarak Bazı Bitki Taksonlarının Moleküler Olarak Sınıflandırılması, *Turk. J. Agric Res.*, Ocak, 6, 87-93, 2019.

Kuzmina, M.L., Braukmann, T.W.A., Fazekas, A.J., Graham, S.W., Dewaard, S.L., Rodrigues, A., Bennett, B.A., Dickinson, T.A., Saarela, J.M., Catling, P.M., Newmaster, S.G., Percy, D.M., Fenneman, E., Lauron-Moreau, A., Ford, B., Gillespie, L., Subramanyam, R., Whitton, J., Jennings, L., Metsger, D., Warne, C.P., Brown, A., Sears, E., Dewaard, J.R., Zakharov, E.V., Hebert, P.D. N. Using Herbarium-Derived DNAs to Assemble a Large-Scale DNA Barcode Library for the Vascular Plants of Canada, *Applications in Plant Sciences*, Aralık, 5,12,2017.

Lewis, G. P., *Legumes of the World*, Royal Botanic Gardens Kew, 2005.

Lu, Z., Thompson, C.M., Chua, T., Babajanian, S., Zhang, Y., Gao, Q., Chang, P., Swanson, G. Single-Laboratory Validation of a Two-Tiered DNA Barcoding Method for Raw Botanical Identification, *Journal of AOAC International*, Nisan, 102, 5, 2019.

Pinar, N.M., Akan, H., Çeter, T., Aytaç, Z., Ekici, M., Acar, A., Akdoğan, S. Comparative pollen morphology of annual *Trigonella* L. (Fabaceae) in Turkey, *Plant Systematics and Evolution*, Nisan, 300, 689-708, 2014.

Small, E. A taxonomic study of the “medicagoïd” *Trigonella*, *Canadian Journal of Botany*, Haziran, 65,1199–1211, 1987.

Steele, K.P., Ickert-Bond, S.M., Zarre, S., Wojciechowski, M.F. Phylogeny and character evolution in medicago(Leguminosae): evidence from analyses of plastid *trnK/matK* and nuclear *GA3ox1* sequences, *American Journal of Botany*, Temmuz, 97,7,1142–1155, 2010.

Veldman, d, S., Jua, Y., Otienob, J.N., Abihudib, S., Posthouwerd, C., Gravendeeld, B., van Andeld, T.R., de Boer, H.J. DNA barcoding augments conventional methods for identification of medicinal plant species traded at Tanzanian markets, *Journal of Ethnopharmacology*, Aralık, 250, 2020.

Yılmaz, A., *Quercus* cinsine ait türlerde matK geni/trnK gen intronu ve rbcL geninin DNA barkodlama ve filogenetik ilişkilerin değerlendirilmesinde önemi, 1st International Congress of Medical Sciences, and Biotechnology, 297-304, Uşak, 2019.

Zohary M. *Flora of Palaestina*, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, Israel, 1987.



AT BESLEMEDE NUTRASÖTİKLER

Doç. Dr. Habip MURUZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

ORCID ID: [0000-0002-1975-4545](https://orcid.org/0000-0002-1975-4545)

ÖZET

Nutrasötiklerin atın sağlığı ve performansı üzerindeki etkileri hakkında çok az bilimsel veri vardır. Bu ürünlerin kalitesi ve etkinliği hakkında bilgi eksikliği, atın beslenme programında hatalara neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, atlarda sıklıkla kullanılan performans artırıcı, antioksidan ve eklem sağlığı için kullanılan nutrasötiklerin etkinliğini analiz etmektir. Atlarda yapılan çalışmalar, karnitin ve kreatinin oral biyoyararlanımlarının düşük olduğu bildirilmiştir. Dalı zincirli amino asitler, yorgunluk üzerinde bir miktar etkisi olabilecek kas glikojen içeriğini olumlu yönde etkileme yeteneğine sahiptir. Astaksantin ve Koenzim Q10, antioksidan olarak serbest radikallerin oksidasyonunu inhibe etmek için kullanılabilir. Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonunun, kırıldak yıkımının azalmasına neden olabileceğini ve anti-inflamatuar etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Nutrasötiklerin atlarda performansı veya sağlığı artırdığı yaygın olarak iddia edilse de, bu takviyelerin tümü olmasa da çoğu için etkili olduğuna dair çok az bilimsel kanıt olduğu veya hiç olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: At besleme, nutrasötikler

1. GİRİŞ

Nutrasötik terimi 1990'ların başında "beslenme" ve "farmasötik" kelimelerinden geliştirilmiştir ve tamamlayıcı yemlerin veya katkıların pazarlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Nutrasötikler, yaygın olarak atların sağlığı ve atletik performansı optimize etmeye yardımcı olabilecek yem bileşenleri olarak tanımlanır. NRC (2009)'ye göre nutrasötikler "Yem içinde/üzerinde veya ayrı olarak sunulan, temel olarak kabul edilen besinlerin sağlanması veya hayvan üzerinde normal beslenme ihtiyaçlarının ötesinde amaçlanan etki için temel besinlerin sağlanması dışındaki yollarla hayvana özel yarar sağlaması amaçlanan, atlar tarafından ağızdan tüketilen bir madde, ancak yasal olarak tanımlanmış ilaçları içermez" olarak tanımlanmıştır. Tanımdan da anlaşılacağı gibi, nutrasötikler, yem ve ilaçlar arasında bir yerdedir, ancak yemlerde olduğu gibi besin madde profilini veya bileşimini listelemeleri zorunlu değildir ve çoğu durumda, önce uygun bir ilaç onayından geçmeden hastalıkları tedavi etmek veya önlemek için tasarlanmıştır.

At diyet takviyelerinin kullanımı, son 10-15 yılda hızlı bir genişleme göstererek ve at sahipleri/bakıcıları çeşitli ürünlere kolayca erişebilmesine imkan sağladı (Gemmil ve ark., 2016). Bu süreçte, at pratiğinde nutrasötiklerin sağlığı optimize eden ürünlerden ziyade performans arttırıcılara bir yönelim olduğu gözlemlenmiştir (Sankaranarayanan, 2019). Nutrasötikler üzerinde üretilen bilimsel verilerin çoğu insan araştırmalarına dayandığından bu ürünlerin güvenlik ve/veya etkililikleri belirsizliğini korumaktadır (Murray ve ark., 2018).

Bir diyet takviyesinin gerekli olup olmadığını veya belirli bir ürünün ne zaman sağlığın korunmasında, desteklenmesinde veya iyileştirilmesinde yardımcı olabileceğini belirlemek kafa karıştırıcı olabilir. Diyet takviyeleri herhangi bir farmakoterapi ile birlikte kullanıldığında; ilacın veya ek bileşenlerinin biyoyararlanımını ve metabolizmasını değiştirebilecek potansiyel besin-ilaç etkileşimleri hakkında değerlendirme yapılmalıdır. Bu nokta özellikle botanik ürünlerde önemlidir. Bazı at takviyeleri potansiyel olarak toksik bileşenler (sarımsak, pirolizidin alkaloidleri) içerir ve kullanıma dikkatle yaklaşılmalı veya tamamen kaçınılmalıdır (Ruckert ve ark. 2019; Saastamoinen ve ark., 2019). At takviyelerindeki birçok yaygın bileşen, spor atlarında pozitif bir ilaç testiyle sonuçlanabilir (Vervuert ve Stratton-Phelps, 2021).

Bu derlemenin amacı, performansı (kreatin, karnitin, dimetilglisin, β -hidroksi- β -metilbutirat ve dallı zincirli amino asitler), antioksidan kapasiteyi (astaksantin ve Koenzim Q10) ve eklem sağlığını (glukozamin ve kondroitin sülfat) doğrudan artırdığı iddia edilen takviyelere vurgu yaparak, bu katkıların kullanılmasına ilişkin gerekçe ve bilimsel kanıt sağlamaktır.

2. PERFORMANS ARTTIRICI OLARAK NUTRASÖTİKLER

Her kas, hızlı-glikolitik, hızlı-oksidatif/glikolitik ve yavaş-oksidatif liflerin farklı bir kombinasyonunu içerir. Kas liflerinin oksidatif kapasitesi mitokondriyal içerikleri ile belirlenir ve insanlar da dahil olmak üzere birçok türün yaşlı iskelet kasında mitokondriyal fonksiyon azalır (Hepple, 2014). İskelet kasında enerji iletimi ve kullanımının kontrolünün, atletik performansın kilit belirleyicilerinden biridir. Örneğin 1000 m düz bir yarışa karşı birkaç saat süren dayanıklılık egzersizinde, kas performansı sürekli bir adenosin trifosfat (ATP) kaynağının korunmasına bağlıdır. Hızlı kasılmalar, sitozolde meydana gelen ve hızlı ATP üretimine izin veren, ancak verimsiz olan glikolize dayanır. Glikoliz yani anaerobik enerji üretimi, glukoz ya da glikojen den enerji elde edilir ve laktik asit açığa çıkar. Kısa süreli tam yüklenme durumunda, enerji temini anaerobik yolla mümkündür ve sonuçta açığa çıkan laktik asit nedeni ile yorgunluk şekillenir. Yüklenme ne kadar fazlaysa, anaerobik enerji üretimi ve dolayısı ile yorgunluk da o kadar çabuk ortaya çıkacaktır. Anerobik enerji metabolizmasında oksijene ihtiyaç olmadığından çok daha kısa sürede gerçekleştirilebilir. Yavaş kasılmalar, daha yavaş ama

daha verimli olan mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimine izin verir. Aerobik enerji üretimi, karbonhidrat, yağ ve proteinin oksijen vasıtası ile yakılarak, karbondioksit ve suya dönüştürülmesidir. Aerobik metabolizmada ise oksijen gerekli olduğundan, enerji üretimi daha yavaş meydana gelir fakat sonuçta üretilen enerji miktarı daha fazladır. Sonuç olarak, vücuttaki besin maddesi depolarından aerobik yolla enerji üretimi, anaerobik metabolizmaya göre 600 kat daha fazladır. Bu bağlamda, birçok besin takviyesinin, ATP sentezinin kontrolünü üzerindeki etkisi ile performansı arttırdığı ve böylece kastaki bozulmuş enerji iletimi ile ilişkili yorgunluğun başlangıcını ertelediği iddia edilmektedir (Aranay ve ark., 2007). Bir ergojenik etkiyi oluşturan kreatin, karnitin, amino asitler ve β -hidroksi- β -metilbutiratın (HMB) spesifik mekanizmaları aşağıda incelenmiştir.

2.1.Karnitin

L-Karnitin, karnitin-palmitiltransferaz I, karnitin-palmitiltransferaz II ve karnitin-açilkarnitin translokaz enzimlerinin bir bileşenidir. Kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan bir amino asittir. Esas olarak endojen olarak sentezlenen karnitin normal sağlıklı erişkinlerde muhtemelen gereksinimi karşılar. Ancak, stres zamanlarında ve belirli hastalık durumlarında endojen karnitin sentezi gereksinimi karşılamada yetersiz olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda karnitin hem iskelet hem de kalp kasında bulunur, ancak bitkilerde bulunmaz (Zeyner ve Harmeyer, 1999). Bu nedenle, atlar otu diyetler yediklerinden, muhtemelen diyet karnitinini yeterince absorbe etmek için evrimleşmemişlerdir.

L-karnitin, mitokondriyal β -oksidasyonda önemli bir rol oynar (Brass, 2000). Kas hücresinde enerji kaynağı olarak yağ asitlerinin kullanımı sağlamasından dolayı, karnitin takviyesinin kas glikojenini koruyacağına ve laktik asit üretimini azaltacağı ve böylece kas fonksiyonunu ve dayanıklılık egzersizlerinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (Wagenmakers, 1999). Karnitinin bir diğer fonksiyonu ise ağır egzersiz sırasında üretilen Asetil-CoA için bir 'lavabo' görevi görmesidir. Asetil-CoA'nın asetil-karnitine dönüştürülmesi, CoA'nın mevcudiyetini korur ve Asetil-CoA:CoA oranını azaltır. Bu nedenle, karnitin düzeyindeki bir artış, sitrik asit döngüsü boyunca substrat akışını artırabilir. Aksi takdirde, piruvat dehidrojenazın aktivitesi artabilir. Bu mekanizma, glikozun oksidatif metabolizmasını artırmaya, laktat üretimini azaltmaya ve belki de aşırı hidrojen iyonu ve laktat birikimi ile sınırlanabilecek egzersiz görevleri sırasındaki performansı artırmaya hizmet edebilir (Wagenmakers, 1999).

Atlarda, karnitin, oral uygulamadan intestinal absorpsiyonu düşüktür (Foster ve Harris, 1989) ve bundan dolayı kas düzeyini arttırmada başarısız olmuştur (Foster ve ark., 1988). Öte yandan, L-karnitin katılan diyetle beslenen atlarda, egzersizde kan laktat düzeyini etkilediği belirtilmiştir

(Zeyner and Harmeyer 1999). Ancak bu bulgu, diğer çalışmalar tarafından desteklenmemiştir. Örneğin, safkan genç atlara günde 9 ve 12 g L-karnitin verilmesinin egzersiz sonrası laktik asit ve amonyak konsantrasyonları veya CK/AST aktiviteleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı, ancak laktik asidin bazal değerlerine daha hızlı dönüş bildirilmiştir (Falaschini ve Trombetta, 2001). Niemeyer ve ark. (2005) tarafından yürütülen bir çalışmada, iki yaşındaki atlara 10 haftalık süreyle günde 10 g L-karnitin takviyesinin kalp hızı veya laktatta antrenman kaynaklı değişiklikler üzerinde hiçbir etki bildirilmemiştir. Öte yandan, genç Standardbred atların (10 g/gün) kondisyonlama sırasında L-karnitin takviyesinin, orta gluteal kastaki tip IIA liflerinin oranını arttırdığı ve bu bulgunun karnitin katkısının olası metabolik avantajlara işaret edebileceği belirtilmiştir (Rivero ve ark. 2002).

2.2. Kreatin

Kreatin (*N* - aminoiminometil - *N* - metilglisin), karnivor diyetlerinde doğal olarak bulunan bir amino asit türevidir (metilguanidin-asetik asit). Kreatin, böbrekler, pankreas ve karaciğerde arginin, L-metionin ve glisinden endojen olarak sentezlenir. Fizyolojik rolünü yerine getirmek için kreatin, kreatin kinaz tarafından kreatin fosfata (PCr) dönüştürülür. PCr, yoğun egzersiz sırasında ATP'nin yeniden sentezi için hızla bir fosfat kaynağı sağlar ve böylece ATP/ADP homeostazının korunmasına yardımcı olur. PCr metabolizmasının diğer işlevi anaerobik glikoliz sırasında üretilen hidrojen iyonlarının tamponlanmasıdır. Sprint koşullarda hem ADP hem de hidrojen iyonu birikimi, yorgunluğa neden olduğundan iskelet kası PCr düzeyi performansın önemli bir belirleyicisi olabilir. Böyle durumlarda, kreatin katkısı atın egzersiz kapasitesi üzerinde ergojenik bir etki oluşturabilir. (Greenhaff, 2000).

İnsanda kas kreatin içeriğinde belirgin bir artışa neden olan günde 50 mg kreatin/kg vücut ağırlığı düzeyinde atlara verildiğinde, plazma kreatin konsantrasyonunda iki kat artışına karşın, kas kreatin içeriğinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (Sewell ve Harris, 1995). Ayrıca, Schuback ve ark. (2000) tarafından kas kreatin düzeyi, performans parametreleri veya egzersize ilişkin kas metabolik tepkileri kreatin takviyesinden (14 gün boyunca günde 100-120 mg/kg vücut ağırlığı kreatin monohidrat) etkilenmediği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (Angelis ve ark. 2007), aerobik antrenmanları sırasında Arap atlarına 90 gün süreyle 75 g kreatin monohidrat verildiğinde, longissimus dorsi kasının kesit alanı ve yağ tabakası kalınlığını değiştirmedeği saptanmamıştır.

Oral yoldan verilen kreatin takviyesinin at performansı üzerindeki etkisinin olmaması, atlarda kreatinin biyoyararlanımının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. İnsanlardan farklı olarak, atlarda kreatinin intestinal absorpsiyonu sınırlıdır. Bu durum muhtemelen, atların otçul

bir hayvan olması ve bitkisel kaynaklarda kreatin düzeyininin düşük olmasına bağlı olarak karnitini yeterince absorbe edecek şekilde evrimleşmemelerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, kreatin içeren diyet takviyelerinin atlarda performansı iyileştirmesi ihtimalinin düşük olacağı söylenebilir.

2.3. Dimetilglisin (DMG)

Kolin metabolizmasının bir ara ürünü olan dimetilglisin (DMG), atlarda oksijen kullanımını arttırmak ve böylece kaslarda laktik asit birikimini azaltmak, yorgunluğu geciktirmek, doğal bağışıklık tepki sistemini güçlendirmek, atın şiddetli fiziksel aktiviteye toleransını arttırmak ve genel performansı iyileştirme amacıyla yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak, DMG katkısı ile insanlarda yürütülen denemelerde tutarlı bir ergojenik sonuç elde edilememiştir. Bunun aksine, atlarda DMG takviyesinin yararlı etkilerini bildiren Levine ve ark. (1982) tarafından egzersiz sonrası DMG'nin kan laktat konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürdüğü ve bu durumun piruvat dehidrojenaz enziminin daha yüksek aktivasyonunun bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada ise (Oliveira et al., 2015), bir ay süreyle 30 g/gün düzeyinde DMG katkısının atlarda laktat metabolizmasını etkilediği ve ayrıca kademeli bir koşu bandı testi sırasında kat edilen mesafeyi arttırdığı bildirilmiştir. Öte yandan, Funari (2011) tarafından dayanıklılık yarışması için eğitilen Arap atlarına üç ay boyunca 1.2 g/at/gün dozunda DMG verilmesinin atletik performansta (kreatin kinaz ve aspartat aminotransferaz enzimleri, plazma glukozu ve laktat ve kalp hızı ve solunum ölçümleri) bir ilerlemeye neden olmadığı bildirilmemiştir. Bu sonuçlara göre, DMG'nin at metabolizması üzerindeki etkilerinin tutarsız olduğu söylenebilir.

2.4. β -hidroksi- β -metilbutirat (HMB)

HMB, esansiyel amino asit lösinin bir metabolitidir ve hem hayvanlarda hem de insanlarda endojen olarak üretilir. HMB'nin insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında kas protein sentezini uyardığı gösterilmiştir. Buna ilavedeten, HMB takviyesinin atlarda kas protein sentezini uyurabileceğini öne sürülmüştür (Reiter ve ark., 2017). Ayrıca kolesterol biyosentezinde yer aldığından, HMB'nin ağır eğitim ve egzersiz sırasında kas hasarını azaltabileceğine ve maksimum büyüme ve işlevi teşvik edebileceği belirtilmiştir. Safkan yarış atlarında HMB ve γ -Oryzanol (GO) oral takviyesinin egzersize bağlı kas hasarı indeksleri üzerindeki etkisini belirlemek için Ostaszewski ve ark. (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada, kreatin kinaz ve laktat düzeylerinin düştüğü ve bu sonucun egzersize bağlı kas hasarlarının azalmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, egzersize bağlı kas hasarını takiben HMB takviyesinin serum LDH ve CK düzeylerini düşürdüğü ve kas hasarını iyileştirdiği

görülmüştür (Rahimi ve ark. 2018). Bu sonuçlara göre, HMB katkısının, atlarda dayanıklılığı artırma ve kas hasarını azaltma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

2.5. Amino Asitler

Amino asitler ve protein takviyelerinin, kas kütlesi oluşturma yeteneğine sahip olduğu ve böylece atın performansını etkileyebilir. Ek olarak, dallı zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin ve valin) (BCAA) kas glikojen içeriğini olumlu yönde etkileme yeteneğine sahiptir. BCA) takviyesinin, endojen karbonhidrat rezervlerinin tükendiği bir zamanda sitrik asit döngüsü için karbon ara ürünleri sağlayabileceği ve böylece yorgunluğun başlamasını geçiktirdiği öne sürülmüştür (Wagenmakers, 1999).

BCAA takviyesinin tek başına egzersiz performansı üzerindeki etkilerine ilişkin yayınlanmış çok az sayıda veri vardır. Bir çalışmada (Stefanon ve ark. 2000), BCAA karışımının (9,0 g L-lösin, 4,5 g izolösin ve 4,5 g L-valin) yarış atlarına antrenmandan 1 saat önce uygulanmasının ağır egzersiz sırasında enerji metabolizmasının belirteçleri (plazma laktat, glukoz, allantoin veya piruvat konsantrasyonu) üzerinde bir etkisi saptanmamıştır. Benzer şekilde, 5 hafta boyunca haftada üç kez BCAA ile beslenen atlarda egzersiz sırasında ve sonrasında plazma biyokimyasal değişkenlerinde (laktat, amonyak, toplam protein, üre, ürik asit, kreatinin, FFA, kreatinin, kinaz, LDH ve AST) herhangi bir değişiklik olmamıştır (Casini, 2000). Mansho Filho ve ark. (2010) tarafından iğdiş edilmiş atlara verilen BCAA karışımının eritrosit sayısı, hematokrit değeri ve kan glutamin konsantrasyonuna artırdığı, kan glutamat konsantrasyonu ise etkilemediği bulunmuştur. Glutaminin azalması, akut ve kronik hastalıklarla ilişkilidir ve bu nedenle, bu amino asit böbrek hücreleri, enterositler ve bağışıklık sistemi hücreleri tarafından geniş ölçüde tüketildiğinden, glutaminin yükselmesi at sağlığının korunması için önemli olabilir (Harris ve ark., 2006). Glutaminin artmasıyla diğer faktörler de olumlu etkilenir, örneğin kas anabolizminin artması, dolaylı bir şekilde BCAA takviyesinin olumlu etkilerinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Williams, 2005). Son olarak, glutamin egzersizler ve stres sırasında serbest radikal üretimini azaltan önemli bir hücre içi antioksidan ajan olan glutation sentezine katkıda bulunur (Smith ve Narris, 2000).

İnsanlarda yapılan birkaç çalışma, egzersiz sonrası erken dönemde artan amino asit mevcudiyetinin iskelet kasındaki protein metabolizmasını değiştirdiğini göstermiştir (Rennie ve Tipton, 2000). Spesifik olarak, amino asitlerin oral veya intravenöz verilmesinden kaynaklanan hiperaminoasidemi, egzersiz sonrası kas proteini sentez hızını artırır ve protein yıkımında egzersize bağlı artışı önleyebilir. Bu nedenle, egzersiz sonrası amino asit veya protein takviyesi, kondisyonlama sırasında iskelet kasında anabolizmi teşvik edebilir. Atlarda

ne egzersizin kas protein metabolizması üzerindeki etkileri ne de egzersiz sonrası amino asit veya protein takviyesinin bu süreçler üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

3. ANTIOKSIDAN OLARAK NUTRASÖTİKLER

Atlar, aerobik metabolizmayı en üst düzeye çıkaran kalp boyutu ve akciğer kapasitesindeki evrimsel adaptasyonlarla memeliler arasında en yüksek iskelet kası oksidatif kapasitelerinden birine sahiptir (Essen-Gustavsson, 1986). Günlük egzersiz sırasında üretilen enerji veya karaciğerdeki detoksifikasyon reaksiyonları gibi normal ve temel metabolik reaksiyonların oksidatif bir yan ürünü olarak reaktif oksijen türü (ROS) üretilir. ROS, serbest radikalleri ve hidrojen peroksit gibi peroksitleri içermektedir. Bunlar, proteinler, lipitler ve DNA gibi bütün hücre bileşenlerine zarar verir. (Shadel and Horvath, 2015). Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyonunu engelleyen moleküllerdir. *Antioksidanların iki temel formu vardır: (i) suda çözünen (C vitamini, glutatyon, alfa lipoik asit ve resveratrol gibi) ve (ii) yağda çözünen (astaksantin ve koenzim Q10 gibi polifenoller, E vitamini, A vitamini, beta karoten gibi). Vücut, serbest radikallere karşı süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon, alfa-lipoik asit ve koenzim Q10 antioksidanlarını üretir. C vitaminini. atlar ve köpekler tarafından üretirler. Sistein, glutamik asit ve glisin gibi kükürlü amino asitlerden sentezlenen glutatyon, memeli hücrelerinde en bol bulunan enzimatik olmayan antioksidandır (Ribas et al., 2014). Beta karoten, biyoflavonoidler, flavonoller, astaksantin, resveratrol, selenyum ve E vitamin vücutta üretilmeyen antioksidanlardır. Bu makalede yalnızca astaksantin ve koenzim Q10 katkılarının etkinlikleri değerlendirilecektir.*

3.1. Astaksantin

Astaksantin, E vitamini ve A vitamini gibi, hücre zarlarını peroksidasyondan koruyan yağda çözünen bir antioksidandır. Astaksantin'in benzersiz yapısı hücre duvarına dahil edilmiştir ve ana hücre antioksidan *glutatyon peroksidazı güçlendirmeye hizmet eder.* Çalışmalar, astaksantin'in serbest radikal temizlemede E vitamininden 14 kat, C vitamininden 65 kat ve beta-karotenden 54 kat daha güçlü olduğunu göstermiştir (Nishida ve ark., 2007). Astaksantin diğer etkileri şu şekilde sıralanabilir: (i) Choi ve ark. (2008) tarafından yapılan bir araştırmada astaksantin'in uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz (COX2) dahil olmak üzere iltihaplanma belirteçlerini inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu önemlidir çünkü metabolik atlardaki yüksek glikoz seviyeleri vücuttaki bir başka oksidatif stres kaynağıdır. Oksidatif stres, alerjiler, cilt enfeksiyonları ve virüsler ve diğer bulaşıcı patojenlerle savaşma yeteneğinin zayıflaması gibi bağışıklıkla ilgili diğer birçok sorunu tetikleyebilen bağışıklık fonksiyonunu etkileyebilir. (ii) Serbest radikalleri azaltan anti-inflamatuar etkisinden dolayı astaksantin,

atlarda osteoartrit için faydalı olabilir. Araştırmalar, astaksantin'in prostaglandin E-2, COX-2 enzimi ve nükleer faktör *kappa-B* gibi belirli inflamatuvar araçları baskılayabildiğini göstermiştir (Lee ve ark., 2003). (iii) Park ve ark. (2010) tarafından, astaksantin'in bağışıklık sisteminin temel bileşenleri olan T ve B hücrelerinin seviyelerini yükselttiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ek olarak, DNA hasarı belirteci, plaseboya kıyasla daha düşük ve astaksantin takviyeli grubunda C-reaktif proteini (bir iltihaplanma belirteci) önemli ölçüde daha düşük bulmuşlardır (iv) Hayvan çalışmaları, astaksantin'in kas onarım sürecinden sorumlu Col1A1 (fibriler kollajen tip 1 sentezi için) ve bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) genlerin ekspresyonunu artırdığını, hyaluronik asit birikimini artırdığını, doku skarını azalttığını ve iyileşme sürecini hızlandırdığını göstermiştir (Manciula ve ark., 2019; Meephansan ve ark., 2017; Mizuta ve ark., 2014). (v) Astaksantin, mitokondriyal membranda, uzun zincirli yağ asitlerinin intramitokondriyal bölgeye membran taşınmasında yer alan karnitin palmitoil transferaz I'in (CPT-1) ROS'tan koruyarak enerji üretiminin verimliliğini artırır (Aoi ve ark., 2008). CPT1 tarafından yağ asidi taşınması için L-karnitin gereklidir (Brass ve Hiatt, 1998).

Astaxantin ve L-karnitin diyet eklenmesinin, Safkan atlarda egzersize bağlı kas hasarını ve myopatiyi azalttığı saptanmıştır (Sato ve ark., 2015). Araştırmacılar, sekiz hafta boyunca günde 31 ata 75 mg astaksantin ve 3.000 mg L-karnitin içeren katkı sunmuşlardır. Kontrol grubunda yer alan 32 ata her hangi bir katkı maddesi verilmemiştir ve katkı verilmeden önce önce ve katkıya başladıktan üç gün ve sekiz hafta sonra her bir attan kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca herhangi bir myopati vakası değerlendirmesi yapılmıştır. sekiz hafta sonra astaksantin takviyesi grupta kontrolden daha düşük *laktat dehidrojenaz-5* (kas hasarını gösteren bir enzim) saptanmıştır. Bunun yanı sıra seviyeleri sağladığını kontrol grubunda kas hasarını gösteren başka bir enzim olan *kreatin kinazın* önemli ölçüde daha yüksek belirlenmiştir. Öte yandan katkı maddesi ile beslenen atlarda (% 10.4), sekiz haftalık süre boyunca kontrol atlarına göre (% 34.5) önemli ölçüde daha myopati vakası görülmüştür.

3.2. Koenzim Q10

Koenzim Q10 olarak da bilinen Ubiquinone (CoQ10; 2,3 dimetoksi-5 metil-6-dekaprenil benzokinon) vücutta mitokondriyal solunum zincirinin bir bileşeni olarak bulunan güçlü hücrel antioksidandır. CoQ10, kompleks I (NADH ubikinon oksidoredüktaz) ve kompleks II'den (süksinat ubikinon redüktaz) elektronları kabul ettiği ve bunları kompleks III'e (ubikinol sitokrom c redüktaz) aktardığı mitokondriyal elektron taşıma sisteminde ek bir temel role hizmet eder (Garrido-Maraver et al., 2014). İnsan sporcular için ve insanlarda miyopatiler, CoQ10 eksiklikleri ve nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için CoQ10

takviyesi önerilmiştir (Garrido-Maraver et al., 2014). CoQ10'un kullanımı atlarda çok iyi araştırılmamıştır. Atlarda, plazma CoQ10 konsantrasyonlarının 1–3.4 g/gün oral takviye ile arttığı gösterilmiştir (Sinatra et al., 2015; Ruiz et al., 2021). Sadece bir çalışma atlarda kas CoQ10 konsantrasyonlarını değerlendirmiştir (Thueson et al., 2019). Bu çalışmada, 21 gün boyunca 1 g/gün oral CoQ10 ile takviye edilen fit Safkan atlarda, gluteal kas CoQ10 konsantrasyonları önemli ölçüde artmıştır (Thueson et al., 2019). Seçkin atletler olarak Safkan yarış atları, elit insan atletlerden iki ila üç kat daha fazla maksimum oksijen tüketimine ve diğer birçok türden daha yüksek mitokondriyal kütleyle sahiptir (Poole, 2003). Bu nedenle, Safkan atların maksimum egzersiz sırasında büyük miktarlarda ROS üretmesi muhtemel görünmektedir; bu, ROS'un antioksidan kapasitesini aşması durumunda zararlı fizyolojik etkilere neden olabilir. Yazarların bilgisine göre, hipoksi sırasında at kültürü miyoblastlarda yüksek ROS seviyeleri ölçülmüştür, ancak iskelet kası biyopsilerinde ölçülmemiştir (Ceusters et al., 2019). İskelet kasındaki en yaygın antioksidan, glutatyon ve en güçlü antioksidan olan CoQ10'un geliştirilmesi, at atletlerinde ve oksidatif strese etkilenen miyopati atlarda iskelet kası üzerinde faydalı etkilere sahip olabilir (Bookbinder et al., 2019; Valberg et al., 2016).

EKLEM SAĞLIĞI KATKILARI İÇİN NUTRASÖTİKLER

Osteoartrit, atlarda topallığın en yaygın nedenlerinden biridir. Bu eklem patolojisinden eklem kıkırdağı matris sentezi ve bozulmasındaki bir dengesizlik sorumludur. Eklem kıkırdağının bozulması sonuçta kötüleşen basınç ve gerilme sertliğine yol açar. Kıkırdak yapılarında artan interlökin-1 β (IL-1 β) seviyeleri, artan nitrik oksit (NO) seviyeleri ve matris metalloproteinazların (MMP'ler) aktivasyonu yoluyla kıkırdağın bozulmasına aracılık eder. Bu koşullarda geleneksel olarak nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAIDs), eklem enjeksiyonları ve fizik tedavi kullanılır. Bununla birlikte, glukozamin ve kondroitin sülfat veya kombinasyonları oral yolla atlarda eklemlerde oluşabilecek hasarları geciktirmek veya oluşan lezyonları tedavi etmek amacıyla yaklaşık 50 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (Sankaranarayanan, 2019).

Glukozamin, eklem kıkırdağında serbest halde bulunmaz, fakat glukozaminden oluşmuş N-asetil-glukozamin olarak bulunur. Kondroitin sülfat (CS), eklem kıkırdağının hücre dışı matrisinde doğal olarak bulunan bir glikozaminoglikandır. CS, kıkırdağın direnci, esnekliği ve diğer biyomekanik özelliklerinden sorumludur. Osteoartrit, eklem kıkırdağının dejenerasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile ilişkilidir. IL-1 β 'nin katabolik süreci indükleyebilen proinflamatuar bir sitokin olduğu kabul edilmektedir. Fizyolojik olarak ilgili konsantrasyonlarda, glukozamin ve kondroitin sülfatın gen ekspresyonunu ve nitrik oksit (NO)

ve prostaglandin E2 sentezini düzenlediği ve anti-inflamatuar özellikler sergileyebildiği gösterilmiştir (Chan ve ark. 2005). Ayrıca glukozamin, glikozaminoglikan (GAG) ve proteoglikan sentezini uyarabilir ve proteoglikan bozulmasını azaltabilir, böylece kırıkta koruyabilir. Topallığı azaltmadaki etkinliğini belirlemek için bir glukozamin-kondroitin sülfat bileşiği ile tedavi edilen dejeneratif eklem hastalığı olan atlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tedaviden sonraki 2 hafta içinde topallık derecesi, fleksiyon testi ve adım uzunluğunun önemli ölçüde iyileştiği bulundu (Hanson ve ark., 1997). Klinik olarak normal atlara bir kondrokoruyucu ajan olarak glukozamin beslendiğinde, faydalar minimal görünmektedir (Nielsen ve ark., 1998).

SONUÇ

At nutrasötikleri pazarı son 25 yılda büyük ölçüde büyüdü, ancak ürünlerin güvenlik ve etkinlikleri ve üretim kalitesinin değerlendirilmesi sınırlıdır. Nutrasötiklerin atlar üzerinde test edilmesinin yanı sıra yasal standartları ve sıkı kalite kontrolünün yapılmasına nutrasötik endüstrisi için zorlu bir zaman olmaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

- [1] Angelis F.H.F., Mota, M.D.S., Freitas, E.V.V., et al. Aerobic training, but not creatine, modifies longissimus dorsi muscle composition. *Journal of Equine Veterinary Science* 27, 118–122, 2007.
- [2] Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Ishii T, Kawai Y, Akagiri S, et al. Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via inhibitory effect of oxidative CPT I modification. *Biochem Biophys Res Commun*, 366, 892–7, 2008.
- [3] Arany Z, Lebrasseur N, Morris C, Smith E, Yang W, Ma Y, Chin S, Spiegelman BM. The transcriptional coactivator PGC-1 β drives the formation of oxidative type IIX fibers in skeletal muscle. *Cell Metab.* 5, 35–46, 2007
- [4] Bookbinder L., Finno C.J., Firshman A.M., Katzman S.A., Burns E., Peterson J., Dahlgren A., Ming-Whitfield B., Glessner S., Borer-Matsui A., et al. Impact of alpha-tocopherol deficiency and supplementation on sacrocaudalis and gluteal muscle fiber histopathology and morphology in horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 33, 2770–2779, 2019.
- [5] Brass E. Supplemental carnitine and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition Supplement* 77, 618S–623S, 2000.
- [6] Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr* 17, 207–15, 1998.
- [7] Ceusters, J.D.; Mouithys-Mickalad, A.A.; de la Rebiere de Pouyade, G.; Franck, T.J.; Votion, D.M.; Deby-Dupont, G.P.; SerTEYN, D.A. Assessment of reactive oxygen species production in cultured equine skeletal myoblasts in response to conditions of anoxia followed by reoxygenation with or without exposure to peroxidases. *Am. J. Vet. Res.* 73, 426–434, 2012.



- [8] Chan PS, Caron JP, Rosa GJM et al. Glucosamine and chondroitin sulphate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* 13, 387–394, 2005.
- [9] Choi S.K., Park Y.S., Choi D.K., Chang H.I. Effects of astaxanthin on the production of NO and the expression of COX-2 and iNOS in LPS-stimulated BV2 microglial cells. *Journal of microbiology and biotechnology*, 18(12), 1990-1996, 2008.
- [10] Essen-Gustavsson, E. Activity and inactivity related muscle adaptations in the animal kingdom. *Biochem. Exerc.* 6, 435–454, 1986.
- [11] Falaschini A., Trombetta M.F. Modifications induced by training and diet in some exercise related blood parameters in young trotters. *Journal of Equine Veterinary Science* 21, 601–604, 2001.
- [12] Farris J.W., Hinchcliff K.W., McKeever K.H., Thompson D.L., Lamb D. Effect of tryptophan and of glucose on exercise capacity of horses. *Journal of Applied Physiology* 85, 807–816, 1998.
- [13] Foster C.V.L., Harris R.C. Total carnitine content of the middle gluteal muscle of Thoroughbred horses: normal values, variability and effect of acute exercise. *Equine Veterinary Journal* 24, 52–57, 1992.
- [14] Foster C.V.L., Harris R.C., Snow D.H. The effect of oral L–carnitine supplementation on the muscle and plasma concentrations in the thoroughbred horse. *Comparative Biochemistry and Physiology A* 91, 827–835, 1988.
- [15] Funari S. *Avaliação da Suplementação com Dimetilglicina sobre o Desempenho Atlético de Cavalos de Enduro*. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, Brazil, 2011.
- [16] Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Avila M., Vega A.F., de la Mata M., Pavon A.D., Alcocer-Gomez E., Calero C.P., Paz M.V., Alanis M., et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front. Biosci.* 19, 619–633, 2014.
- [17] Gemmill R, Agar C, Freeman SL, Hollands T. Factors affecting owners' choice of nutritional supplement for use in dressage and eventing horses. *Vet Record.* 3(1), 31–32, 2016.
- [18] Greenhaff P. *Creatine*. In: Maughan R (ed.), *Nutrition in Sport* (pp. 367–378). Oxford: Blackwell Science, 2000.
- [10] Hanson RR., Smalley L.R., Huff G.K., et al. Oral treatment with a glucosamine-chondroitin sulfate compound for degenerative joint disease in horses: 25 cases. *Equine Pract* 19, 16–21, 1997.
- [20] Harris P.A., Harris, R.C. Ergogenic potential of nutritional strategies and substances in the horse. *Livestock Production Science*, 92(2), 147-165, 2005.
- [21] Harris R., Harris P., Routledge N., Naylor J., Wilson A. Plasma glutamine concentrations in the horse following feeding and oral glutamine supplementation. *Equine Veterinary Journal.* 36(Suppl), 637-642, 2006.
- [22] Hepple RT. Mitochondrial involvement and impact in aging skeletal muscle. *Front Aging Neurosci.*, 6, 211, 2014



- [23] Lee S.J., Bai, S.K., Lee K.S., Namkoong S., et al. Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I κ B kinase-dependent NF- κ B activation. *Mol Cells*, 16, 97-105, 2003.
- [24] Levine S., Myhre G., Smith G., Burns, J. Effect of a nutritional supplement containing N,N-dimethylglycine (DMG) on the racing Standard Bred. *Equine Practice*, 4, 1-3, 1982.
- [25] Manciuła L.G., Berce C., Tabaran F., Trombitaş V., Albu S. The effects of postoperative astaxanthin administration on nasal mucosa wound healing. *Journal of clinical medicine*, 8(11), 1941, 2019.
- [26] Manso Filho, H.C., Abreu J.M.G., da Costa Cordeiro H.E.C., Santiago T.A., Magalhães, F.J.R. Supplementation with nutraceuticals produces changes in working horse's blood parameters but not in their body composition. *Acta Scientiae Veterinariae*, 38(3), 299-305, 2010.
- [27] Meephansan J., Rungjang A., Yingmema W., Deenonpoe R., Ponnikorn, S. Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 10, 259-265, 2017.
- [28] Mizuta M., Hirano S., Hiwatashi N., Tateya I., Kanemaru S.I., Nakamura T., Ito J., Effect of astaxanthin on vocal fold wound healing. *The Laryngoscope*, 124(1), E1-E7, 2014.
- [29] National Research Council. Safety of dietary supplements for horses, dogs, and cats. Washington, DC: National Academies Press, 2009.
- [30] Nielsen B.D., Fenton J.I., Chlebek-Brown K.A., Corn C.D., Waite K.S., Orth M.W., Caron J.P. *Longeing and glucosamine supplementation on known biological markers of bone and joint metabolism*. 17th Assoc. Equine Sports Med. Mar 5-8, Leesburg, VI. 41-45, 1998.
- [31] Niemeyer A., Vervuert I., Appelt K., et al. Effects of L-carnitine supplementation on heart rate and selected metabolic responses in resting and exercising horses: a placebo-controlled double blind study. *Pferdeheilkunde*, 21, 107-109, 2005.
- [32] Nishida Y, Yamashita E, Miki W. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system. *Carotenoid Sci*, 11, 16-20, 2007.
- [33] Oliveira K., Fachiolli D F., Watanab, M J., Tsuzukibash, D., Bitta, C.M.M., Cost, C., de L Meirelle, P.R. Dimethylglycine supplementation in horses performing incremental treadmill exercise. *Comparative Exercise Physiology*, 11(3), 167-172, 2015.
- [34] Ostaszewski P, Kowalska A, Szarska E et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate and γ -oryzanol on blood biochemical markers in exercising Thoroughbred race horses. *J Equine Vet Sci*, 32, 542-551, 2012.
- [35] Poole D.C. Current concepts of oxygen transport during exercise. *Equine Comp. Exerc. Physiol.* 1, 5-22, 2003.
- [36] Rahimi MH, Mohammadi H, Eshaghi H et al. The effects of betahydroxy-methylbutyrate supplementation on recovery following exercise-induced muscle damage: a systemic review and metaanalysis. *J Am Coll Nutr* 20, 1-10, 2018



- [37] Reiter A.S., DeBoer M.L., Martinson K.L., Hathaway M.R. Effect of b-hydroxy-b-methylbutyrate on protein synthesis of cultured equine myogenic satellite cells. *Journal of Equine Veterinary Science*, 76(36e129), 72, 2017.
- [38] Rennie M., Tipton K.D. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annual Review of Nutrition* 20, 457–483, 2000
- [39] Ribas V., Garcia-Ruiz C., Fernandez-Checa J.C. Glutathione and mitochondria. *Front. Pharm.*, 5, 151, 2014.
- [40] Rivero J., Sporleder H.P., Quiroz–Rothe, E., et al. Oral L–carnitine combined with training promote changes in skeletal muscle. *Equine Veterinary Journal Supplement* 34, 269–274, 2002
- [41] Ruckert C, Emmerich I, Hertzsch R, et al. Pyrrolizidine alkaloids in commercial feedstuffs for horses. *Equine Vet J*, 51(4), 495–9, 2019
- [42] Ruiz A.J., Tibary A., Heaton R.A., Hargreaves I.P., Leadon D.P., Bayly W.M. Effects of Feeding Coenzyme Q10-Ubiquinol on Plasma Coenzyme Q10 Concentrations and Semen Quality in Stallions. *J. Equine Vet. Sci.* 96, 103303, 2021.
- [43] Saastamoinen M, Sarkijarvi S, Hyyppa S. Garlic (*Allium Sativum*) supplementation improves respiratory health but has increased risk of lower hematologic values in horses. *Animals (Basel)*, 9(1), 13, 2019.
- [44] Sankaranarayanan, A. *Nutraceuticals in Equine Medicine*. In *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*, 649-655). Springer, Cham., 2019.
- [45] Sato H., Tamba M., Ishii T., Bannai S. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *J. Biol. Chem.*, 274, 11455–11458, 1999.
- [46] Schuback K., Gustavsson B., Persson S.G.B. Effect of creatine supplementation on muscle metabolic response to a maximal treadmill exercise test in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 32, 533–540, 2000.
- [47] Sewell D.A, Harris R.C. Effect of creatine supplementation in the Thoroughbred horse. *Equine Vet J*, 18:239–242, 1995.
- [48] Shadel G.S., Horvath T.L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell* 163, 560–569, 2015.
- [49] Sinatra, S.T., Jankowitz, S.N., Chopra, R.K., Bhagavan H.N. Plasma coenzyme Q10 and tocopherols in Thoroughbred race horses: Effect of Coenzyme Q10 supplementation and exercise. *J. Equine Vet. Sci.* 34, 265–269, 2014.
- [50] Smith D., Norris S.R. Changes in glutamine and glutamate concentration for tracking training tolerance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 32(3), 684-689, 2000.
- [51] Stefanon B, Bettini P., Guggia P. Administration of branched-chain amino acids to Standardbred horses in training. *Journal of Equine Veterinary Science*, 20, 115–119, 2000.
- [52] Thueson E., Leadon D.P., Heaton R., Hargreaves I.P., Bayly W.M. Effect of daily supplementation with ubiquinol on muscle coenzyme Q10 concentrations in Thoroughbred racehorses. *Comp. Exerc. Physiol.* 15, 219–226, 2019.
- [53] Valberg S.J., McKenzie E.C., Eyrich L.V., Shivers J., Barnes N.E., Finno C.J. Suspected myofibrillar myopathy in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis. *Equine Vet. J.* 48, 548–556, 2016.

- [54] Vervuert I., Phelps M. The Safety and efficacy in horses of certain nutraceuticals that claim to have health benefits. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 37(1), 207–222, 2021.
- [55] Wagenmakers A. *Nutritional supplements: effects on exercise performance and metabolism*. In: Lamb D & Murray R (eds), *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine. The Metabolic Basis of Performance in Exercise and Sport* (pp. 207–260). Carmel, Indiana: Cooper Publishing, 1999
- [56] Williams M. Dietary supplements and sports performance: Amino acids. *Journal of International Society Sports Nutrition*. 2, 63-67, 2005.
- [57] Williams, M.H. Ergogenic and ergolytic substances. *Med. Sci. Sports Exercise* 24, S344-S348, 1992.
- [58] Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-carnitine and its effects as feed additive in horses. A review. *Arch Tieremahr* 52:115–138, 1999.



EVALUATING *IN VITRO* BIOFILM ERADICATING ABILITY OF LL-37 TEMPLATED SYNTHETIC ANTIMICROBIAL PEPTIDE

Assistant Prof., DİDEM ŞEN KARAMAN ¹, MSc., AYŞENUR PAMUKÇU ²

¹ Izmir Katip Celebi University, Department of Biomedical Engineering, Izmir, Turkey,
– 0000-0002-2368-9598

² Izmir Katip Celebi University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Izmir,
Turkey, - 0000-0002-7650-4147

ÖZET

Son zamanlarda patojenik bakterilerin antibiyotiklere karşı artan direnci enfeksiyon kontrolü için büyük bir endişe oluşturmaktadır. Bakterilerin kolonize formu olan biyofilmler ekstraselüler polimerik matriks tarafından sağlanan yapısal koruma sayesinde enfeksiyon kontrolünü daha da güçleştirmektedir. Agresif biyofilmlerin oluşumu biyofilm bakterilerinin artan antibiyotik toleransı ve eradikasyona karşı gösterdikleri direnç yüzünden enfeksiyon tedavisini etkisiz hale getirmektedir. Bu sebeple, biofilm enfeksiyonlarıyla mücadele edecek ve eradikasyonu herhangi bir direnç tetiklemeden sağlayacak yeni stratejilerin geliştirilmesine acil bir ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda fiziksel olarak bakteriyel hücre membranına saldırarak düşük konsantrasyonlarda bile anti-biyofilm aktivitesi gösteren antimikrobiyal peptitler biyofilm enfeksiyonlarının tedavisi için ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada sentetik bir antimikrobiyal peptidin *Staphylococcus aureus* biyofilmine karşı olan eradikasyon potansiyeli biyofilm canlılığı ve biyokütlesindeki değişimler yoluyla incelenmiştir. Antimikrobiyal SAAP-276 peptidi katı faz peptid sentez yöntemiyle sentezlenmiş ve insan keratinosit hücreleri SAAP-276 peptidinin biyoyumluluğunun değerlendirilmesi için analize tabi tutulmuştur. Daha sonra, *S. aureus* biyofilmleri farklı süreler boyunca SAAP-276 peptidiyle inkübe edilerek biyofilm eradikasyonunun değerlendirilmesi için safranin boyaması ve rezazurin testi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar SAAP-276 peptidinin en düşük dozda ve 4 saat uygulamada bile canlılık ve biyokütleyi azaltarak *S. aureus* biyofilmlerini önemli ölçüde parçaladığını göstermiştir. Sonuç olarak, SAAP-276 peptidinin bir anti-biyofilm ajanı olarak terapötik formülasyonların geliştirilmesinde kullanılması büyük bir umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: antimikrobiyal peptid, biyofilm, eradikasyon, *S. aureus*.

ABSTRACT

The increased resistance of pathogenic bacteria to antibiotics possesses a greater concern for infection control. The colonized form of bacteria, biofilms, hampers infection control due to structural protection provided by the extracellular polymeric matrix. The formation of recalcitrant biofilms makes infection treatment ineffective due to increased antibiotic tolerance of biofilm bacteria and persistence of biofilms against eradication. Therefore, there is an urgent need to develop new strategies combatting biofilm infections by means of eradication without

inducing any resistance. In this context, antimicrobial peptides have come into prominence for biofilm infection treatment due to their inherent anti-biofilm activities even at the lowest concentrations by physically attacking bacterial cell membranes. This study investigates the ability of a synthetic antimicrobial peptide in eradicating *Staphylococcus aureus* biofilm by evaluating changes in biofilm viability and biomass. The antimicrobial peptide, SAAP-276, was synthesized by solid-phase synthesis method and subjected to human keratinocyte cells for biocompatibility evaluation. Thereafter, mature *S. aureus* biofilms were subjected to SAAP-276 peptide for different incubation times followed by safranin staining and resazurin assay for assessment of biofilm eradication. The results demonstrate that SAAP-276 peptide disintegrates the mature *S. aureus* biofilms by decreasing biomass and viability significantly even after 4h treatments at the lowest dosing. In conclusion, the utilization of SAAP-276 as an anti-biofilm agent holds great promise for the development of therapeutic formulations.

Keywords: antimicrobial peptide, biofilm, eradication, *S. aureus*.

1. INTRODUCTION

Biofilms are aggregated forms of planktonic bacteria that allow adhering to a surface for colonization [1]. Bacteria in a biofilm structure are embedded by an organic polymer matrix referred to as extracellular polymeric matrix (EPS) mainly composed of extracellular DNA, proteins, polysaccharides, and lipids. The EPS acts as a barrier and protects the biofilm bacteria from physical and chemical stress [2]. The structural organization of biofilm bacteria within the EPS matrix also results in nutrient and waste gradients because of the decreased diffusion which is correlated with poor drug delivery as well. In terms of antibiotic treatment for the eradication of an infection from the body, biofilm existence diminishes the treatment efficiency due to increased antibiotic tolerance arising from decreased penetration efficiency throughout EPS matrix, degradation of the antibiotics by the enzymatic components of the EPS, and increased resistance of biofilm bacteria against the antibiotic of interest [3]. Antibiotic resistance and biofilm-related antibiotic tolerance have addressed the urgent need to utilize other molecules as alternatives to antimicrobial drugs [4]. One of these molecules is antimicrobial peptides (AMPs) which exhibits broad-spectrum antimicrobial action against a variety of bacteria including *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli* [5,6]. AMPs are small peptides that play an important part in the innate immune system of various organisms. LL-37 is a host defense AMP found only in humans and has been shown to exhibit protection against bacterial and viral infections [4]. By exploiting human LL-37 peptide as a template, a synthetic antimicrobial and anti-biofilm peptide (SAAP), SAAP-276, have been produced chemically. SAAP-276 has shown to be effective against *S. aureus* by permeabilizing the cell membrane and inhibiting the biofilm formation [7]. The obtained results supported the inhibitory effect of SAAP-276 against the formation of *S. aureus* biofilm in the case of biomaterial device-associated infections. However, the evaluation of SAAP-276 on eradication of pre-formed *S. aureus* biofilms was not reported concerning biofilm biomass and viability. In this study we have investigated the *S. aureus* biofilm eradication in the presence of the SAAP-276, a mimic of the human LL-37 peptide, synthesized by a solid-phase peptide synthesis approach. The time-dependent eradication of the biofilms was assessed by quantification of biomass and

viability by safranin and resazurin assays, respectively. Our results show that SAAP-276 disintegrates the mature biofilms and decreases biomass and viability significantly even after 4h treatments at the lowest dosing. These results suggest the use of SAAP-276 in combination with delivery systems or in the form of wound dressings for biofilm infection control.

2. METHODS

2.1. SAAP-276 Peptide Synthesis and Characterization

In this step, the synthesis of the SAAP-276 peptide was performed for investigation of its biofilm eradication potential. The SAAP-276 peptide with the amino acid sequence of amine-LKRVWKA VFKLLKRYWRQLKKPVR-amide was synthesized by solid-state peptide synthesis (SSPS) method using an automated peptide synthesis instrument (Focus Xi™, AAPTEC, LLC) [7]. In the first step, Rink amide-MBHA resin was swelled in dimethylformamide (DMF) solvent to prepare the resins for amino acid coupling. All amino acid solutions were prepared in DMF (0.3 M) and transferred into instrument reservoirs. To provide coupling of the amino acids to 9H-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) protected-resins, swelled resins were incubated in a deprotection solution containing 20% (v/v) piperidine in DMF. After removal of the Fmoc group, the first amino acid was coupled to resin in the presence of 0.5 M 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) and 0.1 M diisopropylethylamine (DIEA). After the first amino acid coupling cycle, the amino acid-resin were incubated in deprotection solution for removal of Fmoc group and treated with the following amino acid for coupling until all the amino acids in the peptide chain are coupled. After the peptide synthesis reaction has been completed, the cleavage of SAAP-276 peptide from the resin was performed by incubating in a cleavage solution comprising 95% (v/v) trifluoroacetic acid, 2.5% (v/v) triisopropyl silane, and 2.5% distilled water for 2 hours. The solution was then eluted into cold diethyl ether solution and centrifugation was performed at 4500 rpm and 4°C for 15 min. SAAP-276 peptide pellet was dissolved in distilled water and stored at -80°C followed by lyophilization to obtain the peptide in powder form.

2.2. In Vitro Biocompatibility of SAAP-276 Peptide

Biocompatibility of the SAAP-276 peptide was investigated by Alamar blue assay on human dermal keratinocyte (HS2) cell line to determine the safe concentration range for eradication studies. HS2 cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F12) medium supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin-streptomycin. After reaching 80% confluency, cells were detached from the surface using 0.05% trypsin-EDTA solution and seeded into 96 well plates at the concentration of 7000 cells/well. The plates were incubated overnight at 37°C in a 5% CO₂ incubator to allow cell attachment. The following day, stock SAAP-276 peptide solution was prepared in HEPES buffer and diluted in fresh DMEM/F12 medium to concentrations of 0.5, 1, 2.5, and 5 µg/mL. Diluted SAAP-276 solutions were sonicated for 15 min for homogeneous dispersion in the DMEM/F12 medium. Thereafter, media in the wells were discarded, cells were washed with 1X phosphate-buffered saline (PBS) and fresh SAAP-276 solutions were pipetted into each well. After incubation for 24, 48, and 72 hours at 37°C in a 5% CO₂ environment, ready-to-use Alamar blue solution was added into each well at a final volume of 10% (v/v) and plates were incubated for 2 hours in the dark. The conversion of blue resazurin dye into fluorescent pink-

colored resorufin product was measured at excitation/emission wavelength of 542/570-600 nm using the BMG Labtech CLARIOstar® plate reader. The non-treated cells were used as a negative control for viability assessment of HS2 cells exposed to SAAP-276 peptide. During experiments, the biocompatibility of each concentration was investigated in triplicates, and results are expressed as mean \pm standard deviation.

2.3. *S. aureus* Biofilm Formation

Mature *S. aureus* biofilms were obtained in this stage for evaluation of eradication potency of SAAP-276 peptide. In the study, one colony of gram-positive *S. aureus* (ATCC 29213) strain streaked onto tryptic soy agar (TSA) was inoculated overnight in tryptic soy broth (TSB) under aerobic conditions at 150 rpm and 37°C. After overnight incubation, *S. aureus* culture was diluted in TSB at the ratio of 1:100 and incubated at 150 rpm and 37°C for 3 hours to obtain bacteria in the exponential phase. Thereafter optical density (O.D.) of *S. aureus* culture was set to 0.5 corresponding to 10⁸ CFU/mL using a T70+ UV-Visible spectrometer (PG instruments). For initiation of biofilm culture, bacteria solution was diluted to a final concentration of 10⁶ CFU/mL with TSB supplemented with 0.2% (v/v) glucose to support biofilm formation. 200 μ L/well of prepared biofilm culture solution was pipetted into 96 well plates. Plates were incubated in an orbital shaker at 150 rpm and 37°C for 18-20 hours to allow the formation of mature *S. aureus* biofilms.

2.4. Investigation of Eradication Potential of SAAP-276 Peptide on *S. aureus* Biofilm

Effect of SAAP-276 peptide on eradication of mature *S. aureus* biofilms was evaluated by investigation of change in biomass and viability using safranin and resazurin assays, respectively [8,9]. For investigations, supernatant of mature *S. aureus* biofilms formed in the 96 well plates was discarded to remove planktonic bacteria. Biofilms were then gently washed with 1X sterile PBS three times for the removal of loosely attached bacteria. At the same time, stock peptide solution (5 μ M) was prepared in PBS and used for dilution into 1, 2.5, 5, and 10 μ g/mL with PBS. *S. aureus* biofilms washed with PBS were then treated with 200 μ L of SAAP-276 solutions and incubated for 4, 8, 24 and 48 hours. After incubation at defined time points, the peptide solutions were discarded and treated biofilms were washed with PBS for the elimination of loosely attached bacteria.

For evaluation of biofilm eradication, biomass quantification and biofilm viability assessment were performed with safranin staining and resazurin assay. Safranin staining was performed by incubating peptide-treated and washed biofilms in 0.1% (v/v) gram's safranin solution for 30 min at room temperature. Then safranin solution was removed, and wells were washed with PBS for removal of excess safranin dye. The biofilms were then left to dry at room temperature followed by dissolving biomass-bound safranin with 200 μ L of 30% (v/v) acetic acid. Absorbance measurement for dissolved safranin was performed at 525 nm wavelength using Synergy HTX multi-mode microplate reader. During experiments, untreated biofilms stained with safranin were used as a negative control for comparison to SAAP-276 treated biofilm groups. For resazurin assay, stock resazurin solution (200 μ M) was prepared in distilled water using resazurin sodium salt and diluted in PBS to a concentration of 20 μ M. 200 μ L of 20 μ M resazurin solution was then pipetted into each well containing SAAP-276 treated biofilms. After

incubation in the dark for 2 hours, fluorescence measurement was performed at excitation/emission wavelength of 542/570-600 nm using the BMG Labtech CLARIOstar® plate reader. The untreated biofilms incubated in resazurin solution were used as a negative control for comparison to SAAP-276 treated biofilm groups. Biomass and viability quantifications were performed in triplicates for each SAAP-276 concentration and results are expressed as mean \pm standard deviation.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Effective treatments against bacterial infections have been threatened for a while by the increased resistance to conventional antibiotics. Decreased therapeutic efficiency is also deteriorated by the limited number of antibiotics against a large spectrum of pathogens. Therefore, current research in the field tends towards developing new approaches for antimicrobial infections. AMPs have recently gained increased attention as an alternative to antimicrobial drugs. AMPs have been shown to induce bacterial cell killing mainly by bacterial membrane interaction and permeabilization [10]. This mechanism of action contrasts with what is observed in antibiotics which eventually leads to resistance. Therefore, AMPs are not correlated with inducing bacterial resistance and become promising candidates as therapeutic agents [6]. One promising candidate is cathelicidin LL-37 peptide secreted only by human immune and epithelial cells of the intestine, airways, and skin. LL-37 peptide provides protection by its inherent antimicrobial activity and by neutralization of microbial endotoxins [11]. However, the antimicrobial activity of the LL-37 peptide is constrained by its sensitivity to environmental conditions [7]. Besides, it gives rise to hemolysis of human red blood cells which prevents its use in the clinic as a therapeutic agent [12]. These problems have been overcome by the chemical synthesis of synthetic antimicrobial and anti-biofilm peptides (SAAP) by exploiting LL-37 as the template. Among the synthesized SAAPs, the SAAP-276 peptide exhibits promising antimicrobial and anti-biofilm activity towards a broad range of clinical *S. aureus* strains. Anti-biofilm activity of SAAP-276 has been investigated for inhibition of biofilm formation as a preventive treatment to justify its use in implant coatings [7,13]. The potential of SAAP-276 for eradication of pre-formed biofilms was not investigated in detail in case there is a requirement to use AMPs for adjunctive therapy. This study investigated the effect of SAAP-276 on the disintegration and killing of mature *S. aureus* biofilms. SAAP-276 peptide was synthetically produced by employing the SSPS approach and used directly in experiments without a post-modification. In the first stage, the biocompatibility of SAAP-276 on human keratinocyte cells was investigated via Alamar blue assay to determine the non-toxic concentration range. As demonstrated in **Figure 1**, the SAAP-276 peptide did not induce any cytotoxic effect on keratinocyte cells at all incubation time points. Moreover, there is an increment in cell viability at 48 hours in comparison to the control group. These results suggested that the use of SAAP-276 peptide in the concentration range of 0.5-5 $\mu\text{g/mL}$ is reliable for applications where biofilm infection is in contact with the skin tissue [14,15].

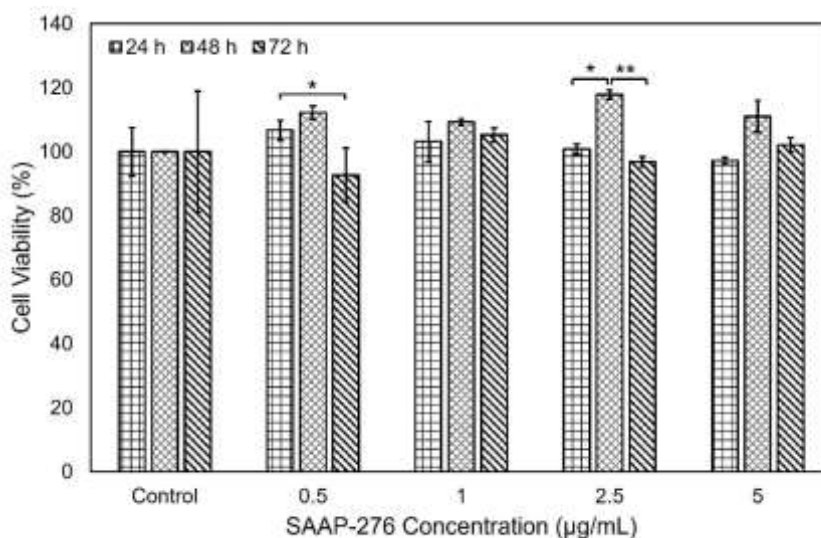


Figure 1. Cytocompatibility analysis of SAAP-276 peptide on human keratinocyte cells for 24, 48, and 72 hours by Alamar blue assay. Statistical evaluation of cytocompatibility analysis was performed for each concentration between different time points in GraphPad prism software by employing Two-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test with a significance level (α) set to 0.05. **** $p < 0.0001$, *** $p < 0.0002$, ** $p < 0.0021$, * $p < 0.0332$.

Biofilm eradication potential of SAAP-276 peptide was investigated in mature *S. aureus* biofilms cultured in glucose supplemented media for 24 hours. Biofilms were then subjected to SAAP-276 peptide solutions and incubated for 4, 8, 24, and 48 hours to examine concentration- and time-dependent change in biofilm biomass and viability. Change in biomass, a sign of biofilm disintegration, was analyzed by safranin assay. Safranin staining works by binding negatively charged components and it is a simple yet reliable method to quantify biofilm mass including EPS and bacteria [16]. **Figure 2** demonstrates that each concentration of SAAP-276 peptide results in a significant decrease in biomass in comparison to control groups. Results also showed that increasing the exposure time of biofilms to SAAP-276 peptides decreases biomass. These data suggested that even lower concentrations of SAAP-276 peptide have a high potential for biofilm-associated infection treatment if a longer but sustainable dosage of SAAP-276 is maintained in the infection region [17,18].

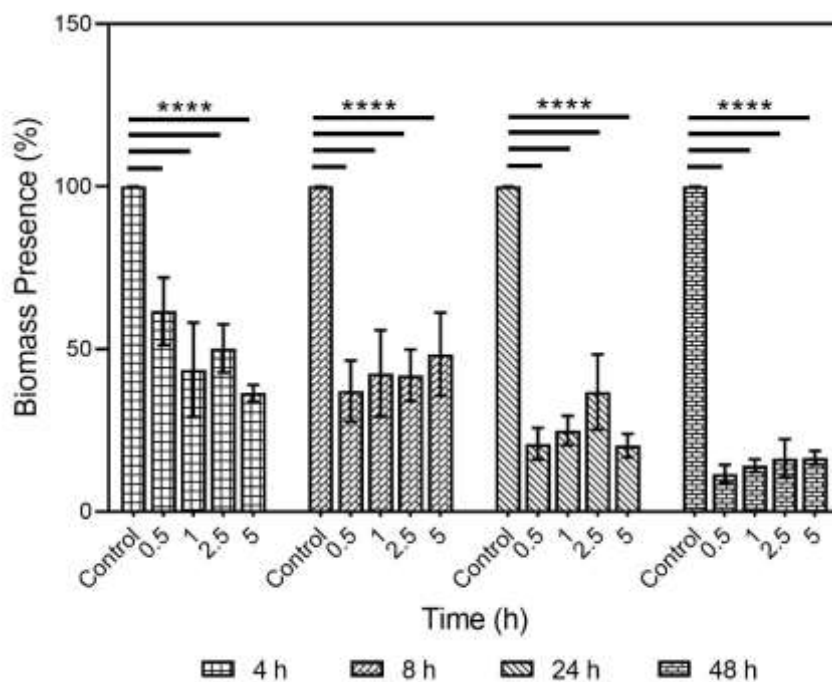


Figure 2. Biomass presence quantified with safranin staining after exposure of mature *S. aureus* biofilms to different concentrations of SAAP-276 peptide. Statistical analysis of biomass presence in comparison to the control group was performed in GraphPad Prism software by employing Two-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test with a significance level (α) set to 0.05. ** $p < 0.0001$, *** $p < 0.0002$, ** $p < 0.0021$, * $p < 0.0332$.**

The biomass decrease observed after SAAP-276 exposure was also supported by biofilm viability assays to corroborate the utilization of SAAP-276 peptide as an anti-biofilm agent. For viability assays, SAAP-276 treated biofilms were incubated with resazurin solution, a cell-permeable and non-fluorescent blue dye that is reduced by metabolically active cells into a highly fluorescent pink resorufin product [19]. Since the resazurin assay does not require any additional washing and dissolution steps and the number of viable cells is directly proportional to the fluorescence intensity, bacterial viability in biofilms could be analyzed with ease and high sensitivity. Resazurin assay results show evidence of the decrease in bacterial viability with increasing incubation time (**Figure 3**). In comparison to untreated control groups, each SAAP-276 concentration at each incubation time results in a significant decrease in bacterial cell viability. Since SAAP-276 peptide has a net charge of +11 at pH 7.0, the mechanism of action for bacterial cell killing is most likely related to membrane disruption due to strong interaction with the negatively charged membrane as observed in other AMPs.

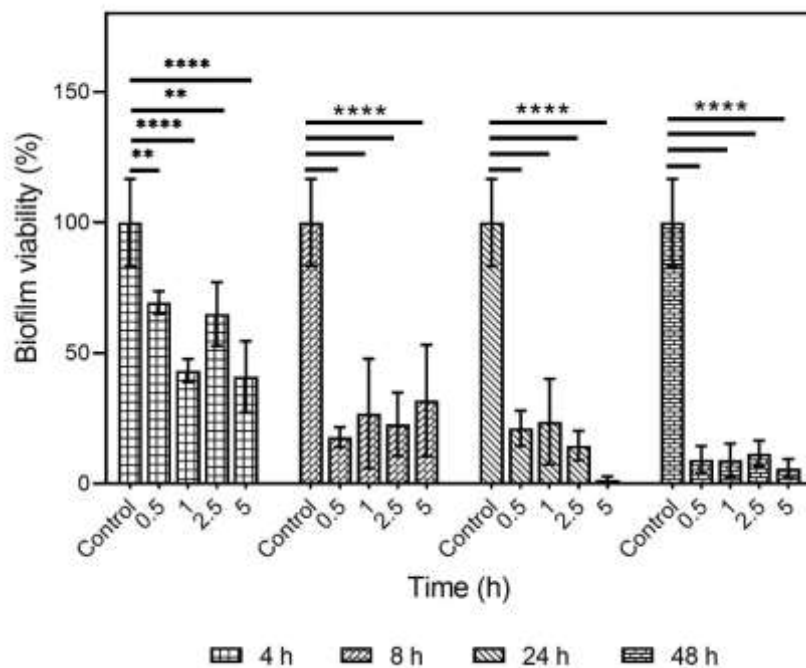


Figure 3. Biofilm cell viability results of mature *S. aureus* biofilms after exposure to different concentrations of SAAP-276 peptide. Statistical analysis of cell viability in comparison to the control group was performed in GraphPad Prism software by employing Two-way ANOVA followed by Tukey’s multiple comparison test with a significance level (α) set to 0.05. **p< 0.0001, ***p< 0.0002, **p< 0.0021, *p< 0.0332.**

4. CONCLUSION

AMPs have recently been accepted as novel anti-infective therapeutics due to their inherent antimicrobial activity simply by physically attacking bacterial membranes. SAAP-276 peptide, synthesized based on the template human LL-37 peptide, has demonstrated promising results for the eradication of mature *S. aureus* biofilms in our study which can be depicted as the therapeutic potential of the AMP. The safranin staining and resazurin assay results confirm the potential use of SAAP-276 peptide as an anti-biofilm agent in alternative treatment modalities in contrast to conventional antibiotics. Besides, synthetic synthesis of SAAP-276 peptide could allow chemical modifications enabling adsorption or conjugation to various biomaterials for the development of delivery systems or wound dressings designed for infection treatment. Since the wound area is vulnerable to biofilm infections, SAAP-276 incorporated biomaterials could provide anti-biofilm activity without inducing any cytotoxic effect on skin cells due to its efficiency even at lower concentrations. However, more research is needed to elucidate the mechanism of the anti-biofilm action of SAAP-276 peptide and to develop different dosage forms with SAAP-276 preserving its bioactivity.

ACKNOWLEDGMENT

The Scientific and Technological Research Council of Turkey (project #319S024) are greatly acknowledged for funding support. Financial support from the Council of Higher Education for 100/2000 doctoral scholarship (A.P.) are gratefully acknowledged. Didem ÖNEY are acknowledged for her contribution during *in vitro* experiments.

REFERENCES

- [1] Moormeier, D. E., & Bayles, K. W. Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism. *Molecular Microbiology*, 104(3), 365–376, 2017.
- [2] Kostakioti, M., Hadjifrangiskou, M., & Hultgren, S. J. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(4), 2013.
- [3] Hall, C. W., & Mah, T. F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276–301, 2017.
- [4] Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. Antimicrobial peptides: An emerging category of therapeutic agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6(DEC), 194, 2016.
- [5] Heinonen, T., Hargraves, S., Georgieva, M., Widmann, C., & Jacquier, N. The antimicrobial peptide TAT-RasGAP317-326 inhibits the formation and expansion of bacterial biofilms in vitro. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 227–231, 2021.
- [6] Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11, 2559, 2020.
- [7] Riool, M., de Breij, A., de Boer, L., Kwakman, P. H. S., Cordfunke, R. A., Cohen, O., Malanovic, N., Emanuel, N., Lohner, K., Drijfhout, J. W., Nibbering, P. H., & Zaat, S. A. J. Controlled Release of LL-37-Derived Synthetic Antimicrobial and Anti-Biofilm Peptides SAAP-145 and SAAP-276 Prevents Experimental Biomaterial-Associated Staphylococcus aureus Infection. *Advanced Functional Materials*, 27(20), 1606623, 2017.
- [8] Skogman, M. E., Vuorela, P. M., & Fallarero, A. Combining biofilm matrix measurements with biomass and viability assays in susceptibility assessments of antimicrobials against Staphylococcus aureus biofilms. *The Journal of Antibiotics*, 65(9), 453–459, 2012.
- [9] Ommen, P., Zobek, N., & Meyer, R. L. Quantification of biofilm biomass by staining: Non-toxic safranin can replace the popular crystal violet. *Journal of Microbiological Methods*, 141, 87–89, 2017.
- [10] Oliva, R., Del Vecchio, P., Grimaldi, A., Notomista, E., Cafaro, V., Pane, K., Schuabb, V., Winter, R., & Petraccone, L. Membrane disintegration by the antimicrobial peptide (P)GKY20: lipid segregation and domain formation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(7), 3989–3998, 2019.
- [11] Jacobsen, A. S., & Jenssen, H. Human cathelicidin LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Future Medicinal Chemistry*, 4(12), 1587–1599, 2012.
- [12] Jacob, B., Park, I. S., Bang, J. K., & Shin, S. Y. Short KR-12 analogs designed from human cathelicidin LL-37 possessing both antimicrobial and antiendotoxic activities without mammalian cell toxicity. *Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society*, 19(11), 700–707, 2013.

- [13] De Breij, A., Riool, M., Kwakman, P. H. S., De Boer, L., Cordfunke, R. A., Drijfhout, J. W., Cohen, O., Emanuel, N., Zaat, S. A. J., Nibbering, P. H., & Moriarty, T. F. Prevention of *Staphylococcus aureus* biomaterial-associated infections using a polymer-lipid coating containing the antimicrobial peptide OP-145. *Journal of Controlled Release*, 222, 1–8, 2016.
- [14] Huang, H. N., Pan, C. Y., Chan, Y. L., Chen, J. Y., & Wu, C. J. Use of the antimicrobial peptide pardaxin (GE33) to protect against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in mice with skin injuries. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(3), 1538–1545, 2014.
- [15] Reinholz, M., Ruzicka, T., & Schaubert, J. Cathelicidin LL-37: An Antimicrobial Peptide with a Role in Inflammatory Skin Disease. *Annals of Dermatology*, 24(2), 126, 2012.
- [16] Stiefel, P., Rosenberg, U., Schneider, J., Mauerhofer, S., Maniura-Weber, K., & Ren, Q. Is biofilm removal properly assessed? Comparison of different quantification methods in a 96-well plate system. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(9), 4135–4145, 2016.
- [17] Jin, Y., Yang, Y., Duan, W., Qu, X., & Wu, J. Synergistic and On-Demand Release of Ag-AMPs Loaded on Porous Silicon Nanocarriers for Antibacteria and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(14), 16127–16141, 2021.
- [18] Liu, Y., Li, Y., & Shi, L. Controlled drug delivery systems in eradicating bacterial biofilm-associated infections. *Journal of Controlled Release*, 329, 1102–1116, 2021.
- [19] Mariscal, A., Lopez-Gigosos, R. M., Carnero-Varo, M., & Fernandez-Crehuet, J. Fluorescent assay based on resazurin for detection of activity of disinfectants against bacterial biofilm, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 82(4), 773–783, 2009.



ÜÇ BOYUTLU YAZICI İLE FARKLI GEOMETRİ VE MALZEMELERDEN ÜRETİLMİŞ NUMUNELERİN ÜÇ NOKTA EĞME DENEYİ

SAMET KATRE¹, Prof Dr. BİNNUR GÖREN KIRAL², GİZEM ACAR YAVUZ³,
DİLEK ATILLA⁴

¹ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Fen Bilimleri Enstitüsü, - 0000-0001-9010-3406

² DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Makine Mühendisliği Bölümü,

- 0000-0001-7760-9306

³ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Fen Bilimleri Enstitüsü,

- 0000-0003-4726-6829

⁴ KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, Makine Mühendisliği Bölümü,

- 0000-0002-8383-7433

ÖZET

Mimariden ağır sanayiye üç boyutlu yazıcıların kullanımı gelişen üretim teknolojileri ile gün geçtikçe artmaktadır. Üretime farklı bir bakış açısı getiren üç boyutlu yazıcılar özellikle geleneksel yöntemlerle üretilemeyecek karmaşık geometriye sahip tasarımların üretilmesine olanak sağlar. Bu çalışmada, yüzey alanı birbirine yakın yapılar edecek şekilde daire, kare, altıgen ve eşkenar dörtgen şeklinde boşluklara sahip numuneler tasarlanmış ve bu numuneler üç boyutlu yazıcı ile üretilmiştir. Böylece tasarımda yapılan iyileştirmeler sayesinde malzeme israfı da önlenmiş olmaktadır. Numuneler, üç boyutlu üretimde en çok kullanılan yöntem olan birleştirmeli yığılma modeli ile ABS (Akrilonitril Butadiyen Stiren), PLA (Polilaktik Asit) ve PETG (Polietilen Tereftalat Glikolle Değişmiş) malzemeleri kullanılarak yüzde yüz doluluk oranında üretilmiştir. Bu çalışmada, şekil ve malzeme etkilerinin karşılaştırılması amacıyla ASTM D790 standardına uygun olarak üç nokta eğme testleri yapılarak deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Birleştirmeli Yığılma Modeli, ABS, PLA, PETG.

THREE-POINT BENDING TEST OF SAMPLES WITH DIFFERENT GEOMETRY AND MATERIAL PRODUCED FROM THREE-DIMENSIONAL PRINTER

ABSTRACT

The use of three-dimensional printers from architecture to heavy industry has increased day by day with the developing production technologies. Three-dimensional printers, which bring a

different perspective to production allow the production of parts with complex shapes that cannot be produced by the conventional methods. In this study, specimens with circular, square, hexagonal and rhombic shaped spaces were designed to form structures with close surface areas, and these specimens were produced by a three-dimensional printer. Thus, thanks to the improvements made in the design, material waste is prevented. The designs were produced with the fused deposition modeling (FDM) method, which is the most widely used method in three-dimensional production, using PLA (Polylactic Acid), ABS (Acrylonitrile Butadiene Styrene) and PETG (Polyethylene terephthalate glycol-modified) materials at 100% fill rate. In this study, experimental studies were carried out by performing three-point bending tests in accordance according to ASTM D790 standard in order to compare shape and material effects.

Keywords: Fused Deposition Modeling, ABS, PLA, PETG.

1. GİRİŞ

Mevcut üretim tekniklerine alternatif olarak 1984 yılında, Chuck Hull tarafından icat edilen ilk üç boyutlu yazıcı makinesinde Stereolitografi (SLA) sistemleri vardır (Horvath, 2014). Stereolitografik teknik, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan reçine tabakasının belirli kısımlarının bir lazer ışını vasıtasıyla katılaştırılması prensibine dayanmaktadır (Özsoy ve ark., 2017). Mürekkep püskürtmenin icat edilmesinden sonraki yıllarda, bu teknoloji malzeme baskısına dönüşmüştür (Tarang ve diğ., 2015). Birleştirmeli yağma modeli (FDM) 1989'da Scott Crump tarafından geliştirilen ekstrüzyon tabanlı bir teknolojidir (Kai ve ark., 1997). FDM, polimeri bir sıcak tutkal tabancası gibi eriten, ısıtılmış bir nozuldan filamentlerin itilerek üst üste yığılması ile birleştirildiği bir yöntemdir. ABS ve PLA filamentleri bu teknikte en çok kullanılan malzemeler arasındadır. Literatürde çoğunlukla üç boyutlu yazıcılarla üretilen yapıların baskı doluluk oranları ve malzeme türü farklılıklarının mekanik özelliklerine etkilerinin araştırıldığı gözlemlenmiştir (Abeykoon ve ark., 2020 - Harshitha ve ark., 2019). Rebenaque ve diğ., UNE-EN ISO 178 (2011) standardına göre farklı doluluk oranları ve farklı geometrilerde numuneler üretmiş ve doluluk oranının malzeme özelliklerine etkisini göstermişlerdir (2019). Kolodziej ve ark. ise farklı doldurma hızlarında ve farklı geometrilerde numuneler üretmiş ve doluluk oranının malzeme özellikleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir (2018).

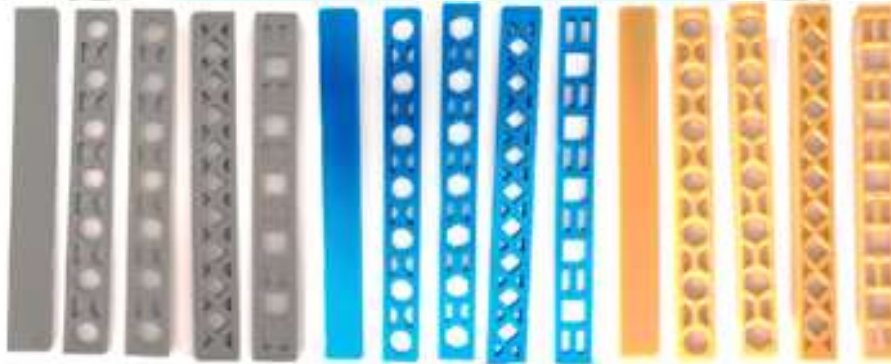
ABS P340 polimeri için farklı yönlerde üç boyutlu yazıcı ile üretimlerini yapan Hernandez ve ark. (2016) basılan numunelerin malzeme özelliklerini belirlemişlerdir. Petek, kübik, iskelet ve kafes olmak üzere dört farklı geometriyi göz önünde bulundurarak sandviç panellerin üç nokta eğme testi ve sonlu elemanlar analizi ile geometri etkisinin eğilme mukavemeti üzerindeki etkilerini Ercan ve ark. 2018 yılında araştırmışlardır.

Bu çalışmada, beş farklı topolojiye sahip üç boyutlu yazıcı ile üretilmiş üç nokta eğme numunelerinin yapısal davranışları deneysel olarak incelenmiştir. Malzemelerin mekanik davranış üzerindeki etkisini incelemek için, üç nokta eğme numuneleri ABS, PLA ve PETG şeklinde üç farklı malzeme kullanılmıştır. Her numunenin üç nokta eğme deneyleri yapılarak elde edilen kuvvet- yer değiştirme grafiklerinden farklı malzemelerin tasarım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Maksimum kuvvet ve maksimum yer değiştirme değerleri her bir tasarım ve malzeme için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

2. MALZEME VE YÖNTEM

Üç boyutlu yazıcılarla üretimi yapılabilen çeşitli malzemeler, günümüzde birçok sektörde fonksiyonel tasarımlar ve üretim parametreleri geliştirilerek kullanılmaktadır. Üretim parametreleri ve tasarımın geometrik yapısı mekanik performans üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Malzeme doluluk oranı, belirlenen üretim dolgu deseni, yapı yönü, katman kalınlığı ve detaylı üretim hızı ayarları gibi üretim parametreleri değiştirilerek malzemenin mekanik özelliklerinde iyileştirmeler yapılabilir. Üretim parametrelerinin yanı sıra tasarım geometrisinin de mekanik performans üzerinde oldukça önemli etkiye sahip olması bu çalışmanın temellerini oluşturmuştur.

Bu çalışmada üç nokta eğme testi için ABS (Akrilonitril Butadiyen Stiren), PLA (Polilaktik Asit) ve PETG (Polietilen Tereftalat Glikol-Modifiye) malzemeleri kullanılarak ASTM D790'a göre, beş farklı geometride deney numuneleri tasarlanmıştır. Tasarımlar SolidWorks™ bilgisayar destekli tasarım programı kullanılarak oluşturulmuştur. Görsel 1' de gösterildiği gibi gri, mavi ve turuncu renklerde üretilen deney numunelerinin her birinin genel boyutları $12.7 \times 3.2 \times 125 \text{ mm}^3$ 'dür.



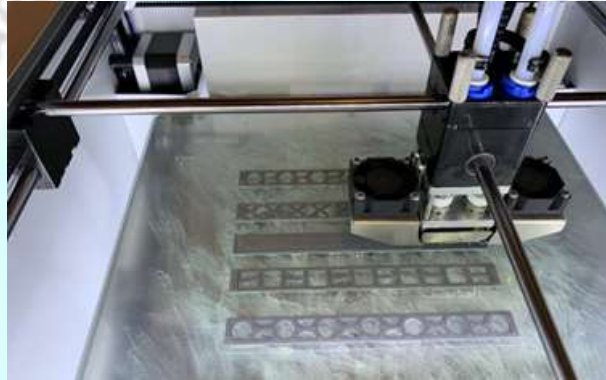
Görsel 1. Test Numuneleri

Geometrik yapılar oluşturulurken yüzey alanlarının birbirine yakın olarak belirlenmesi önemli tasarım ölçütüdür. Tasarımdaki kirişlere daire, kare, altıgen ve eşkenar dörtgen şeklinde delikler eklenmiş ve bu kirişler üç boyutlu yazıcı ile üretilmiştir. Numuneler sırasıyla N1, N2, N3, N4 ve N5 olarak adlandırılmış ve Görsel 2'de beş farklı geometrik yapı gösterilmiştir. Bu geometrik yapılar oluşturulurken tasarım farklılıklarının üç nokta eğme testi üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Tasarlanan geometriler birleştirilmeli yığılma modeli (FDM) üretim teknolojisine sahip yazıcılar ile üretilmiştir.



Görsel 2. Deney Numuneleri Geometrik Yapıları ve Adlandırılmaları

Beş farklı geometrik yapı, Görsel 3'deki üç boyutlu yazıcı üretim sürecinde gösterildiği gibi, üretim yapı yönleri aynı olacak şekilde ısıtıcı tablaya yerleştirilmiş ve aynı anda üretilmiştir. Bu sayede üretim sürecinden kaynaklı sonuçların mekanik performansta aynı etkiyi göstermesi istenmiştir.



Görsel 1. Üç boyutlu yazıcı üretim süreci

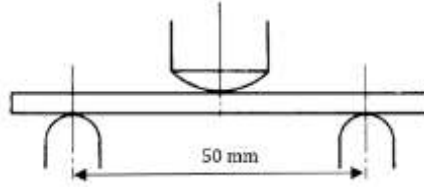
Deneysel sonuçları hassas bir şekilde karşılaştırılabilmek için tüm numuneler aynı doluluk oranında üretilmiştir. Tasarımsal olarak belirlenen dolgu desenleri için doluluk oranı 100% olarak seçilmiştir. Üretim parametreleri ayrıntılı olarak Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Üretim Parametreleri

	ABS	PLA	PETG
Filament rengi	Gri	Mavi	Turuncu
Filament çapı	1.75 mm	1.75 mm	1.75 mm
Nozul Çapı	0.4 mm	0.4 mm	0.4 mm
Katman kalınlığı	0.2 mm	0.2 mm	0.2 mm
Dolgu oranı (%)	100	100	100
Dolgu deseni	Doğrusal	Doğrusal	Doğrusal

Bu çalışmada üç malzeme çeşitli ve beş farklı geometrik yapının her biri için, üç özdeş numune üretilmiştir. Üç nokta eğme deneyleri 1 mm/dak hızla Shimadzu AG-X test cihazında

gerçekleştirilmiştir. Test cihazında Görsel 4’de gösterildiği gibi destek aralığı 50 mm olarak ayarlanmıştır ve Görsel 5’de gösterildiği gibi test cihazına yerleştirilerek testler yapılmıştır.



Görsel 2. Deneysel Numunesinin Şematik Yerleşimi

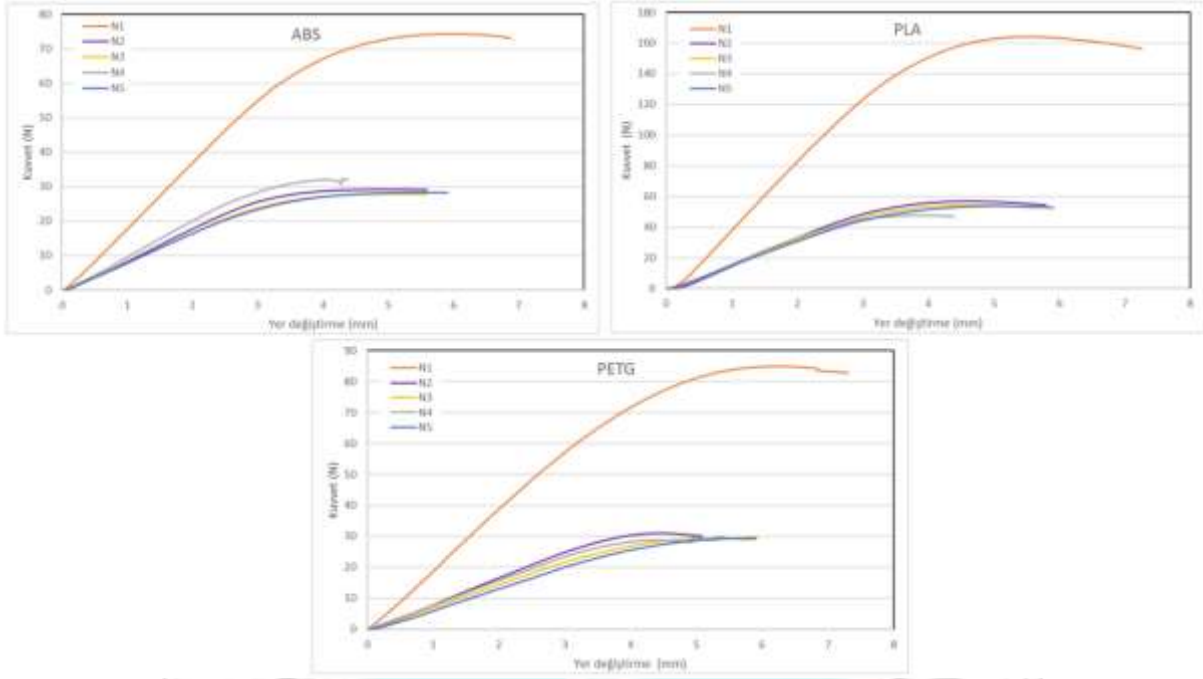


Görsel 3. Üç Boyutlu Baskı İle Üretilen Numunelerin Shimadzu AG-X Test Cihazındaki Yerleşimi

3. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

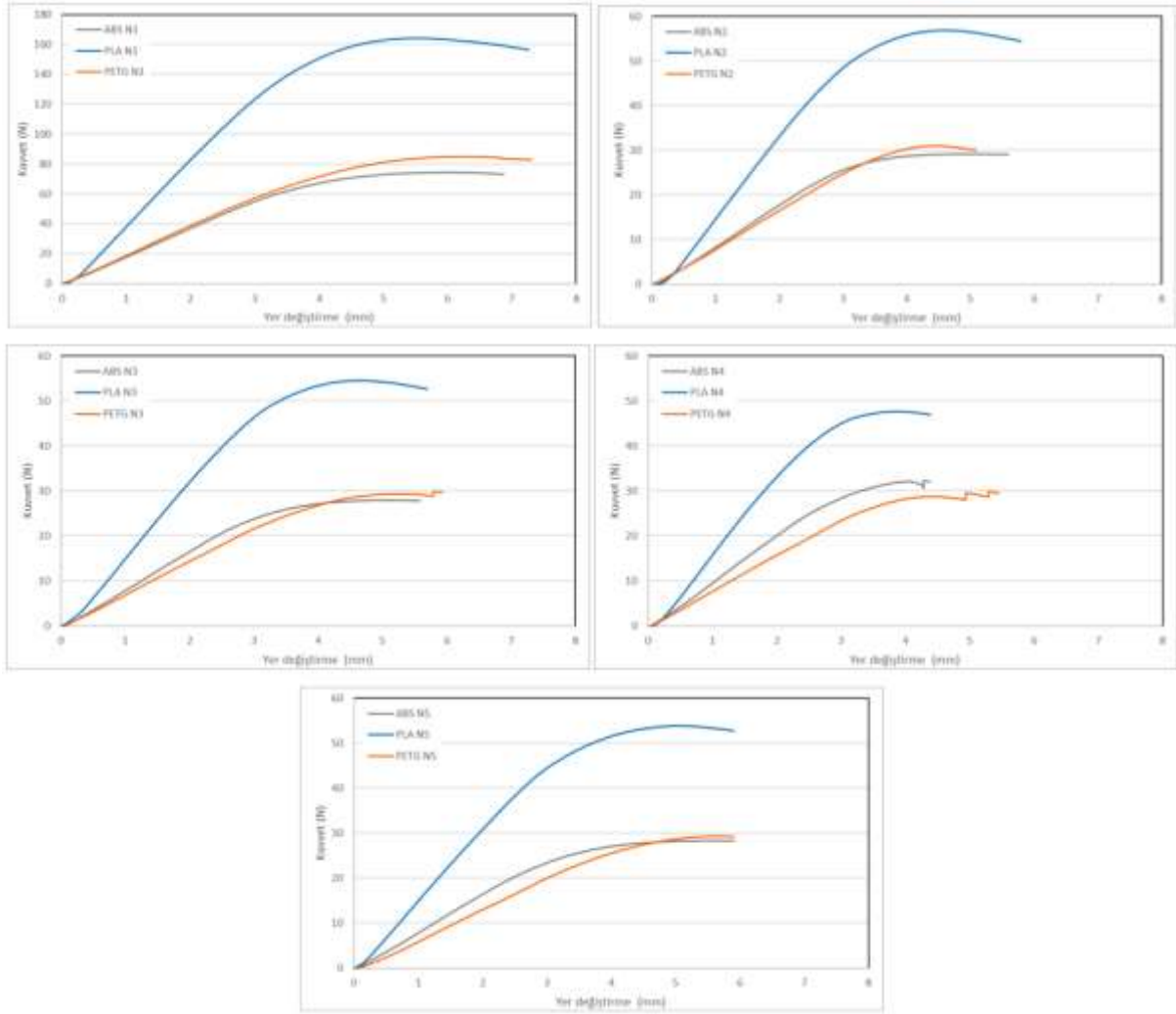
Bu bölümde, üç boyutlu yazıcı ile üretilen numunelerin üç nokta eğme testi sonuçları sunulmaktadır. Üç nokta eğme deney numuneleri, kesit ve malzeme etkilerini her tasarım için doğru bir şekilde karşılaştırabilmek için, aynı bölgeye kuvvet uygulanacak şekilde hazırlanmıştır. Görsel 6, beş farklı topoloji ve üç farklı malzeme ile üretilen numuneler için, üç nokta eğme deney sonuçlarına göre kuvvet - yer değiştirme eğrilerini göstermektedir. Her tasarım için üretilen birbirine özdeş üç numunenin, deney sonuçlarının ortalama değerleri belirlenerek grafikler oluşturulmuştur. Deneylemlerden elde edilen veriler, topolojinin kuvvet-yer değiştirme eğrileri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.





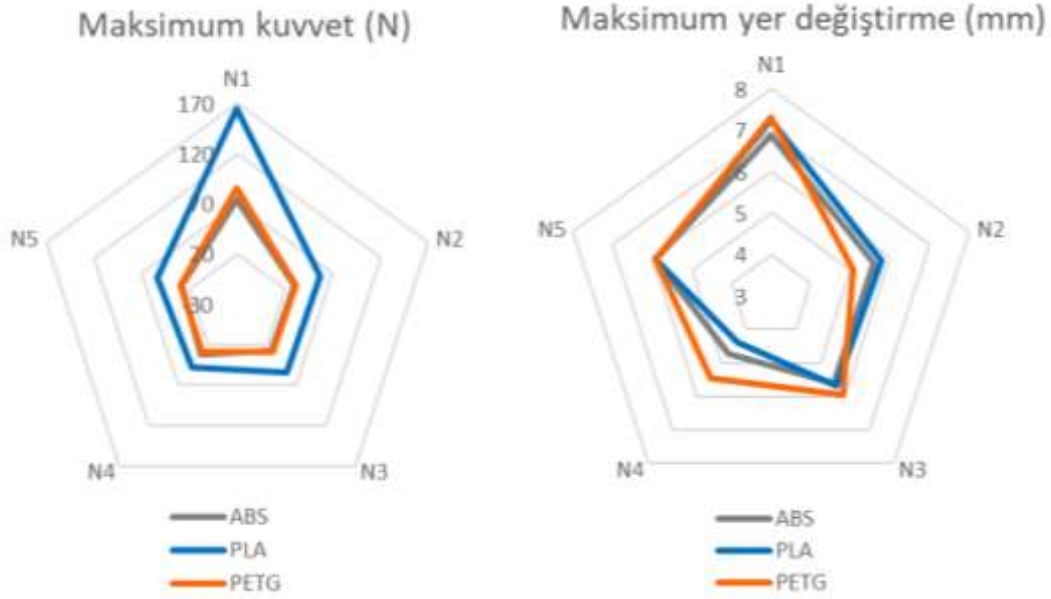
Görsel 6. ABS, PLA ve PETG Malzemeleri İçin Kuvvet - Yer Değiştirme Grafikleri

Malzeme etkisini değerlendirmek amacıyla çizilen kuvvet - yer değiştirme grafikleri Görsel 7'de verilmiştir. Bu grafiklerinden de görüldüğü gibi malzemelerin tasarım üzerindeki etkisi karşılaştırıldığı zaman, PLA malzemesinin maksimum kuvvet değerleri ABS ve PETG malzemesinden oldukça yüksek değerlerde olduğu gözlemlenmiştir.



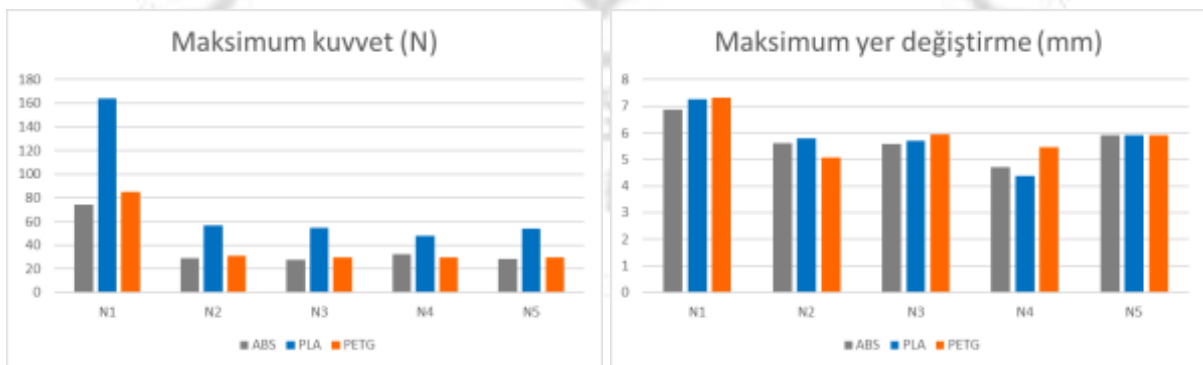
Görsel 7. Kuvvet-Yer Değişirme Grafiklerinin Tasarım Etkisi Üzerine Karşılaştırılması

Bu sonuçlar ışığında ABS, PLA ve PETG malzemelerinin kullanım alanları göz önünde bulundurularak farklı sektörler için alternatif tasarım ve malzeme seçilmesi mümkündür. ABS, PLA ve PETG malzemeleri farklı sektörlerde kullanılırken istenilen dayanım ve gerinim değerlerine göre farklı tasarım kriterleri belirlenebilmektedir. Deneylerden elde edilen veriler ile tasarımda yapılan küçük değişikliklerin, malzemelerin birbirine alternatif oluşturmalarına olanak tanıdığı değerlendirilmiştir.



Görsel 8. Maksimum Kuvvet - Maksimum Yer Değişirme Grafiklerinin Şekil ve Malzeme Etkisi Üzerine Karşılaştırılması

ABS, PLA ve PETG malzemelerinden üretilen beş farklı tasarımın maksimum kuvvet ve yer değıştirme deney sonuçları Görsel 8 ve 9’da gösterilmiştir. Her bir şekildeki maksimum kuvvet değerleri incelendiğinde PLA malzemesinin diğer malzemelere göre daha fazla kuvvet değerlerine ulaştığı gözlenmiştir. Maksimum kuvvet bilgileri karşılaştırıldığında ABS ve PETG malzemesinin her tasarım için birbirine çok yakın kuvvet değerlerine ulaştığı gözlenmiştir. Maksimum yer değıştirme değerlerinde ise PLA ve ABS malzemeleri “N4” tasarımı haricinde birbirine çok yakın değerlerde olduğu değerlendirilmiştir. PLA malzemesi ile üretilmiş “N1” tasarımı bütün numuneler karşılaştırıldığında en yüksek kuvvet değerine ulaşabilse de maksimum yer değıştirme bilgileri değerlendirildiğinde birbirine yakın davranış gösterdiği gözlemlenmiştir.



Görsel 9. Numune Geometrisi ve Malzemesinin Maksimum Kuvvet - Maksimum Yer Değişirme Üzerine Etkisi

Deney sonuçlarından PLA malzemesinden üretilen N1 numunesine ilişkin maksimum kuvvet değeri 164.16 N olarak belirlenmiştir. En büyük temas kuvveti değeri PLA malzemesinden üretilen N1 numunesine ait iken, aynı numune tipi için ABS malzemesinde 74.35 N ve PETG malzemesinde ise 84.94 N değerlerine ulaşılabilmiştir. ABS malzemesinden üretilen numuneler

için maksimum temas kuvveti açısından geometrinin etkisi araştırıldığında, baştaki en büyük temas kuvveti olacak şekilde sıralama N1, N4, N2, N5, N3 olarak belirlenmiştir. Bu sıralama PLA ve PETG malzemeleri için sırasıyla N1, N2, N3, N5, N4 ve N1, N2, N3, N4, N5 şeklinde gözlemlenmiştir.

ABS ve PETG malzemelerinden üretilen N2, N3, N4 ve N5 numuneleri makroskobik incelemelerde birbirine yakın davranışlar gösterebilirler de, maksimum kuvvet değerleri dikkate alındığında PETG malzemesinde üretilen N2 %6.26 oranında ve N3 ise %7.2 oranında daha büyük maksimum kuvvet değerlerine ulaşmıştır. PETG malzemesinden üretilen numunelerden N4 haricinde maksimum kuvvet değerlerinin, ABS malzemesinden üretilenlere kıyasla daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlenmiştir. N4 numune tipi için ABS malzemesi PETG malzemesine göre %7.77 oranında daha büyük değerlere ulaşmıştır.

Maksimum yer değiştirme değerleri dikkate alındığında ise N1 her malzeme için en yüksek değerlere ulaşmıştır ve ABS, PLA ve PETG malzemelerinin sırasıyla en büyük yer değiştirme değerleri 6.875 mm, 7.257 mm ve 7.308 mm olarak gözlemlenmiştir. ABS malzemesinin geometri üzerindeki etkisi maksimum yer değiştirme değerleri açısından değerlendirildiğinde numuneler şu şekilde sıralanabilir: N1, N5, N2, N3, N4. Bu sıralamanın PLA ve PETG malzemeleri için sırasıyla N1, N5, N2, N3, N4 ve N1, N3, N5, N4, N2 şeklinde olduğu gözlemlenmiştir.

4. GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

Bu çalışmada PLA, ABS ve PETG gibi üç farklı baskı malzemesi kullanılarak beş farklı topolojiye sahip numunelerin mekanik özellikleri üç nokta eğme deneyleri ile incelenmiştir. Tüm numunelerin taşıyabileceği maksimum yük ve buna karşılık gelen yer değiştirme değerleri deneysel olarak belirlenmiştir. Deneylerden elde edilen sonuçlar, en yüksek kuvvet değerini destekleyebilen numunenin PLA malzemesinden üretilen olduğunu göstermiştir. Kuvvet-yer değiştirme grafikleri incelendiğinde ABS ve PETG malzemesinden üretilen numunelerin birbirine yakın davranış gösterdiği gözlemlenirken, sadece N5 numunesi için üç malzeme için maksimum yer değiştirme değerlerinde aynı değere yaklaşmışlardır. PLA malzemesi maksimum kuvvet değerlerine göre karşılaştırıldığında daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlenirken N1 numunesinin bütün malzemeler arasında en yüksek değerlerde olduğu görülmüştür. PLA malzemesi ile üretilen numuneler, daha yüksek yük değerlerine dayanabilmesine rağmen, maksimum yer değiştirme değerleri dikkate alındığında daha gevrek davranış sergilediği gözlemlenmiştir.

Sonuçlar, ABS, PLA ve PETG malzemelerinin kullanım alanları göz önüne alındığında, farklı sektörler için alternatif tasarım ve malzeme seçimi için bir referans sağlayabilir. Örneğin: maksimum yer değiştirmenin öncelikli olduğu tasarım kriterlerinde N5 tasarımı ABS, PLA ve PETG malzemeleri birbirlerine alternatif olarak tercih edilebilir ya da belirli tolerans aralıklarında ise farklı şekiller birbirine alternatif olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Abeykoon, C., Sri-Amphorn, P., & Fernando, A. *Optimization of fused deposition modeling parameters for improved PLA and ABS 3D printed structures*, International Journal of Lightweight Materials and Manufacture, 3(3), pp. 284-297, 2020.
- [2] Ercan, N., Kanber, B., Yunus, D. E., *Eklemeli Üretilmiş Farklı Hücresel Yapılı Sandviç Panellerin Sonlu Elemanlar Yöntemiyle Eğilme Davranışının İncelenmesi*, 2nd International Symposium on Innovative Approaches in Scientific Studies, 11 (3), pp. 232-235, 2018.
- [3] Harshitha, V., Rao, S. S., *Design and analysis of ISO standard bolt and nut in FDM 3D printer using PLA and ABS materials*”, Materials Today: Proceedings, 19, pp. 583-588, 2019.
- [4] Hernandez, R., Slaughter, D., Whaley, D., Tate, J., & Asiabanpour, B., *Analyzing the Tensile, Compressive, And Flexural Properties of 3D Printed ABS P430 Plastic Based on Printing Orientation using Fused Deposition Modeling*, In 27th Annual International Solid Freeform Fabrication Symposium, Austin, TX, pp. 939-950, 2016,.
- [5] Horvath, J., *A Brief History of 3D Printing. In Mastering 3D Printing*, A Press, Berkeley, CA, pp. 3-10, 2014.
- [6] Kai, C. C., & Fai, L. K., *Historical Development, Rapid Prototyping*, John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd; Pap/Cdr, Nanyang Technological University, pp. 1-15, 1997.
- [7] Kołodziej, A., Żur, P., & Borek, W., *Influence of 3D-printing parameters on mechanical properties of PLA defined in the static bending test*, European Journal of Engineering Science and Technology, 2(1), pp. 65-70.
- [8] Özsoy, K., Duman, B., *Eklemeli İmalat (3 Boyutlu Baskı) Teknolojilerinin Eğitimde Kullanılabilirliği*, International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry, 1(1), pp. 36-48, 2017.
- [9] Rebenaque, A. G., González-Requena, I., *Study Of Bending Test Of Specimens Obtained Through FDM Processes Of Additive Manufacturing*, Procedia Manufacturing, 41, pp. 859-866, 2019.
- [10] Tarang, Y.E., *3D Printing Additive Manufacturing*, International Education and Research Journal, 1(4), pp. 21-23, 2015.

SENTETİK BİYOLOJİ VE BİYOSENSÖRLER

M.Sc.Bio. YASEMİN OYACI¹, Prof. Dr. Sacide Pehlivan², Prof. Dr. MUHAMMET BEKTAŞ³

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

- ORCID ID: 0000-0002-1338-0087

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

- ORCID ID: 0000-0003-1272-5845

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik AD.

- ORCID ID: 0000-0002-4438-1664

ÖZET

Sentetik biyoloji, organizmaları yeni yeteneklere sahip olacak şekilde tasarlayarak cihazlar ve sistemler yaratmayı amaçlayan çok disiplinli bir araştırma alanıdır. Sentetik biyolojide, tipik olarak uzun DNA dizileri bir araya getirilir ve bir organizmanın genomuna yerleştirilir. Sentetik biyolojinin hedefleri arasında yeni biyolojik sistemler oluşturmak için kullanılabilen ve hızlı bir şekilde sentezlenen standartlaştırılmış genomik parçalarının tanımlanması ve kataloglanması, mevcut biyolojik parçaların yeniden tasarlanması ve yeni süreçler için doğal protein fonksiyonlarının genişletilmesi, doğal ürünlerin karmaşık çok aşamalı üretimini gerçekleştirmek için mikropların dizaynı gibi mekanizmalar yer almaktadır. Biyosensör terimi ise çok çeşitli cihazları kapsamaktadır. Ancak tüm biyosensörlerin ortak özelliği biyolojik bir bileşenin belirli bir hedef analitin oldukça spesifik olarak tanınmasını sağlamasıdır. Bu tanıma mekanizmasında, kolayca saptanabilir, ölçülebilir bir yanıt verecek şekilde, tercihen sonucun bir elektrik sinyaline dönüştürülebilmesi ile sinyal işleme ve veri depolama için elektronik bir cihaza aktarılması sağlanır. Birçok biyosensördeki biyolojik bileşen, ya kan glukozunun izlenmesi için kullanılan biyosensörlerde olduğu gibi bir enzim ya da çoğu optik biyosensörde olduğu gibi bir antikordur. Biyoreportör olarak adlandırılan başka bir biyosensör sınıfı da bileşen olarak canlı hücreleri kullanır. Bu hücreler, spesifik bir reseptör aracılığıyla hedefi saptar ve bir raportör genin uyarılmasıyla saptanabilir bir yanıt üretir. Biyosensörler, zorlu ve/veya algılanması pahalı olan ilgili sinyalleri kolayca algılanabilir çıktılara dönüştürebildikleri için çevresel sinyalleri algılamak ve ölçmek için geleneksel analitik araçlara bir alternatiftir. Geliştirilen biyosensörlerle atık sularındaki SARS-CoV-2 RNA konsantrasyonları da ölçülebilmektedir. Bu derlemede yeni bir alan olan sentetik biyoloji ve

sentetik biyoloji teknikleri kullanılarak tasarlanan biyosensörler hakkında bilgilendirme yapılmasına çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sentetik Biyoloji, Biyosensör, Biyoreportör

ABSTRACT

Synthetic biology is a multidisciplinary field of research that aims to create devices and systems by designing organisms to have new capabilities. In synthetic biology, typically long DNA sequences are put together and inserted into an organism's genome. The goals of synthetic biology include mechanisms such as the identification and cataloging of rapidly synthesized standardized genomic parts that can be used to create new biological systems, redesign of existing biological parts and extension of natural protein functions for new processes, and the design of microbes to realize the complex multistage production of natural products. The term biosensor covers a wide variety of devices. However, the common feature of all biosensors is that a biological component provides a highly specific recognition of a particular target analyte. In this recognition mechanism, it is ensured that the result is preferably converted into an electrical signal and transmitted to an electronic device for signal processing and data storage, giving an easily detectable, measurable response. The biological component in many biosensors is either an enzyme, as in biosensors used for blood glucose monitoring, or an antibody, as in most optical biosensors. Another class of biosensors, called bioreporters, also uses living cells as components. These cells detect the target via a specific receptor and produce a detectable response by stimulation of a reporter gene. Biosensors are an alternative to traditional analytical tools for sensing and measuring environmental signals, as they can convert relevant signals that are difficult and/or expensive to detect into easily detectable outputs. SARS-CoV-2 RNA concentrations in wastewater can also be measured with the developed biosensors. In this review, it has been tried to provide information about synthetic biology and biosensors designed using synthetic biology techniques.

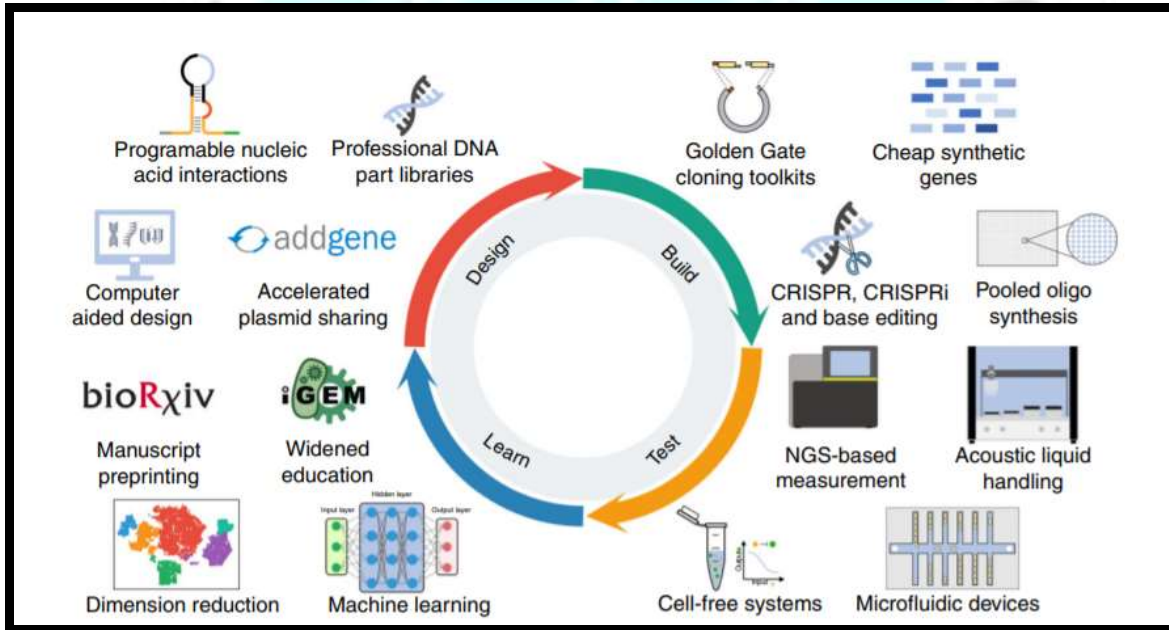
Keywords: Synthetic Biology, Biosensor, Bioreporter

1. GİRİŞ

1.1. SENTETİK BİYOLOJİ

Sentetik biyoloji, yaşamın kökenleri için kimya ve fiziğin temel ilkelerinden açıklamalar arayan bir biyofizik disiplini olarak kurulmuştur. Modern sentetik biyoloji, yeni organizmalar

tasarlamanın yanı sıra temel biyolojik mekanizmaları daha iyi anlamak için bir mühendislik disiplini olarak yeniden keşfedildi. Bununla birlikte, başarı hala büyük ölçüde laboratuvarla sınırlıdır ve sentetik biyolojinin dönüştürücü uygulamaları hala emekleme aşamasındadır. Sentetik biyolojinin felsefi ve deneysel temelleri ilk olarak 1911 yılında Fransız biyofizikçi Stephane Leduc tarafından atılmıştır (1). Leduc, yaşamı sıradan, fiziksel fenomenlerden hiçbir sınırın ayırmadığını açıkça savunmuştur ve bu nokta, büyüyen kimyasal bahçeler, canlı sistemlere çarpıcı ve belki de tesadüfi olmayan bir benzerlik sergileyen inorganik kristaller tarafından örneklendirildi. Sonraki yüzyıl boyunca, birçok biyofizikçi, genetik kodun keşfine ve moleküler biyolojinin merkezi dogmasının kurulmasına katkıda bulundu. Rekombinant DNA teknolojisinin icadı, genetikçi Waclav Szybalski'nin 1970'lerde başlayan yeni bir sentetik biyoloji çağının habercisi olmasını sağladı. Günümüzde, kısmen uygun maliyetli DNA sentezi, montajı ve dizileme tarafından yönlendirilen çağdaş sentetik biyoloji, standardizasyon, modülerlik, dijital mantık ve matematiksel olarak tahmin edilebilir davranış gibi ilkeleri vurgulayarak, biyofiziksel bir disiplinden ziyade büyük ölçüde bir mühendislik disiplini olarak yeniden tanımlanmıştır (2-5).



Görsel 1: Sentetik biyolojinin tasarla-yap-testet-öğren döngüsünü hızlandıran yeni teknolojiler ve çalışma yolları (6).

Sentetik biyoloji araç takımı, çeşitli programlanabilir DNA, RNA ve protein düzenleyici elemanlar içerir (7-9). Bu biyokimyasal elementlerin çoğu doğal biyolojik elementlerden türetilmiştir ancak bazıları tamamen sentetiktir. Şu anda sentetik biyoloji, hüresiz, bakteriyel, memeli ve çok hücreli sistemleri kapsar, ancak prensipte ekolojik sistemler de dahil olmak

üzere herhangi bir ölçekte canlı sistemlere uygulanabilir (10-13). Sentetik biyoloji, mühendislik, matematik, fizik, kimya ve biyoloji ilkelerini birleştiren gelişmekte olan bir alandır (14). Disiplinler arası özelliğinden dolayı sentetik biyoloji, çeşitli alanlarda çeşitli uygulamalarla kullanılmaktadır. Uygulamalardan bazıları, probiyotikler, gen tedavisi ve aşı üretimi için sentetik mikropların kullanımını içerir (15-17). Heyecan verici uygulamalar arasında endüstriyel atıkların biyolojik olarak iyileştirilmesi, gelecekteki uzay görevlerinde sürdürülebilir bir gıda kaynağı sağlanması veya mekanik gelişim teorilerini incelemek için model sistemler oluşturulması yer alıyor.

1.1.1. Sentetik Biyolojinin Tıp Alanındaki Uygulamaları

Tıp alanında sentetik biyolojinin uygulandığı faj bazlı tedavi, CAR T-hücre tedavisi ve CRISPR/Cas9 tedavileri gibi çeşitli teröpatik seçenekler bulunmaktadır (18).

Faj bazlı tedavi: Bakteriyofaj veya viral faj tedavisi, patojenik bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan tedavidir. Antibiyotiklerin aksine, fajlar, birlikte evrim olarak bilinen bir süreç olan faja dirençli bakterilere karşı uyum sağlayan antagonistik bir kol mekanizması aracılığıyla bakterileri hedef almak ve tüketmek için laboratuvarında özel olarak tasarlanmıştır (19).

CAR T-hücre tedavisi: Kimerik antijen reseptörü T-hücresi tedavisi, kanserli hücrelerin bir proteinine bağlanan spesifik bir reseptörü kodlayan bir geni ifade etmek için hastanın bağışıklık T hücrelerinin genetik mühendisliğini içerir. İnsan vücudunda T hücreleri normalde virüsleri ve diğer patojenleri tespit edip yok ederek işlev görür (20). Benzer şekilde, CAR T-hücresi tedavisi, otolog immün T hücrelerinin genetik mühendisliği nedeniyle tümör hücrelerini seçici olarak hedefleyerek işlev görür (21).

CRISPR/Cas9 tedavisi: CRISPR, düzenli aralıklı kısa palindromik tekrar kümelerinin kısaltmasıdır ve CRISPR ile ilişkili protein 9, genomda belirli bir yerde DNA ipliklerinde bir değişime/mutasyona izin veren iki anahtar molekül kodlar. DNA bazları eklenebilir veya çıkarılabilir (22). CRISPR/Cas9 sistemi, protein ekleri yoluyla gen ekspresyonunu modüle etmek için DNA veya RNA'nın iki dizisini kesin bir konumda baz düzenleme yeteneğine sahip bir çift "moleküler makas" olarak işlev görür (23). Araştırmalar halen devam etse de, hastalarda CRISPR bazlı terapötiklerin uygulama yöntemlerini ve etkinliğini anlamak için CRISPR yöntemlerinin uygulamaları şu anda klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

1.1.2. Sentetik Biyolojinin Tarım Alanındaki Uygulamaları

Tarım sektörünün 21. yüzyılda karşı karşıya olduğu en büyük sorun, hızlı nüfus artışı nedeniyle sürdürülemeyen ve nihayetinde küresel toplumu olumsuz etkileyen ihtiyaçtır. Sentetik biyoloji alanındaki son gelişmeler, özellikle CRISPR/Cas9 gibi genom tasarımıdaki yeni teknikler, mikrobiyal metabolizmayı tasarlamak için fırsatlar barındırmaktadır; yeni anti-mikrobiyaller ve daha yakın zamanda Yeast 2.0 projesi, tarım sektöründe kısa ve uzun vadeli dönüştürücü değişiklikler sağlamak için önemli bir potansiyele sahiptir (24). Sentetik biyoloji aynı zamanda doğal kaynaklarımızın korunmasına, gıda kalitesinin iyileştirilmesine ve şu anda tükettiğimiz bazı gıdalarla ilişkili hipoalerjenlerin ortadan kaldırılmasına da yardımcı olabilir.

Yapay Fotosentez: Bu süreç, klorofile ihtiyaç duymadan sıvı yakıt oluşturmak için su moleküllerini ve karbondioksiti yeniden düzenleyerek doğal enerjiyi dönüştürmenin doğal sürecini taklit eder. Bitkilerin DNA rekombinasyon tekniklerini kullanarak yapay bitkilerin tasarımını ve mühendisliğini sağlar. Temiz, kendi kendini idame ettiren yenilenebilir enerji kaynağı üretiminde ve ulaşım uygulamalarında değerlendirilmektedir. Sera gazlarının atmosfere salınımını azaltmayı amaçlamaktadır (25).

Tasarlanmış Bakteriler ve Hücresel Tarım: Tasarlanmış bakteriler, hastalık etkenlerine dirençli toprak kirleticilerin veya patojenlerin tespiti için biyosensör görevi görür. Tasarlanmış bakteri kullanımının klasik bir ticari örneği, işlenmiş mikroplar kullanılarak ticari ölçeklerde üretilen, bitkilerden elde edilen tatlandırıcıların/şeker ikamelerinin üretimidir.

CRISPR/Cas9: Bu teknolojiyle bitkilerde, mikroplarda ve alglerde genom düzenlemeleri gerçekleştirilir. CRISPR teknolojisi, fıstıktaki alerjik reaksiyonlardan sorumlu genlerin silinmesi ve bu genlerin devre dışı bırakılması konusunda şimdiden umut vaat etmektedir.

Mayalar: Metabolik mühendislik ve ayrıca tıbbi ve gıda ürünlerinin üretimi için klasik bir platform sağlar. Klasik bir örnek olarak, tasarlanmış maya yolaklarından kannabinoidlerin biyosentezidir (26).

1.1.3. Minimal Biyoloji ve Biyonanobilim Alanındaki Sentetik Biyoloji Uygulamaları

Sentetik biyoloji, biyoteknoloji, nanoteknoloji ve sistem biyolojisi uygulamaları için bir etkinleştirici olarak hareket ederek diğer birçok alana uygulanmıştır. Diğer uygulamalar için sentetik biyoloji örneklerinden bazıları, minimal biyoloji, biyonanobilim, yeni araştırma teknolojileri ve yeni biyolojik uygulamaları içerir (27-29). Bu uygulamalar için bazı konseptler aşağıda bildirilmiştir.

Minimal Genom: Hücresel aktivite için yalnızca gerekli genlerle çıplak minimal genom üretimi (30).

LUCA (Son universal ortak ata): Bakterilerin, arkelerin vb. varlığından önce var olan canlı sistemler (31).

Kasa Hücreler (Chassis Cell): Laboratuvar veya endüstri ölçeğindeki uygulamalar için kullanılan yüksek performanslı hücreler (32).

Yapay/yarı yapay hücreler: Minimal hücreleri fonksiyonel temel biyolojik materyallerle kapsülleyen lipozomlar veya lipit veziküller (33).

Minimal hücre modelleri (protohücreler, in silico minimal hücreler): Yüksek performanslı işlevsel yeteneklere sahip minimal bir hücre için gerekli olan olası potansiyel yapılara sahip hesaplamalı hücre modeli (34).

1.2. BİYOSENSÖRLER

Biyosensör, reaksiyondaki bir analitin konsantrasyonuyla orantılı sinyaller üreterek biyolojik veya kimyasal reaksiyonları ölçen bir cihazdır. Biyosensörler, vücut sıvılarında (kan, idrar, tükürük, ter) hastalık izleme, ilaç keşfi ve kirleticilerin, hastalığa neden olan mikroorganizmaların ve hastalığın göstergesi olan belirteçlerin tespiti gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyosensörler günümüzde biyomedikal teşhiste ve tedavi ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi, çevresel izleme, gıda kontrolü, ilaç keşfi, adli tıp ve biyomedikal araştırma gibi çok çeşitli diğer alanlarda mevcuttur. Biyosensörlerin geliştirilmesi için çok çeşitli teknikler kullanılabilir. Yüksek afiniteli biyomoleküllerle bağlanmaları, bir dizi analitin hassas ve seçici olarak saptanmasına izin verir. Biyosensörlerin tarihi, M. Cremer'in bir sıvıdaki asit konsantrasyonunun, sıvının bir cam zarın karşı taraflarında bulunan kısımları arasında ortaya çıkan elektrik potansiyeli ile orantılı olduğunu gösterdiği 1906 yılına kadar uzanır (35). pH kavramı Søren Peder Lauritz Sørensen tarafından 1909 yılında tanıtılmış ancak pH ölçümü için ilk elektrot kullanımı W.S. Hughes tarafından 1922 yılında yapılabildiği görülmüştür. İlk "gerçek" biyosensör ise, oksijen tespiti için 1956'da Leland C. Clark, Jr tarafından geliştirildi. "Biyosensörlerin babası" olarak bilinir ve oksijen elektrodunu icadı onun adıyla "Clark elektrodu" olarak anılır (36). 1962'de Leland Clark tarafından glukozun saptanması için bir amperometrik enzim elektrotunun gösterilmesini, 1969'da Guilbault ve Montalvo, Jr tarafından üre saptamak için ilk potansiyometrik biyosensörün keşfi izledi (37). Sonunda 1975'te ilk ticari biyosensör Yellow Spring Instruments (YSI) tarafından geliştirildi.

1.2.1. Biyosensör Bileşenleri

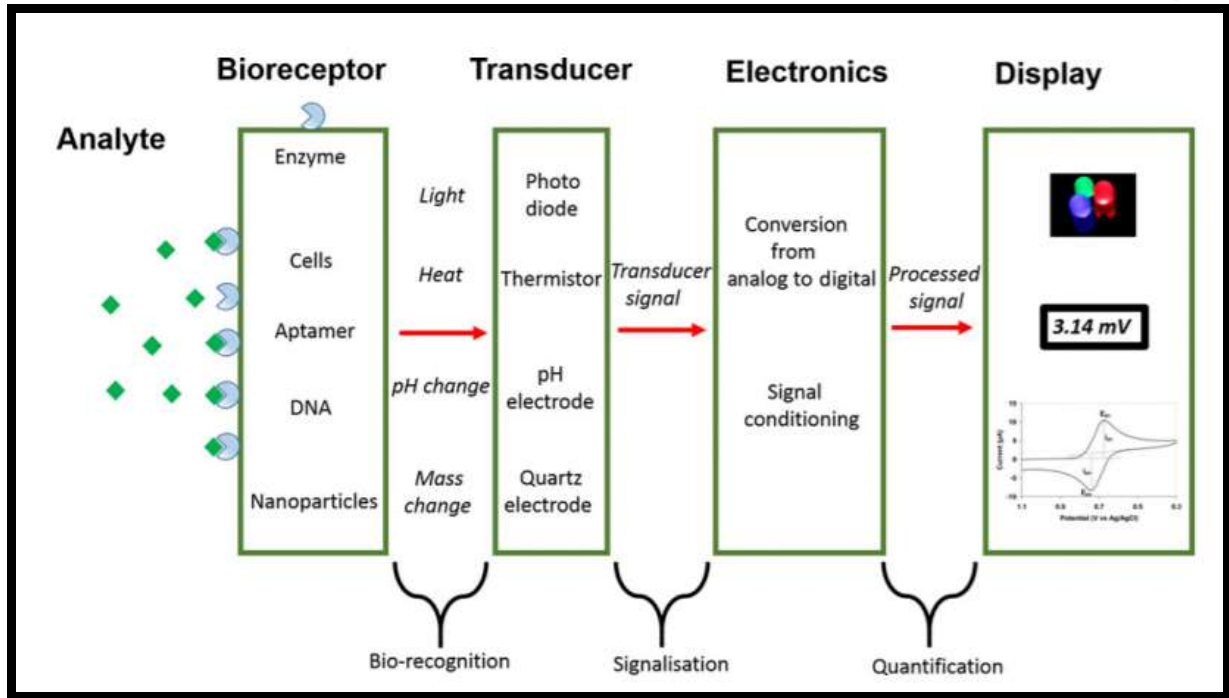
Analit: Tespit edilmesi gereken bir madde. Örneğin, glikoz, glikozu saptamak için tasarlanmış bir biyosensörde bir "analittir".

Biyoreseptör: Analiti özel olarak tanıyan bir molekül, biyoreseptör olarak bilinir. Enzimler, hücreler, aptamerler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve antikolar, biyoreseptörlerin bazı örnekleridir. Biyoreseptörün analit ile etkileşimi üzerine sinyal oluşturma süreci (ışık, ısı, pH, yük veya kütle değişimi vb. şeklinde) biyo-tanıma olarak adlandırılır.

Dönüştürücü: Dönüştürücü, bir enerji formunu diğerine dönüştüren bir elementtir. Bir biyosensörde dönüştürücünün rolü, biyo-tanıma olayını ölçülebilir bir sinyale dönüştürmektir. Bu enerji dönüşüm süreci sinyalizasyon olarak bilinir. Çoğu dönüştürücü, genellikle analit-biyoreseptör etkileşimlerinin miktarıyla orantılı olan optik veya elektrik sinyalleri üretir.

Elektronik: Bu, dönüştürülen sinyali işleyen ve görüntüleme için hazırlayan bir biyosensör parçasıdır. Amplifikasyon ve sinyallerin analogdan dijital forma dönüştürülmesi gibi sinyal koşullandırmayı gerçekleştiren karmaşık elektronik devrelerden oluşur. İşlenen sinyaller daha sonra biyosensörün görüntüleme birimi tarafından nicelendirilir.

Ekran: Ekran, bir bilgisayarın sıvı kristal ekranı veya kullanıcı tarafından anlaşılabilir sayılar veya eğriler oluşturan doğrudan yazıcı gibi bir kullanıcı yorumlama sisteminden oluşur. Bu bölüm genellikle, biyosensörün sonuçlarını kullanıcı dostu bir şekilde üreten bir donanım ve yazılım kombinasyonundan oluşur. Ekrandaki çıkış sinyali, son kullanıcının gereksinimlerine bağlı olarak sayısal, grafik, tablo veya görüntü olabilir.



Görsel 2: Biyosensör bileşenlerinin şematik gösterimi (38).

1.2.2. Biyosensörlerin Nitelikleri

Her biyosensörün sahip olduğu belirli statik ve dinamik nitelikler vardır. Bu özelliklerin optimizasyonu, biyosensörün performansını etkilemektedir.

Seçicilik: Bir biyosensörün en önemli özelliğidir. Seçicilik, bir biyoreseptörün diğer katkı maddeleri ve kirleticiler içeren bir numunedeki belirli bir analiti tespit etme yeteneğidir. Seçiciliğin en iyi örneği, bir antijenin antikor ile etkileşimi ile gösterilir. Klasik olarak, antikorlar biyoreseptör görevi görür ve dönüştürücünün yüzeyinde hareketsiz hale getirilir. Antijeni içeren bir solüsyon daha sonra antikorların sadece antijenlerle etkileşime girdiği dönüştürücüye maruz bırakılır. Bir biyosensör oluşturmak için, biyoreseptörleri seçerken seçicilik ana düşüncedir.

Tekrarlanabilirlik: Biyosensörün kopyalanmış bir deney düzeneği için aynı tepkileri üretme yeteneğidir. Tekrarlanabilirlik, bir biyosensördeki dönüştürücünün ve elektroniğin kesinliği ve doğruluğu ile karakterize edilir. Hassasiyet, bir numune her ölçüldüğünde sensörün benzer sonuçlar verme yeteneğidir ve doğruluk, bir numune birden fazla ölçüldüğünde sensörün gerçek değere yakın bir ortalama değer sağlama kapasitesini gösterir. Yeniden üretilebilir sinyaller, bir biyosensörün tepkisi üzerinde yapılan çıkarsamaya yüksek güvenilirlik ve sağlamlık sağlar.

Kararlılık: Biyolojilama sistemi içindeki ve çevresindeki ortam bozukluklarına karşı duyarlılık derecesidir. Bu bozulmalar, ölçüm altındaki bir biyosensörün çıkış sinyallerinde bir kaymaya neden olabilir. Bu, ölçülen konsantrasyonda bir hataya neden olabilir ve biyosensörün kesinliğini ve doğruluğunu etkileyebilir. Bir biyosensörün uzun inkübasyon adımları veya sürekli izleme gerektirdiği uygulamalarda stabilite en önemli özelliktir.

Duyarlılık: Bir biyosensör tarafından algılanabilen minimum analit miktarı, algılama sınırını veya duyarlılığını tanımlar. Bir dizi tıbbi ve çevresel izleme uygulamasında, bir numunede eser miktarda analit varlığını doğrulamak için ng/ml veya hatta fg/ml kadar düşük analit konsantrasyonunu saptamak için bir biyosensör gerekir.

Doğrusallık: Biyosensörün doğrusallığı, biyosensörün çözünürlüğü ve test edilen analit konsantrasyonları aralığı ile ilişkilendirilebilir. Biyosensörün çözünürlüğü, biyosensörün yanıtında bir değişiklik meydana getirmek için gerekli olan bir analitin konsantrasyonundaki en küçük değişiklik olarak tanımlanır. Uygulamaya bağlı olarak, çoğu biyosensör uygulaması yalnızca analit tespiti değil, aynı zamanda geniş bir çalışma aralığında analit konsantrasyonlarının ölçülmesini gerektirdiğinden iyi bir çözünürlük gereklidir. Doğrusallıkla ilişkili diğer bir terim, biyosensör yanıtının konsantrasyonla doğrusal olarak değiştii analit konsantrasyonlarının aralığı olarak tanımlanan doğrusal aralıktır.

1.2.3. Biyosensörlerin Kullanım Alanları

Biyosensörler, yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Çevresel izleme, hastalık tespiti, gıda güvenliği, savunma, ilaç keşfi ve daha pek çok alanda kullanımları bulunmaktadır. Biyosensörlerin ana uygulamalarından biri, bir hastalığın göstergesi veya bir ilacın hedefi olan biyomoleküllerin saptanmasıdır. Örneğin, elektrokimyasal biyolojilama teknikleri, protein kanseri biyobelirteçlerini saptamak için klinik araçlar olarak kullanılabilir (39-41). Biyosensörler ayrıca gıda izlenebilirliğini, kalitesini, güvenliğini ve besin değerini izlemek için platformlar olarak kullanılabilir (42,43). Biyosensörler, hem sınırlı kaynaklarda hem de karmaşık tıbbi kurulumlarda teknolojik olarak gelişmiş cihazlar olarak kullanılabilirler. İlaç keşfindeki uygulamalarda, savunma amaçlı toksik materyaller olarak kabul edilen bir dizi kimyasal ve biyolojik ajanın tespitinde, kalp pili ve diğer prostetik cihazlar gibi yapay implante edilebilir cihazlardaki kullanım için ve kanalizasyon epidemiyolojisi araştırmalarında, son olarak da atık sularındaki SARS-CoV-2 RNA konsantrasyonlarının ölçümlerinde biyosensörler kullanılmaktadır (44-50).

2. SONUÇ

Sonuç olarak son yıllarda hızlı bir şekilde gelişen sentetik biyoloji alanı ve geliştirilen biyosensörlerle sağlık ve tarım alanlarında ilerlemeler kaydedilmiştir. Sentetik biyolojinin tıp alanında uygulama alanı olan faj bazlı tedavi, CAR T-hücre tedavisi ve CRISPR/Cas9 tedavileri, tarım alanındaki yapay fotosentez, mayaların kullanımı, tasarlanmış bakteriler ve hücresel tarım teknolojileri ile hem tedavi hem de hastalık önleme amaçlı çalışmalar hız kazanmıştır. Biyosensörler ise zorlu ve/veya algılanması pahalı olan ilgili sinyalleri kolayca algılanabilir çıktılara dönüştürebildikleri için çevresel sinyalleri algılamak ve ölçmek için geleneksel analitik araçlara bir alternatiftir. Geliştirilen biyosensörlerle çevresel izleme, hastalık tespiti, gıda güvenliği, savunma, ilaç keşfi gibi alanlarda çok kapsamlı analizler yapılabilmektedir. Hem sentetik biyolojinin hedefleri hem de biyosensörlerin uygulamaları özellikle sağlık ve tarım alanlarında yaşam kalitesini arttırmayı amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Leduc, S. 1912. La Biologie Synthetique. A. Poinat, Paris.
2. Quinn JY, Cox RS 3rd, Adler A, Beal J, Bhatia S, Cai Y, Chen J, Clancy K, Galdzicki M, Hillson NJ, Le Novère N, Maheshwari AJ, McLaughlin JA, Myers CJ, P U, Pocock M, Rodriguez C, Soldatova L, Stan GB, Swainston N, Wipat A, Sauro HM. SBOL Visual: A Graphical Language for Genetic Designs. PLoS Biol. 2015 Dec 3;13(12):e1002310. doi: 10.1371/journal.pbio.1002310.
3. Mishra D, Rivera PM, Lin A, Del Vecchio D, Weiss R. A load driver device for engineering modularity in biological networks. Nat Biotechnol. 2014 Dec;32(12):1268-75. doi: 10.1038/nbt.3044. Epub 2014 Nov 24.
4. Nielsen AA, Der BS, Shin J, Vaidyanathan P, Paralanov V, Strychalski EA, Ross D, Densmore D, Voigt CA. Genetic circuit design automation. Science. 2016 Apr 1;352(6281):aac7341. doi: 10.1126/science.aac7341.
5. Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli. Nature. 2000 Jan 20;403(6767):339-42. doi: 10.1038/35002131.
6. Meng F, Ellis T. The second decade of synthetic biology: 2010-2020. Nat Commun. 2020 Oct 14;11(1):5174. doi: 10.1038/s41467-020-19092-2.



7. Yang S, Sleight SC, Sauro HM. Rationally designed bidirectional promoter improves the evolutionary stability of synthetic genetic circuits. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jan 7;41(1):e33. doi: 10.1093/nar/gks972. Epub 2012 Oct 23.
8. Chappell J, Watters KE, Takahashi MK, Lucks JB. A renaissance in RNA synthetic biology: new mechanisms, applications and tools for the future. *Curr Opin Chem Biol.* 2015 Oct;28:47-56. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.05.018. Epub 2015 Jun 18.
9. Khalil AS, Lu TK, Bashor CJ, Ramirez CL, Pyenson NC, Joung JK, Collins JJ. A synthetic biology framework for programming eukaryotic transcription functions. *Cell.* 2012 Aug 3;150(3):647-58. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.045
10. Siegal-Gaskins D, Tuza ZA, Kim J, Noireaux V, Murray RM. Gene circuit performance characterization and resource usage in a cell-free "breadboard". *ACS Synth Biol.* 2014 Jun 20;3(6):416-25. doi: 10.1021/sb400203p. Epub 2014 Apr 7. .
11. Kis Z, Pereira HS, Homma T, Pedrigi RM, Krams R. Mammalian synthetic biology: emerging medical applications. *J R Soc Interface.* 2015 May 6;12(106):20141000. doi: 10.1098/rsif.2014.1000.
12. Cao Y, Ryser MD, Payne S, Li B, Rao CV, You L. Collective Space-Sensing Coordinates Pattern Scaling in Engineered Bacteria. *Cell.* 2016 Apr 21;165(3):620-30. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.006.
13. Solé RV, Montañez R, Duran-Nebreda S. Synthetic circuit designs for earth terraformation. *Biol Direct.* 2015 Jul 18;10:37. doi: 10.1186/s13062-015-0064-7.
14. Cheng AA, Lu TK (2012) Synthetic biology: an emerging engineering discipline. *Annu Rev Biomed Eng* 14(1):155–178.
15. Claesen J, Fischbach MA (2015) Synthetic microbes as drug delivery systems. *ACS Synth Biol* 4(4):358–364.
16. Álvarez B, Fernández LÁ (2017) Sustainable therapies by engineered bacteria. *Microb Biotechnol* 10(5):1057–1061.
17. Jain A, Bhatia P, Chugh A (2012) Microbial synthetic biology for human therapeutics. *Syst Synth Biol* 6(1–2):9–22.

18. Hong A (2018) CRISPR in personalized medicine: industry perspectives in gene editing. *Semin Perinatol* 42(8):501–507.
19. Azam A, Tanji Y (2019) Bacteriophage-host arm race: an update on the mechanism of phage resistance in bacteria and revenge of the phage with the perspective for phage therapy. *Appl Microbiol Biotechnol* 103(5):2121–2131.
20. Zhang M, Zhang D, Shi H (2017) Application of chimeric antigen receptor-engineered T cells in ovarian cancer therapy. *Immunotherapy* 9(10):851–861
21. Ding Z (2018) The promise and challenges of chimeric antigen receptor T cells in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Ann Transl Med* 6(11):235–235.
22. Jiang F, Doudna J (2017) CRISPR–Cas9 structures and mechanisms. *Annu Rev Biophys* 46(1):505–529.
23. Qi L, Larson M, Gilbert L, Doudna J, Weissman J, Arkin A, Lim W (2013) Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell* 152(5):1173–1183.
24. Goold H, Wright P, Hailstones D (2018) Emerging opportunities for synthetic biology in agriculture. *Genes* 9(7):341.
25. Yu S, Jain P (2019) Plasmonic photosynthesis of C1–C3 hydrocarbons from carbon dioxide assisted by an ionic liquid. *Nat Commun* 10(1):2022.
26. Szymanski E, Calvert J (2018) Designing with living systems in the synthetic yeast project. *Nat Commun* 9(1):2950.
27. Thimiri Govinda Raj DB, Ghesquiere B, Tharkeshwar AK, Coen K, Derua R, Vanderschaeghe D, Rysman E, Bagadi M, Baatsen P, De Strooper B, Waelkens E, Borghs G, Gevaert K, Annaert W (2011) A novel strategy for the comprehensive analysis of the biomolecular composition of isolated plasma membranes. *Mol Syst Biol* 7:541.
28. Thimiri Govinda Raj DB, Khan NA, Venkatachalam S, Chu DT (2019) Step by step protocol for superparamagnetic nanoparticle based plasma membrane isolation from eukaryotic cell. *Methods Mol Biol*.
29. Thimiri Govinda Raj DB, Khan NA (2019) Protocol for eukaryotic plasma membrane isolation using superparamagnetic nanoparticles. *J Magn Mater* 476:628–631.

30. Thimiri Govinda Raj DB, Garzoni F, Gavin AC, Gibson T, Berger I (2014) SynBac: designer minimal baculovirus genome for drug discovery. *FEBS J* 281(s1):9–55.
31. Mirkin BG, Fenner TI, Galperin MY, Koonin EV (2003) Algorithms for computing parsimonious evolutionary scenarios for genome evolution, the last universal common ancestor and dominance of horizontal gene transfer in the evolution of prokaryotes. *BMC Evol Biol* 3:2.
32. Gibson DG et al (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319:1215–1220.
33. Chen IA, Roberts RW, Szostak JW (2004) The emergence of competition between model protocells. *Science* 305:1474–1476.
34. Shuler ML, Foley P, Atlas J (2012) Modeling a minimal cell. *Methods Mol Biol* 881:573–610.
35. Cremer, M. (1906) Über die Ursache der elektromotorischen Eigenschaften der Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den polyphasischen "Elektrolytketten". *Z. Biol.* 47, 562–608.
36. Heineman, W.R. and Jensen, W.B. (2006) Leland C. Clark Jr. (1918–2005). *Biosens. Bioelectron.* 21, 1403–1404.
37. Guilbault, G.G. and Montalvo, Jr, J.G. (1969) Urea-specific enzyme electrode. *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2164–2165.
38. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem.* 2016 Jun 30;60(1):1-8. doi: 10.1042/EBC20150001.
39. Jolly, P., Formisano, N. and Estrela, P. (2015) DNA aptamer-based detection of prostate cancer. *Chem. Pap.* 69, 77–89.
40. Jolly, P., Formisano, N., Tkač, J., Kasáček, P., Frost, C.G. and Estrela, P. (2015) Label-free impedimetric aptasensor with antifouling surface chemistry: a prostate specific antigen case study. *Sens. Actuators B* 209, 306–312.
41. Formisano, N., Jolly, P., Bhalla, N., Cromhout, M., Flanagan, S.P. and Fogel, R. et al. (2015) Optimisation of an electrochemical impedance spectroscopy aptasensor by

- exploiting quartz crystal microbalance with dissipation signals. *Sens. Actuators B* 220, 369–375.
42. Sharma, T.K., Ramanathan, R., Rakwal, R., Agrawal, G.K. and Bansal, V. (2015) Moving forward in plant food safety and security through nanobiosensors: adopt or adapt biomedical technologies? *Proteomics* 15, 1680–1692.
 43. Van Dorst, B., Mehta, J., Bekaert, K., Rouah-Martin, E., De Coen, W., Dubrue, P. et al. (2010) Recent advances in recognition elements of food and environmental biosensors: a review. *Biosens. Bioelectron.* 26, 1178–1194.
 44. Bhalla, N., Di Lorenzo, M., Pula, G. and Estrela, P. (2014) Protein phosphorylation analysis based on proton release detection: potential tools for drug discovery. *Biosens. Bioelectron.* 54, 109–114.
 45. Bhalla, N., Di Lorenzo, M., Pula, G. and Estrela, P. (2015) Protein phosphorylation detection using dual-mode field-effect devices and nanoplasmonic sensors. *Sci. Rep.* 5, 8687.
 46. Bhalla, N., Formisano, N., Miodek, A., Jain, A., Di Lorenzo, M., Pula, G. et al. (2015) Plasmonic ruler on field-effect devices for kinase drug discovery applications. *Biosens. Bioelectron.* 71, 121–128.
 47. Paddle, B.M. (1996) Biosensors for chemical and biological agents of defence interest. *Biosens. Bioelectron.* 11, 1079–1113.
 48. Grayson, A.C.R., Shawgo, R.S., Johnson, A.M., Flynn, N.T., Li, Y., Cima, M.J. et al. (2004) A BioMEMS review: MEMS technology for physiologically integrated devices. *Proc. IEEE* 92, 6–21.
 49. Parker, K.K. and O'Grady, M. (2015) Porous electroactive hydrogels and uses thereof. U.S. Pat. 8,999,378 B2.
 50. Yang, Z., Kasprzyk-Hordern, B., Frost, C.G., Estrela, P. and Thomas, K.V. (2015) Community sewage sensors for monitoring public health. *Environ. Sci. Technol.* 49, 5845–5846.

GLOBAL HİPOMETİLASYON VE APC2, DRD2 VE NR3C1 HİPERMETİLASYONUNUN TÜRK POPÜLASYONUNDA SİGARA İÇME RİSKİNE ETKİSİ

Doç. Dr. MEHMET ATILLA UYSAL¹, Doç. Dr. HALİT ÇINARKA², Doç. Dr. AYŞE FEYDA NURSAL³, M.Sc. Bio. YASEMİN OYACI⁴, Prof. Dr. SACİDE PEHLİVAN⁵

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
- ORCID ID: 0000-0002-0430-498X

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
- ORCID ID: 0000-0002-4910-149X

³ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü
- ORCID NO: 0000-0001-7639-1122

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
- ORCID ID: 0000-0002-1338-0087

⁵ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
- ORCID ID: 0000-0003-1272-5845

ÖZET

Epigenetik mekanizmalar, nükleotid dizisini değiştirmeden gen ekspresyonundaki kalıtsal değişikliklerin temel düzenleyicileridir. DNA metilasyonu ise üzerinde en çok çalışılan epigenetik modifikasyondur. DNA metilasyonu, bir CpG dinükleotidindeki sitozinin 5-karbonundan yapıya bir metil grubunun kovalent bağlanmasıyla gerçekleşen ve gen ekspresyonunu düzenleyerek hücre fonksiyonlarını değiştiren epigenetik bir mekanizmadır. Sigara içmek hem global hem de gene özgü DNA metilasyonunu etkileyen yaygın bir faktördür. Bu nedenle, bir Türk popülasyonunda sigara içmenin DRD2, NR3C1, APC2 genlerinin promotör metilasyon durumu ve global metilasyon üzerindeki etkisini araştırdık. Çalışmaya sigara içen 150 kişi ve hiç sigara içmemiş 102 kişi dahil edildi. Tüm çalışma grubundan alınan kanlardan genomik DNA izole edildi. Global DNA metilasyonu, 5-mC DNA Elisa kiti kullanılarak ölçüldü. DRD2, APC2 ve NR3C1 genlerinin metilasyon durumları ise, metilasyon spesifik-polimeraz zincir reaksiyonu (MS-PCR) yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlar, sigara içenlerin ve hiç sigara içmeyenlerin farklı APC2 gen hipermetilasyonuna ve global hipometilasyonuna sahip olduğunu göstermektedir. APC2 gen parsiyel hipermetilasyonu sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre daha yüksek olarak belirlendi (p=0.00012). Global hipometilasyon sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (p=0.000). DRD2 ve NR3C1

promotör metilasyonu ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. ($p>0.05$). Sigara içmek gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörleri epigenomu etkilediği ve çeşitli hastalıklar ile kanser riskine yol açtığı bilinmektedir. Sonuçlarımız, global hipometilasyonun ve APC2 gen promotörü hipermetilasyonunun sigara içmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz verilerin, kişiselleştirilmiş bir hasta profili oluşturmak ve sigarayla ilişkili olumsuz sonuçları tahmin etmek için faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Global hipometilasyon, Promotor hipermetilasyon, MS-PCR.

ABSTRACT

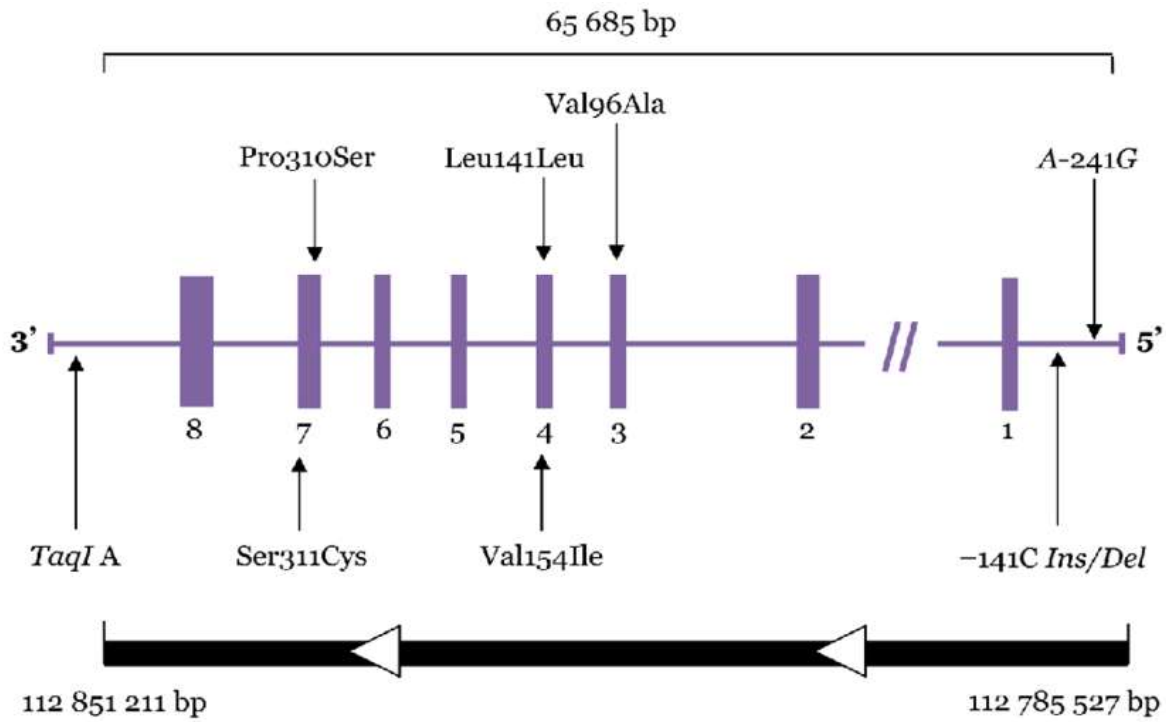
Epigenetic mechanisms are essential regulators of heritable changes in gene expression without changing the nucleotide sequence. DNA methylation is the most widely studied epigenetic modification. DNA methylation is an epigenetic mechanism that occurs by covalent attachment of a methyl group from the 5-carbon of cytosine in a CpG dinucleotide to the structure and modifies cell functions by regulating gene expression. Smoking is a common factor affecting both global and gene-specific DNA methylation. Therefore, we investigated the effect of smoking on the promoter methylation status and global methylation of the DRD2, NR3C1, APC2 genes in a Turkish population. The study included 150 smokers and 102 never-smokers. Genomic DNA was isolated from the blood taken from the entire study group. Global DNA methylation was measured using the 5-mC DNA Elisa kit. The methylation status of DRD2, APC2 and NR3C1 genes were analyzed by methylation specific-polymerase chain reaction (MS-PCR) method. Obtained data were evaluated statistically. The results show that smokers and never-smokers have differential APC2 gene hypermethylation and global hypomethylation. Partial hypermethylation of the APC2 gene was found to be higher in smokers than in non-smokers ($p=0.00012$). Global hypomethylation was observed to be significantly increased in smokers compared to non-smokers ($p=0.000$). DRD2 and NR3C1 promoter methylation did not differ statistically between the groups. ($p>0.05$). Environmental and lifestyle factors such as smoking are known to affect the epigenome and lead to the risk of various diseases and cancer. Our results showed that global hypomethylation and APC2 gene promoter hypermethylation are associated with smoking. We think that the data we have obtained can be beneficial for establishing an individualized patient profile and predicting smoking-related adverse outcomes.

Keywords: Global hypomethylation, Promotor hypermethylation, MS-PCR.

1. GİRİŞ

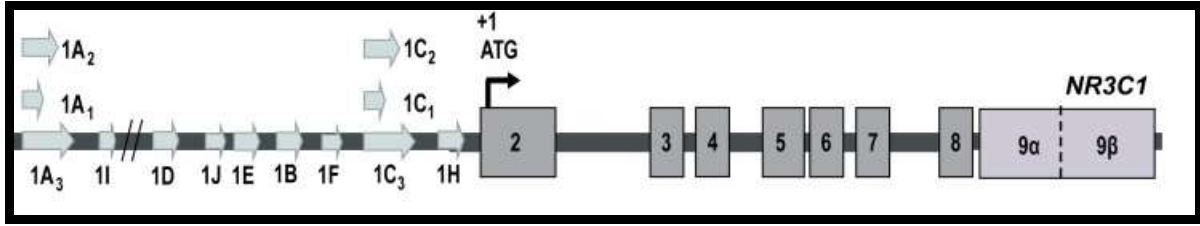
4.000'den fazla toksik kimyasal içeren sigara dumanı, vücuttaki hemen hemen tüm organlarda tehlikeli olumsuz etkiler bırakır. Akciğer kanseri, özofagus kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ağız boşluğu kanserleri, kardiyovasküler hastalık, astım, osteoporoz, arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus ve katarakt gibi sigaraya bağlı hastalıklar ve gebelik komplikasyonları, özellikle yaşlı nüfusta çok yaygındır. (1). Kapsamlı kanıtlara dayanarak, nikotin, tütün içiminin bağımlılık yaratan bileşenidir. Geliştirilmiş görev performansı ve hafıza,

daha düşük kaygı ve gerginlik, daha yüksek zevk ve kilo kontrolü ile ilişkili birkaç nörotransmitterin serbest bırakılması nikotin tarafından uyarılır (2). Adenil siklaz aktivitesi, dopamin reseptörünün D2 alt tipini kodlayan insan D2 dopamin reseptör geni (DRD2) (11q23.2, 66.097 baz) ve fonksiyonlarını kodlamak için inhibe edilir (2). DRD2 geni ile şizofreni, kokain bağımlılığı ve patolojik kumar oynama gibi bazı psikolojik bozukluklar arasında bir ilişki vardır (3). DRD2 gen varyantlarının tütün içimi de dahil olmak üzere çeşitli bağımlılık yapan davranışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (4, 5).



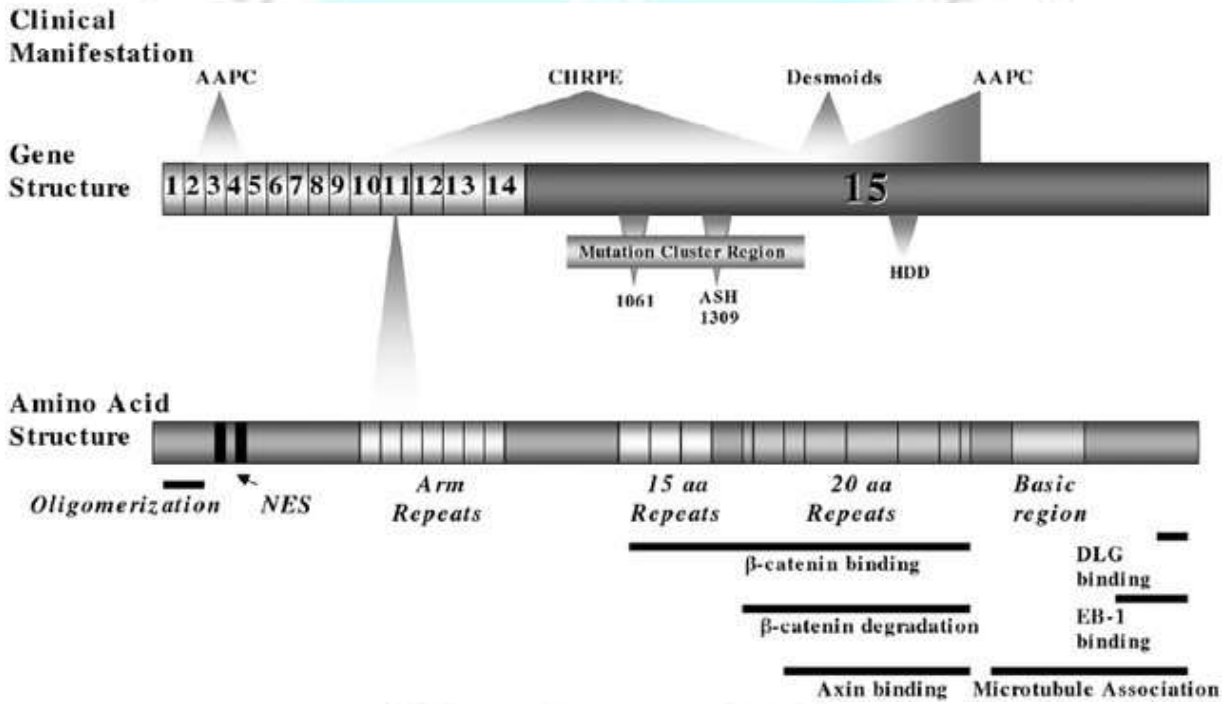
Görsel 1: DRD2 gen yapısı ve polimorfizmleri (6).

Glukokortikoidler stresli ve bazal koşullarda homeostazı düzenler ve adrenal bezler tarafından steroid hormonlar olarak salgılanır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aktivasyonu bastırılır ve negatif bir geri besleme döngüsünde hareket eden glukokortikoidler aracılığıyla stres etkeni azaltılarak homeostaz teşvik edilir. Moleküler düzeyde, glukokortikoidler, bu olumsuz geribildirim elde etmek için Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 Grup C Üye 1 (NR3C1) tarafından kodlanan transkripsiyon faktörleri olan glukokortikoid reseptörlerine bağlanır (7). Birkaç insan çalışması, NR3C1 metilasyon seviyeleri ile anormal kortizol stres tepkileri tarafından gösterilen HPA işleyişindeki varyasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir (8, 9). Stroud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi ile plasental NR3C1 promotörünün modifiye metilasyonu ve plasental NR3C1 metilasyon derecesi ile doğumdan sonraki ilk ayda bebek reaktif ve bazal kortizol üzerindeki etkileri arasında bir ilişki bulunmuştur. (10).



Görsel 2: NR3C1 gen yapısı (11).

İnsan APC (adenomatous poliposis koli) geni, kromozom 5'in uzun (q) kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı gen olarak 2843 amino asitli 312 kDa'lık bir proteini kodlar. APC geninin inaktive edilmesinin bir başlatıcı olay olduğuna inanılmaktadır (12). Wnt sinyal yolunun üyeleri, bağırsak kriptlerinde hücre bölünmesinin bir uyarıcısı olarak β -katenin ekspresyonunu destekleyen APC geni tarafından inhibe edilir (13). APC, genomik stabiliteyi ve kromozom ayrılmasını düzenlemek için mitozda kritik bir rol oynar (14). İki çalışmada sigara içiminin APC mutasyonu ile tanımlanan tümörün moleküler özelliklerine bağlı olarak kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (15, 16).



Görsel 3: APC gen ve aminoasit yapısı (17).

Bir dizi yüksek düzeyde korunmuş süreç, normal gelişime ve organ ve hücrel homeostaz varyasyonlarına adaptasyona katkıda bulunan genlerin protein ekspresyonunu ve epigenetik düzenlemesini gerçekleştirir (18). Fenotip, ana nükleotid dizisini değiştirmeden, çoğunlukla araştırılan epigenetik mekanizma olarak DNA metilasyonu ile değiştirilir. Gene özgü hipermetilasyon, spesifik olmayan global DNA hipometilasyonu ile birlikte bulunabilir. DNA hipometilasyonunda, DNA metilasyonu genellikle meydana geldiği genomik bölgelerde kaybolur ve bunun genom çapında bir fenomen olduğu düşünülür (19). Sigaranın etkisinin çeşitli hastalıklardaki kesin mekanizmaları bilinmemektedir, ancak modifiye DNA metilasyon

paternlerinin hastalığın etiyolojisine aracılık ettiği yaygın olarak bilinmektedir. Birkaç çalışmada, sigara içme davranışıyla ilgili DNA metilasyon kalıpları. DNA metilasyonunun değişme derecesi sigara içme yoğunluğundan kaynaklanmaktadır (20, 21). Metilasyon kalıpları sayesinde, mevcut sigara içenler sigara içmeyenlerden ve eski sigara içenler sigara içmeyenlerden ayırt edilir. Bu, yalnızca kotinin düzeylerinin ölçülmesiyle kolayca doğrulanamaz (22).

Bu çalışmada, Türk popülasyonunda sigara içmenin DRD2, NR3C1 ve APC2 genlerinin promotör metilasyon durumu ve global hipometilasyon üzerindeki etkisini araştırdık.

2. METODLAR

2.1. Çalışma Populasyonu

150 sigara içen (70 kadın ve 80 erkek; ortalama yaş: 43 ± 13) ve hiç sigara içmemiş 102 kişi (41 kadın ve 61 erkek; ortalama yaş: 30 ± 10) çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar için günlük tüketilen ortalama tütün miktarı toplanmıştır. Aktif içiciler, bir yıldan uzun süredir günde birden fazla sigara içenler olarak tanımlanan sigara içenler grubuna dahil edildi. Sigara içme derecesi, Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi (FTND) puanlarıyla değerlendirildi (23). Hayatında hiç sigara içmemiş olanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm katılımcılar, bu çalışmaya kaydolmadan önce bilgilendirilmiş onam verdi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak Etik Kurul tarafından onaylandı.

2.2. DNA İzolasyonu

Tüm bireylerden EDTA'lı tüplere 3 ml periferik venöz kan örneği alındı. Genomik DNA, Plus Blood Genomic DNA Purification test kiti (GeneMark, ABD) kullanılarak tam kandan izole edildi.

2.3. Global Metilasyon Analizi

Üreticinin kılavuzuna göre, global DNA metilasyonu, 5-mC DNA ELISA Kiti (Zymo Research) kullanılarak ölçüldü. Her numunedeki 5-mC yüzdesi, bilinen 5-mC miktarlarına sahip altı DNA kontrol numunesinin absorbans değerlerinin logaritmik olarak çizilmesiyle oluşturulan eğim ve y-kesişimi kullanılarak hesaplandı (24). Numunelerin %25'i ölçümleri doğrulamak için tekrarlandı.

2.4. Metilasyon Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu (MS- PCR)

DNA izolasyonundan sonra tüm DNA örneklerine bisülfid modifikasyonu yapıldı. Bu analiz için üreticinin tavsiyelerine göre EZ-96 DNA Metilasyon-Gold kit kullanıldı (ZymoResearch, Almanya). DRD2, NR3C1 ve APC2 genlerinin metilasyon durumları Metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (MSP-PCR) yöntemi ile analiz edildi (25-27).

2.5. İstatistiksel Analiz

Veri analizi için SPSS for Windows (versiyon 20.0; SPSS, Chicago, IL) yazılımı kullanıldı. Kontrol grupları ve hastalar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu analiz için olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralıkları kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun global ve promotor metilasyon sonuçları arasındaki farkları karşılaştırmak için X² testi kullanıldı. Gerekirse Fisher testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. SONUÇLAR

Toplam 150 sigara içen ve 102 hiç sigara içmeyen kişi, global metilasyon ve DRD2, NR3C1 ve APC2 gen metilasyonu için değerlendirildi. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri Çizelge 1'de sunulmuştur.

Çizelge 1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

	Sigara İçen Grup n:150 (%)	Sigara İçmeyen Grup n:102 (%)
Yaş, Ort±SD	43±13	30±10
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	80 (53.33)	61 (59.81)
Kadın	70 (47.67)	41 (40.19)

DRD2, NR3C1 ve APC2 gen hipermetilasyon durumunu ve global hipometilasyonu değerlendirdik. Sonuçlar, sigara içenlerin ve hiç sigara içmeyenlerin farklı APC2 gen hipermetilasyonuna ve global hipometilasyonuna sahip olduğunu göstermektedir. APC2 gen kısmi hipermetilasyonu sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre daha yüksek bulundu ($p=0.00012$). DRD2 ve NR3C1 promotör metilasyonu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Global hipometilasyon sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre anlamlı olarak arttı ($p=0.000$). Veriler Çizelge 2'de gösterilmektedir.

Çizelge 2: Çalışma Grubunun Global DNA Metilasyonu ile DRD2, NR3C1 ve APC Gen Metilasyon Analizi Sonuçları

	Sigara İçen Grup n:150 (%)	Sigara İçmeyen Grup n:102 (%)	p
DRD2			
Kısmi Metile	79 (52.67)	59 (57.84)	0.41772
Unmetile	71 (47.33)	43 (42.15)	

NR3C1

Kısmi Metile	143 (95.33)	93(91.17)	0.18408
Unmetile	7 (4.67)	9 (8.83)	
APC2			
Kısmi Metile	41 (27.34)	8 (7.85)	0.00012
Unmetile	109 (72.66)	94 (92.15)	
Global Metilasyon %, ort±SD	34.56±19.38	13.27±5.24	0.000

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sigara içenlerde global DNA metilasyonu ile DRD2, NR3C1 ve APC2 genlerinin metilasyon durumunu araştırdık. Sonuçlarımız, epigenetik değişikliklerin sigara içenler ve hiç sigara içmeyenler arasında farklılık gösterdiğini destekledi. Genomik kararsızlığın bir göstergesi olan global metilasyon, sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksekti. Ayrıca, sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere göre APC2 geninde kısmi metillenmenin daha yüksek olduğunu bulduk.

Epigenetik araştırma, biyolojide hızla heyecan verici ve gelişen bir alan haline geliyor. Epigenetik, protein, DNA veya RNA'nın başlangıç dizilerini değiştirmeden kovalent modifikasyonlarının incelenmesi anlamına gelir. Bu değişiklikler, çevresel uyarılara yanıt olarak ve gelişim sırasında gen ekspresyonunu düzenler. Metilasyon değişiklikleri de dahil olmak üzere epigenetik değişikliklerin, insan hastalıklarının gelişmesinde ve başlamasında ve çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerde bazı önemli roller oynadığı bulunmuştur (28). Genler ve çevre arasındaki ilişki olarak epigenetik, memelilerde normal gelişim ve büyümeye katkıda bulunur. Monozigotik ikizler, çevresel faktörlerin belirli bir özellik üzerindeki etkisini değerlendirmek için güçlü bir model sunar. Genetik olarak özdeş deneklerde, yaşam tarzına veya çevresel faktörlere farklı maruz kalma deneyimlerinde, tüm farklılıklar doğrudan ikizlerin yaşadığı bu ortak olmayan ortamdan kaynaklanabilir (29, 30). DNA metilasyonu normal gelişim için oldukça önemlidir. Dokuya özgü gen ekspresyonunu düzenler, ancak aynı zamanda X kromozomu inaktivasyonunda ve gen baskısında da rol oynar. Metilasyon, metabolik bozukluklara, nörolojik bozukluklara, otoimmün hastalıklara ve yaşlanmaya katkıda bulunur (31). Sigaraya maruz kalmanın güçlü bir çevresel değiştirici olduğu ve doku tipleri arasındaki epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu birçok çalışmada bulunmuştur (32, 33). Birkaç çalışmada, birkaç sitozin-fosfat-guanin (CpG) bölgesinde sigara içme ve modifiye DNA metilasyonu arasında tekrarlanabilir ilişkiler olmuştur. İlk trimesterden sonra, doğum öncesi dumana maruz kalma, DNA metilasyon durumunu ve fetüs gelişimini etkileyebilir (34). Yavru, çocukluk ve ergenlik öncesi istikrarlı ve kalıcı sonuçlara sahiptir (35). Bir meta-analizde, Joehanes ve arkadaşları, CpG'lerin 185'inin mevcut ve hiç sigara içmeyenler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini bildirdi (36). Nikotini nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR'ler) bağlayarak ve uyararak dopamin seviyeleri yükselir (37). Beyindeki dopaminerjik mezokortikolimbik yolun nikotin ve tütün bağımlılığına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (38). Nikotinin neden olduğu zevkli etkiler ile dopaminerjik hücre

gövdelerinde bulunan reseptörler ile nikotinin bağlanmasından sonra dopamin ödül yolunun uyarılması arasında bir ilişki vardır, bu da mezolimbik sistemin çekirdeğindeki akumbenste dopamin salınımını artırır (39). Hagerty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DRD2 metilasyonunun alkol sorunlarının ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (40). NR3C1 geni tarafından kodlanan glukokortikoid reseptör proteinleri, HPA ekseninin inhibe edici sinyalleşme süreçlerine katkıda bulunur (7). Bu, çevresel strese karşı insan tepkisinin altında yatan ana biyolojik mekanizmadır. Kanıtlara göre, glukokortikoid sinyalleşmesindeki bireysel farklılıklar ile müdahaleye verilen farklı yanıt arasında bir ilişki vardır (7). Guo'ya göre, sigara içmenin neden olduğu WNT/ β -katenin sinyalleşmesinin düşük sinyalleme aktivitesi, hava yolu epitelindeki inflamatuvar sitokin üretimini artırabilir ve PPAR δ /p38 MAPK yolu yoluyla kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu inflamasyonuna katkıda bulunabilir (41). Önceki çalışmalar kolorektal kanserde APC gibi bazı WNT inhibitörlerinin DNA metilasyonunu bildirmiştir (42, 43).

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, Türkiye'de sigara kullanımı ile global metilasyon ve bazı genlerin hipermetilasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, sigara içmenin hem global DNA metilasyonunu hem de promotör gen metilasyonunu etkileyebileceğini gösterdi.

5.SONUÇ

Sigara içmek gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörleri epigenomu etkilediği ve çeşitli hastalıklar ile kanser riskine yol açtığı bilinmektedir. Sonuçlarımız, global hipometilasyonun ve APC2 gen promotörü hipermetilasyonunun sigara içmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz verilerin, kişiselleştirilmiş bir hasta profili oluşturmak ve sigarayla ilişkili olumsuz sonuçları tahmin etmek için faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Marakoglu K, Kargin NC, Ucar RM, Kizmaz M. Evaluation of pharmacologic therapies accompanied by behavioural therapy. *Psychiatry and Clinical psychopharmacology*, 2017;27(3):221-27.
2. Clague J, Cinciripini P, Blalock J, Wu X, Hudmon KS. The D2 Dopamine Receptor Gene and Nicotine Dependence Among Bladder Cancer Patients and Controls. *Behav Genet* 2010; 40(1):49-58.
3. Lerman C, Jepson C, Wileyto EP, Epstein LH, Rukstalis M, Patterson F, Kaufmann V, Restine S, Hawk L, Niaura R, Berrettini W. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(1):231-42.
4. Ruzilawati AB, Islam MA, Muhamed SKS, Ahmad I. Smoking Genes: A Case-Control Study of Dopamine Transporter Gene (*SLC6A3*) and Dopamine Receptor Genes (*DRD1*, *DRD2* and *DRD3*) Polymorphisms and Smoking Behaviour in a Malay Male Cohort. *Biomolecules* 2020;10(12):1633.



5. Huang CL, Ou WC, Chen PL, Liu CN, Chen MC, Lu CC, Chen YC, Lin MH, Huang CS. Effects of Interaction Between Dopamine D2 Receptor and Monoamine Oxidase A Genes on Smoking Status in Young Men. *Biol Res Nurs* 2015 ;17(4):422-8.
6. Zahari Z, Salleh MR, Zahri Johari MK, Musa N, Ismail R. A Nested Allele-Specific Multiplex Polymerase Chain Reaction Method for the Detection of DRD2 Polymorphisms. *Malays J Med Sci*. 2011 Oct;18(4):44-57.
7. Zheng Y, Albert D, McMahon RJ, Dodge K, Dick D; Conduct Problems Prevention Research Group. Glucocorticoid Receptor (NR3C1) Gene Polymorphism Moderate Intervention Effects on the Developmental Trajectory of African-American Adolescent Alcohol Abuse. *Prev Sci* 2018; 19(1): 79-89.
8. Alexander N, Kirschbaum C, Wankerl M, Stauch BJ, Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, et al. Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 2018;90:68-75.
9. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
10. Stroud LR, Papandonatos GD, Rodriguez D, McCallum M, Salisbury AL, Phipps MG, Lester B, Huestis MA, Niaura R, Padbury JF, Marsit CJ. Maternal smoking during pregnancy and infant stress response: test of a prenatal programming hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;48:29-40.
11. Leenen FA, Vernocchi S, Hunewald OE, Schmitz S, Molitor AM, Muller CP, Turner JD. Where does transcription start? 5'-RACE adapted to next-generation sequencing. *Nucleic Acids Res*. 2016 Apr 7;44(6):2628-45. doi: 10.1093/nar/gkv1328. Epub 2015 Nov 28.
12. Liang TJ, Wang HX, Zheng YY, Cao YQ, Wu X, Zhou X, Dong SX. APC hypermethylation for early diagnosis of colorectal cancer: a meta-analysis and literature review. *Oncotarget* 2017;8(28):46468-79
13. Ghatak S, Chakraborty P, Sarkar SR, Chowdhury B, Bhaumik A, Kumar NS. Novel APC gene mutations associated with protein alteration in diffuse type gastric cancer. *BMC Med Genet* 2017 ;18(1):61.
14. Kaplan KB, Burds AA, Swedlow JR, Bekir SS, Sorger PK, Nathke IS. A role for the Adenomatous Polyposis Coli protein in chromosome segregation. *Nat Cell Biol*. 2001;3:429-32.
15. Lüchtenborg M, Weijnenberg MP, Kampman E, van Muijen GN, Roemen GM, Zeegers MP, Goldbohm RA, van 't Veer P, de Goeij AF, van den Brandt PA. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiol* 2005; 161(9):806-15.
16. Diergaarde B, Vrieling A, van Kraats AA, van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis* 2003;24:565-571.
17. Morin PJ, Weeraratna AT. The APC tumor suppressor pathway. *Methods Mol Biol*. 2003;222:21-40. doi: 10.1385/1-59259-328-3:021.
18. Comer BS, Ba M, Singer CA, Gerthoffer WT. Epigenetic targets for novel therapies of lung diseases. *Pharmacol Ther* 2015;147:91-110.
19. Zelic R, Fiano V, Grasso C, Zugna D, Pettersson A, Gillio-Tos A, Merletti F, Richiardi L. Global DNA hypomethylation in prostate cancer development and progression: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(1):1-12.
20. Ambatipudi S, Cuenin C, Hernandez-Vargas H, Ghantous A, Le Calvez-Kelm F, Kaaks R, Barrdahl M, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Naska A, Palli D, Krogh V, Polidoro S, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Quirós JR,



- Navar Tobacco smoking-associated genome-wide DNA methylation changes in the EPIC study. *Epigenomics* 2016;8(5):599-618.
21. Wilson R, Wahl S, Pfeiffer L, Ward-Caviness CK, Kunze S, Kretschmer A, Reischl E, Peters A, Gieger C, Waldenberger M. The dynamics of smoking-related disturbed methylation: a two time-point study of methylation change in smokers, non-smokers and former smokers. *BMC Genomics* 2017;18(1):805.
 22. Zhang Y, Florath I, Saum KU, Brenner H. Self-reported smoking, serum cotinine, and blood DNA methylation. *Environ Res* 2016; 146:395-403.
 23. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
 24. Sarabi MM, Naghibalhossaini F. Association of DNA methyltransferase expression with global and gene-specific DNA methylation in colorectal cancer cells. *Cell Biochem Funct* 2015;33 (7):427-433.
 25. Kordi-Tamandani DM, Sahranavard R, Torkamanzei A. Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2013;23(5):183-187.
 26. Lind GE, Kleivi K, Meling GI, Teixeira MR, Thiis-Evensen E, Rognum TO, Lothe RA. ADAMTS1, CRABP1, and NR3C1 identified as epigenetically deregulated genes in colorectal tumorigenesis. *Cell Oncol* 2006;28(5-6):259-272.
 27. Xia Y, Hong Q, Chen X, Ye H, Fang L, Zhou A, Gao Y, Jiang D, Duan S. APC2 and CYP1B1 methylation changes in the bone marrow of acute myeloid leukemia patients during chemotherapy. *Exp Ther Med* 2016;12(5):3047-3052.
 28. Kaur G, Begum R, Thota S, Batra S. A systematic review of smoking-related epigenetic alterations. *Arch Toxicol* 2019;93(10):2715-2740.
 29. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet* 2011;27(3):116-125.
 30. Wong CC, Caspi A, Williams B, Craig IW, Houts R, Ambler A, et al. A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics* 2010;5(6):516-526.
 31. Jin Z, Liu Y. DNA methylation in human diseases. *Genes Dis* 2018;5(1):1-8.
 32. Zong D, Liu X, Li J, Ouyang R, Chen P. The role of cigarette smoke-induced epigenetic alterations in inflammation. *Epigenetics Chromatin* 2019;12(1):65.
 33. Nielsen CH, Larsen A, Nielsen AL. DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: a persistent epigenetic impact on health from maternal lifestyle? *Arch Toxicol* 2016;90(2):231-245.
 34. Küpers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, Vaez A, la Bastide-van Gemert S, Scholtens S, Nolte IM, Richmond RC, Relton CL, Felix JF, Duijts L, van Meurs JB, Tiemeier H, Jaddoe VW, Wang X, Corpeleijn E, Snieder H. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol* 2015;44(4):1224-37.
 35. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR, Wang X, Qui W, Carey V, Nystad W, Håberg SE, Ober C, Nicolae D, Barnes KC, Martinez F, Liu A, Lemanske R, Strunk R, Weiss S, London S, Gilliland F, Raby B; Asthma BRIDGE consortium. Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA CpG methylation. *PLoS One* 2014;9(6):e99716.
 36. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, Guan W, Xu T, Elks CE, Aslibekyan S, Moreno-Macias H, Smith JA, Brody JA, Dhingra R, Yousefi P, Pankow JS, Kunze S, Shah SH, McRae AF, Lohman K, Sha J, Absher DM, Ferrucci L, Zhao W, Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9(5):436-447.

37. Rao TS, Correa, LD, Adams, P, Santori, EM, Sacaan, AI. Pharmacological characterization of dopamine, norepinephrine and serotonin release in the rat prefrontal cortex by neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists. *Brain Res* 2003;990:203–208.
38. Zoli M, Moretti M, Zanardi A, McIntosh JM, Clementi F, Gotti C. Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *J Neurosci* 2002; 22: 8785–8789.
39. Salokangas RK, Vilkmann H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Alanen A, Syvälahti E, Hietala J. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2000;157:632-4.
40. Hagerty SL, YorkWilliams SL, Bidwell LC, Weiland BJ, Sabbineni A, Blaine SK, Bryan AD, Hutchison KE. DRD2 methylation is associated with executive control network connectivity and severity of alcohol problems among a sample of polysubstance users. *Addict Biol* 2020; 25(1):e12684.
41. Guo L, Wang T, Wu Y, Yuan Z, Dong J, Li X, An J, Liao Z, Zhang X, Xu D, Wen FQ. WNT/ β -catenin signaling regulates cigarette smoke-induced airway inflammation via the PPAR δ /p38 pathway. *Lab Invest* 2016;96(2):218-29.
42. Qi J, Zhu Y-Q, Luo J, Tao W-H. Hypermethylation and expression regulation of secreted frizzled-related protein genes in colorectal tumor. *World J Gastroenterol* 2006, 12: 7113-7117.
43. Arnold CN, Goel A, Niedzwiecki D, Dowell JM, Wasserman L, Compton C, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR. APC promoter hypermethylation contributes to the loss of APC expression in colorectal cancers with allelic loss on 5q. *Cancer Biol Ther* 2004,3:960.

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA (OUAS) HASTA ÖTİROİD SENDROMU (HÖS) VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. ESRA DUĞRAL, MD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ORCID ID: 0000-0001-9783-7752

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), üst havayolunun tam ya da tama yakın olarak kapanması nedeni ile uyku sırasında aralıklı hipoksi ataklarının oluşması ile karakterizedir. Bu ataklar sonucunda meydana gelen hipoksik hasar vücutta inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve sonuç olarak sitokin salınımına neden olur. Hasta Ötiroid Sendromu (HÖS), tiroid bezi dışı hastalıkların neden olduğu ve tiroid hormon düzeylerindeki anormallikler ile karakterize klinik bir durumdur. Ciddi sistemik hastalıklarda görülen şok, enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak sitokinlerin salındığı ve HÖS gelişimine neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmada tiroid hormon düzeyleri ile OUAS şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. 2009-2010 yılları arasında HÖS tanısı ile endokrin kliniğinde takip edilen ve horlama, tanıklı apne nedeni ile uyku kliniğine konsülte edilen hastalar incelendi. Çalışmaya hafif OUAS (Apnea-Hipopne indeksi (AHI) :5-15) olan 20 kişi, orta – ağır OUAS (AHI:>15) olan 20 kişi ve OUAS olmayan (AHI:<5) ve kontrol grubu olan 20 kişi dahil edildi. Hasta dosyalarından tiroid fonksiyon testleri, Anti T ve Anti M kaydedildi. Yapılan inceleme sonucunda orta-ağır OUAS grubunda 8 kişide (%40), hafif OUAS grubunda ise 1 kişide (%5) HÖS pozitifliği tespit edildi. Kontrol grubunda HÖS saptanmadı. Hafif OUAS ile kontrol grubu arasında ilişki bulunmazken, orta - ağır OUAS ile hafif OUAS grubu arasında HÖS pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Sonuç olarak bu çalışmada OUAS şiddeti ile HÖS arasında pozitif yönde korrelasyon olduğuna dair ipuçları elde edilmiştir. OUAS’da kullanılan PAP (pozitif havayolu basınç) tedavisi sonrası tiroid fonksiyon testlerinin kontrol edileceği geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), Hasta Ötiroid Sendromu (HÖS), Hipoksi, Tiroid Fonksiyon Testleri.

INVESTIGATION OF PRESENCE OF SICK EUTHYROID SYNDROME (SES) IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS)

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is characterized by the occurrence of intermittent episodes of hypoxia during sleep due to complete or nearly complete closure of the upper airway. The hypoxic damage that occurs as a result of these attacks causes the activation of inflammatory cells in the body and, as a result, the release of cytokines. Sick Euthyroid Syndrome (SES) is a clinical condition caused by non-thyroidal diseases and characterized by abnormalities in thyroid hormone levels. It is estimated that cytokines are released in response to the shock, infection and tissue damage seen in severe systemic diseases and cause the development of SES. In this study, it was aimed to examine the relationship between thyroid hormone levels and OSAS severity. Patients who were followed up in the endocrine clinic with the diagnosis of SES between 2009 and 2010 and who were consulted to the sleep clinic due to snoring and witnessed apnea were analyzed. The study included 20 people with mild OSAS (Apnea-Hypopnea index (AHI) :5-15), 20 people with moderate to severe OSAS (AHI:> 15), and 20 people without OSAS (AHI: <5) and control group. Thyroid function tests, Anti T and Anti M were recorded from patient files. As a result of the examination, SES positivity was detected in 8 people (40%) in the moderate-severe OSAS group and in 1 person (5%) in the mild OSAS group. SES was not detected in the control group. While no relationship was found between mild OSAS and control group, a statistically significant difference was found between moderate-severe OSAS and mild OSAS group in terms of HES positivity ($p<0.001$). As a result, in this study, clues were obtained that there is a positive correlation between the severity of OSAS and SES. There is a need for large-scale studies in which thyroid function tests will be checked after PAP (positive airway pressure) treatment used in OSAS.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Sick Euthyroid Syndrome (HES), Hypoxia, Thyroid Function Tests

1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); gece uykuda iken üst havayolunun tam ya da tama yakın olarak tıkanması sonucunda meydana gelen aralıklı hipoksi ile karakterize bir durumdur [1]. Gece boyunca tekrarlayan tıkanıklık sonucu kan oksijen düzeyinde azalma meydana gelir ve bu durum kişinin sık uyanmasına neden olur. Gece uykunun bölünmesi sonucunda sabah baş ağrısı

ile uyanma, kronik yorgunluk, gündüz aşırı uyku hali gibi semptomlar kaçınılmaz hale gelir. Aralıklı hipoksi, reoksijenasyon ve reperfüzyon mekanizmaları ile dengelenmeye çalışılır. Tüm bu mekanizmalar nedeni ile inflamasyondan sorumlu hücreler aktifleşir ve serum interlökin-6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekrosiz faktör alfa (TNF-alfa) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar mediatörler salınır [2].

OUAS ağırlığına göre gece boyunca tekrarlayan nokürnal hipoksi sonucunda damar duvar yapısında bozulmalar meydana gelir ve hastalarda hipertansiyon, konjektif kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları gelişme riski artar [3]. Neden olduğu komplikasyonların ağırlığı nedeni ile OUAS hastalarının hızlı tanı alması önemlidir. Tanı için apne-hipopne indeksi (AHI: uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) kullanılır ve 5 ve üstü değerler OUAS olarak isimlendirilir [4].

Hasta Ötiroid Sendromu (HÖS), tiroid bezi dışı hastalıkların neden olduğu ve tiroid hormon düzeylerindeki anormallikler ile karakterize klinik bir durumdur. Ciddi sistemik hastalıklarda görülen şok, enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak sitokinlerin salındığı ve HÖS gelişimine neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu sendromda hipotalamus-hipofizer-tiroid bez aksında ya da tiroid bezin kendisinde patoloji izlenmez [5]. Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde genellikle serum T4 ve TSH düzeyleri normal iken ve serum serbest T3 düzeyinde azalma olduğu gözlenir [6]. Yapılan çalışmalarda HÖS hastalarında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrosiz faktör alfa (TNF-alfa) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerin ciddi sistemik hastalıklarda meydana gelen doku hasarına cevap olarak salgılandıkları ve HÖS oluşumuna katkı sağladıkları düşünülmektedir [7].

Bu çalışmada amaç; OUAS şiddeti ile HÖS görülme sıklığı arasında korrelasyon olup olmadığını araştırmaktır.

2. UYGULAMALAR

Çalışmaya 2009-2010 yılları arasında OUAS ötanısı ile başvuran ve yapılan polisomnografileri sonrası AHI:5-15 olan hafif 20 OUAS hastası, AHI:>15 olan orta-ağır 20 OUAS hastası ile AHI<5 olan ve polisomnografi sonucu normal olarak değerlendirilen 15 kontrol grubu oluşturacak hastalar dahil edildi. Hastaların ayrıntılı hikayeleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Alınan hikayede ya da dosyasında daha önce kronik sistemik hastalık tanısı alan hastalar ile özellikle tiroid hastalığı nedeni ile daha önce tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta dosyalarından elde edilen serum T3,T4, TSH, Anti T (Tiroglobulin antikor), Anti M (Tiroid Mikrozomal antikor), CRP değerleri kayıt altına alındı. TSH düzeyleri normal, sT3

<2,0 pq/mL ve/veya sT4< 0,93 nq/dL olan hastalar HÖS olarak kabul edildi.

OUAS tanısı için hastalar 1 gece polisomnografi için uyku kliniğinde yatırıldı. PSG'de eşzamanlı kayıta beyin dalgalarının tespiti için elektroensefalogram (EEG), kas aktiviteleri için elektromiyogram (EMG; submental EMG ve Tibialis EMG), göz hareketleri için elektrokülogram (EOG), kalp ritmi izleme için elektrokardiyogram (EKG), solunum eforu Göğüs ve karın kemeri, apne ve hipopne tespiti için nazal kanül ve termistör, oksijen seviyesi için nabız oksimetresi ve horlama için trakeal mikrofona kullanıldı. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2007 yılında yayınlanan kriterler, elde edilen kayıtlarda tespit edilen uyku sırasındaki solunum olaylarını puanlamak için kullanılmıştır [8]. OUAS şiddeti için AHİ değerleri kullanıldı. AHİ < 5: OUAS'ı olmayan, AHİ 5-15 olan hafif OUAS, AHİ>15 olan orta-ağır derecede OUAS olarak değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan parametrelerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, varyansları homojen olmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Welch ANOVA kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Nitelik verilerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi p=0,05 olarak belirlendi.

3. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Uyku kliniğinde PSG'si yapılan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 55 hastanın yaş ortalaması 44,6 (±10,1) idi. Hastalar AHİ'ye üç gruba ayrıldı. AHİ < 5 olan 15 olgu normal (kontrol) grup, AHİ 5-15 arasında olan 20 olgu hafif OUAS'lı grup, AHİ > 16 olan 20 olgu orta-ağır OUAS'lı grup olarak kabul edildi. Her üç gruba ait hastaların demografik özellikleri Çizelge 1' de özetlenmiştir.

Çizelge 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Normal	Hafif OUAS	Orta-ağır OUAS	p
	15	20	20	
Yaş (yıl)	36,5±8,7	44,3±5,5	50,9±10,5	0,001
Erkek n, (%)	11(%73,3)	16(%80,0)	15(%75,0)	0,884
VKİ (kg/m ²)	28,5±6,2	27,5±3,7	31,7±3,8	0,006
Sigara içici n, (%)	6(%40)	9(%45)	8(%40)	0,937
Alkol içici n, (%)	0 (%0)	1(%5)	1(%5)	0,522

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Vücut kitle indeksi (VKİ) incelendiğinde normal ve hafif OUAS'lı grup arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$), orta-ağır OUAS'lı grup ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p:0,006$).

Hastaların OUAS değerlendirmeleri için kullanılan polisomnografik parametreleri incelendiğinde, gruplar arasında uyku etkinliği ve TST (total uyku süresi) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), AHI, ODI (oksijen desatürasyon indeksi), T90 (gece boyunca oksijen satürasyonunun %90 'ın altında geçtiği süre), Ort. SaO2 (ortalama oksijen satürasyonu), Min. SaO2 (minimum oksijen satürasyonu) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Hastaların polisomnografik verileri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2: Grupların PSG bulgularının karşılaştırılması.

	Normal	Hafif OUAS	Orta-ağır OUAS	p
	15	20	20	
Uyku etkinliği (%)	88,7±8,5	89,4±8,6	90,9±8,2	0,350
TST (dakika)	372,6±48,0	375,1±38,4	398,0±60,8	0,240
AHI	2,6±2,0	9,5±2,3	37,6±23,3	<0,001
ODI	3,2±2,6	8,2±3,1	42,9±27,7	<0,001
T90	0,76±2,2	0,80±1,4	13,2±16,3	<0,001
Ort. O2 sat	94,7±1,8	93,9±1,6	91,5±2,2	<0,001
Min O2 sat	89,6±2,6	87,2±3,0	76,4±8,5	<0,001

Çalışmaya katılan hastaların OUAS gruplarına göre klinik özellikleri incelendiğinde, gruplar arasında sT3, sT4 ve TSH, CRP, Anti T, Anti M düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İncelemeler sonucunda normal grupta HÖS tespit edilmezken ($n:0$, %0) hafif OUAS'lı grupta 1 kişide ($n:1$, %5), orta-ağır OUAS'lı grupta 8 kişide ($n:8$, %40) HÖS tespit edildi. Sonuçlar analiz edildiğinde Normal grup ile hafif OUAS'lı hasta grubunda fark tespit edilmedi ancak hafif OUAS ile orta-ağır OUAS grupları HÖS pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Gruplar arası klinik karşılaştırmalar Çizelge 3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Normal	Hafif OUAS	Orta-ağır OUAS	p
	15	20	20	
sT3	3,23±0,3	3,18±0,6	3,20±0,6	0,958
sT4	1,26±0,1	1,33±0,5	1,06±0,3	0,061
TSH	1,89±0,6	1,50±1,0	1,56±0,7	0,061
CRP	3,03±2,7	2,63±3,4	2,52±1,6	0,462
Anti T	11,3±4,9	10,8±4,3	13,2±9,0	0,856
Anti M	5,50±3,0	6,16±4,4	5,62±3,5	0,821
HÖS pozitif hasta n, (%)	0(%0)	1(%5)	8(%40)	<0,001

4. GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

OUAS'ın mortalite ve morbidite açısından en sık görülen etkileri kardiovasküler sistem üzerinde görülmektedir. Yapılan araştırmalar OUAS'ın ciddi yan etkilerinin endokrin sistem üzerinde de görüldüğünü göstermiştir. Gece boyunca üst hava yolunda meydana gelen ve tekrarlayan tıkanıklıklar apne ve hipopnelerin oluşmasına, intermittant hipoksiye ve sık uyanmalara (arousal) neden olarak vücutta stres cevabını uyarır ve stres hormon salgılanmasında artışa neden olur. Oluşan hipoksi santral nörotransmitter üzerinden etki ederek hipotalamo-hipofizer aksta ve periferik endokrin bezlerde hormon salınmasında değişikliklere neden olur. Hiperkapni ise tek başına ya da hipoksi ile beraber birlikte renin, ACTH, kortikosteroidler, aldosteron ve vazopressin salınmasında etkili olur. Gece sık uyanmalar gün içinde uykululuğa neden olarak uykuda salınan ya da uyku ilişkili hormon salınma düzeninde anormalliklere neden olur [9] . Bu çalışmada OUAS'de görülen intermittant hipoksinin ve neden olduğu inflamatuvar sürecin tiroid hormonunda meydana getirdiği değişiklikler incelenmiştir.

Daha önce bilinen bir tiroid hastalığı olmayan hastalarda geçirdikleri ciddi sistemik hastalıklar sonrası oluşan, enfeksiyon, şok ve sepsis gibi durumlardan sonra tiroid hormon değişiklikleri görülebilmektedir. Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda, geçirilmiş ağır operasyon sonrası, miyokardial enfeksiyon takibinde, uzamış açlıkta bu değişiklik daha sık görülür. Bu gerçek bir sendrom değildir ve hastanede yatan hastaların yaklaşık yüzde 75'inde hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninde geçici değişiklikler mevcuttur. Ötiroid hasta sendromundaki en yaygın hormon paterni, normal T4 ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri ile düşük toplam T3 ve serbest T3 seviyeleridir[10,11].

TRH (Tirotropin Releasing Hormon Ya Da Tirotropin Salgılatıcı Hormon) hipofiz bezinden salgılanarak TSH salınımını düzenler ve tiroid bezinden hormon salgılanmasını sağlar. TRH salgılanması sitokinler ve glukokortikoidler tarafından indüklenir [12]. Diüurnal salınımı olan glukokortikoidlerin, TSH salınımında neden oldukları değişiklikleri TRH üzerinden etki ederek gerçekleştirdikleri düşünülmektedir [13,14]. Yüksek glukokortikoid seviyeleri hipofizin TRH'ya olan cevabını baskılayarak TSH, serum T3 ve T4 hormon seviyelerinde azalmaya neden olur [15]. Tüm bu sonuçlar, stres bağımlı glukokortikoid artışının HÖS oluşumuna yol açabileceğini göstermektedir. OUAS'da gece boyunca görülen apne-hipopneler ve sonrasında gelişen arousalların stres cevabını uyardığını ve stres hormonlarının artışına neden olarak HÖS oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada kontrol grubunda HÖS tespit edilemedi. Bununla beraber hafif OUAS'li hasta grubunda 1, orta-ağır OUAS'li hasta grubunda ise 8 adet HÖS pozitif vaka bulundu. Orta-ağır OUAS'li grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HÖS pozitifliğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile hafif OUAS li grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar incelendiğinde; OUAS ağırlığına göre HÖS görülme sıklığının arttığı ve aralarında pozitif yönde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, OUAS ağırlığı ile HÖS arasında pozitif yönde ilişki tespit edilen bu çalışmada PAP (Pozitif Havayolu Basıncı) tedavisi sonrası hastaların tiroid fonksiyon testlerinin yeniden değerlendirildiği geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- [1] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al, Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation, 2021 Jul 20;144(3):e56-e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
- [2] McNicholas WT, Obstructive sleep apnea and inflammation, Progress in Cardiovascular Diseases 2009; 51(5):392-9
- [3] Franklin Karl A, Nilsson Johan B, Sahlin Carin, Nslund Ulf. Sleep apnea and nocturnal angina. Lancet 1995; 345: 1085-7.
- [4] American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester ıll. Academy of Sleep Medicine, 2005.
- [5] Farwell AP: Sick Euthyroid Syndrome. J Intensive Care Med. 1997, 12: 249
- [6] Chopra IJ: Euthyroid Sick Syndrome: Abnormalities in circulating Thyroid Hormones and Thyroid hormone Physiology in Non Thyroidal illness. Med Grand Rounds: 1985; 60, 464,



- [7] Boelen A et al, Soluble cytokine receptors and low 3,5,3'triiodothyronine syndrome in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Mar;80(3):971-6. doi: 10.1210/jcem.80.3.7883859.80:971-6
- [8] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated event: rules, terminology and technical specification*, 1 ed: Westchester, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2007
- [9] Ünlü M, Sezer M; obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-II (kardiovasküler sistem dışı sonuçları), 2008; Türkiye klinikleri *J Pulm MedSpecial Topics* 1(1): 82-89 [4]
- [10] Ganesan K, Wadud K, Euthyroid Sick Syndrome, In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Oct 30
- [11] Oppenheimer JH, et al, Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level, *Endocr Rev* 1987, 8: 288
- [12] Nicoloff JT et al, The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man, *J Clin Invest* 1970, 49:1922
- [13] Brabant G et al, Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration, *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65:83
- [14] Benker G et al, TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoids excess, diabetes, goiter and sick euthyroid syndrome. *Clin Endocrinol* 1990, 33: 777-86
- [15] Bianco AC et al, The role of Glukokorticoids in the stres-induced reduction of extrathyroidal 3,5,3'-triiodothyronine generation in rats, 1987, *Endocrinology* 120: 1033-1038.

VULNERABILITY OF GLASS PANELS IN UNITIZED CURTAIN WALL SYSTEMS

Dr. SELCUK DOGRU¹, Assoc. Prof. FERIT CAKIR², Prof. Dr. BULENT AKBAS³

¹ Erbay Aluminium Ind. & Trade In - 0000-0003-4901-4967

² Gebze Technical University, Department of Civil Engineering
– 0000-0002-9641-2004

² Gebze Technical University, Department of Civil Engineering,
– 0000-0003-4846-750X

ABSTRACT

Glass panels, which are mostly used in modern constructions, are among the most important elements for non-structural curtain wall systems. Recently, these panels that are increasingly used across the world for the exteriors of high-rise structures have become popular as architectural elements. While glass panels increase the attractive appearance of structures, they contain many hazards due to their mechanical behavior. Due to their relatively low tensile strength and brittle behavior, glass panels are one of the most fragile elements of curtain walls. This study focuses on the vulnerability of glass panels used in unitized curtain wall systems (UCWSs), which are among the most preferred exterior cladding systems. For this purpose, a full-scale mock-up test is performed on a two-stories UCWS model consisting of six panels according to the standard testing protocol outlined in the American Architectural Manufacturers Association (AAMA) 501.4. Then, a numerical model is conducted in the study and vulnerabilities of the glass panels are investigated by using finite element analyses.

Anahtar Kelimeler: Unitized Curtain Wall Systems, Glass Panels, Structural Performance Assessment, Full-Scale Mock-Up Test, Finite Element Analysis

1. INTRODUCTION

Curtain wall systems (CWSs), also called cladding or enclosure, are the surfaces of building façades and are primarily used to divide the interior and the outside. Since architects and designers have the ability to vary the appearance and to provide flexibility of the building envelope with the use of CWSs, these systems have been attractive architectural components. Walter Gropius (1883-1969), a German architect, designed the first curtain wall as a teacher at an art school (called Bauhaus) in Germany. Gropius designed a new campus for the art school when it moved from Weimar to Dessau in 1926, following his philosophy of clean, functional,



modern design. The most important contribution of Gropius was the "Curtain Wall" as it referred to the glass facade that displayed the interior design as well [1].

Although curtain walls are much more sophisticated than the earlier types, the current designs are more efficient today due to more than fifty years of development and experience. Over the years, curtain wall technology has evolved into a variety of highly engineered designs. There are two types of curtain walls - "stick curtain wall system (SCWS)" and "unitized curtain wall system (UCWS)" - and their main differences are in the way they are constructed. The SCWSs are fabricated in a factory and transported in pieces to the site where they are assembled and glazed, while the UCWSs are made and assembled in a factory and shipped to the site for installation. In curtain wall systems, glass panels are commonly used for their unique and important properties such as transparency and being easily processable [2]. They have become increasingly competitive with other types of facades because it provides their occupants with an unobstructed view. Glass panels are systems consisting of many different layers and they act as a physical barrier against the occupants falling and as physical protection from potential outside events (Figure 1).

Several scientific studies have been conducted to evaluate the performance of these systems, as well as the requirements for design. Lee et al. [3] used curtain wall modules and fasteners to accommodate vibrations and displacement due to dynamic seismic waves. Aiello et al. [4] studied the seismic loading behavior of curtain walls to improve the design and manufacturing of seismic-resilient products. Nardini and Doebbel [5] developed a concept to calculate the effects of forces and displacements imposed on the structural joints by earthquakes occurring on UCWSs. Based on the EN 13830 [6] and AAMA 501.4 [7] Standards, Ilter et al. [8] compared the structural and infiltration performance of two identically detailed and manufactured prototypes of UCWS. Al-Hammad et al. [9] described a systematic approach for evaluating and selecting curtain wall systems for medium-high-rise buildings.



Figure 1. Components of the Glass Panel

In the literature, several studies on UCWSs have been published, but only a few studies have evaluated their structural performance in detail. Therefore, this study aims to investigate the vulnerability of glass panels used in unitized curtain wall systems (UCWSs), which are among the most used exterior cladding systems. In this study, full-scale testing is conducted on a two-story UCWS model consisting of six panels according to the standard testing protocol outlined in the AAMA 501.4 [7]. A numerical model is then conducted in the study, and the weaknesses of the glass panels are evaluated using finite element analysis.

2. VULNERABILITIES OF THE GLASS PANELS IN THE UCWSs

For centuries, glass has been used as a material for windows and facades. Generally, glass is considered a weaker material for construction than traditional materials like concrete and steel. The fragility of glass makes it highly vulnerable to extreme loads, such as seismic load, air blast waves or other hazards (Figure 2). The recent earthquakes have shown that even minor and moderate earthquakes can seriously damage glass panels. According to previous studies, the hairy cracks on the surface of the glass panel are the cause of glass breakage during an earthquake ([10], [11]). As a result of contact between metal and glass, the glass edge is damaged, which weakens the glass. Therefore, glass is usually not in contact with a framing member in UCWSs since it is separated from the framing by silicone seals. In any case, if the silicone seals were damaged, or if the frame were extruded, the direct contact between the glass panel and the aluminum frame would occur, causing a rapid increase in stress in the glass panels. Cracks might be generated once the local stress exceeds the critical stress of the glass panel [12].



Figure 2. Different Failure Types of the CWs ([13], [14])

Because it is difficult to estimate the concentration, orientation, and location of cracks in all glass panels, failure probability is instead used to establish the safety of glass structures rather than a direct specification of failure load [2].

For partial and full contact between the glass panel and the frame, Bouwkamp and Meehan [15] and Sucuoglu and Vallabhan [16] developed a calculation method. In the frame, the lateral deformation of the glass panel due to rigid body motion is expressed Eq (1) (Figure 3).

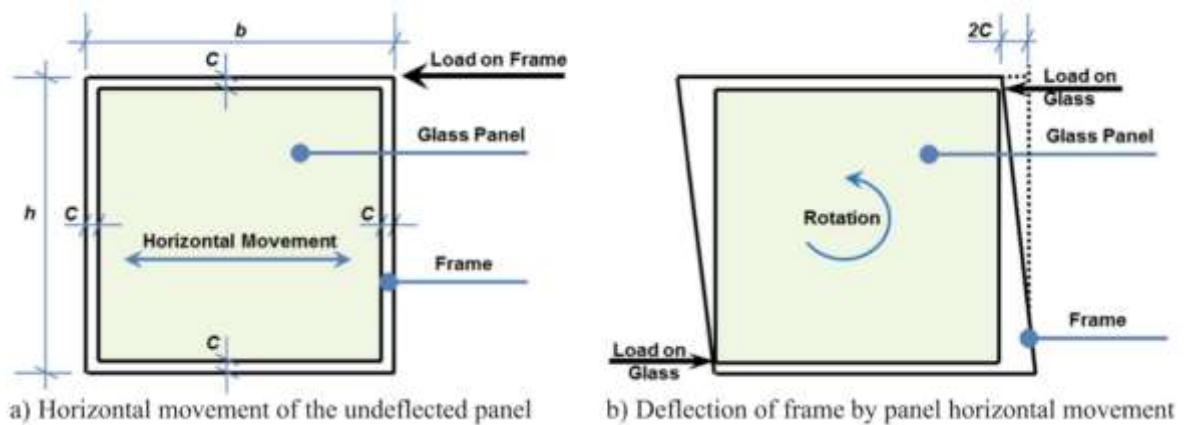


Figure 3. Drift Mechanism of the Glass Panels [12]

$$\delta_r = 2c \left[1 + \frac{h}{b} \right] \tag{1}$$

where δ_r expresses the lateral drift of the panel, c expresses the gap between the glass panel and the frame, and h and b express the vertical and horizontal clear distances of the frame, respectively.

Drift mechanisms depend on the structural configuration of the CWSs. There are still further studies required to define the drift curves for different CWSs fixed by different connections such as chemical anchor bolts, steel angles, steel cables with spiders, and aluminum anchors [12].

3. FINITE ELEMENT ANALYSIS

3.1. Finite Element Modelling (FEM)

In this study, a two-story UCWS system, which was composed of six panels with a width of 1430.8 mm and a height of 4215.4 mm, was selected for evaluation. The system was constructed of aluminum framing members and insulating glass panels. In this study, the UCWSs were experimentally evaluated for their performance when subjected to specified horizontal

displacement (Figure 4). During the mock-up test, 18 Linear Variable Differential Transformers (LVDTs) were used, and all displacements were instantly recorded. In a previous study by the authors [17], these panels were modeled numerically and the numerical model was calibrated. In this study, this numerical model was used and the behavior of glass panels was determined by the FEA on this model. In the FEA, the numerical model was prepared in ANSYS Workbench software [18] using 1581533 nodes and 831560 elements (Figure 5).



Figure 4. Full Scale Mock-up Test [17]

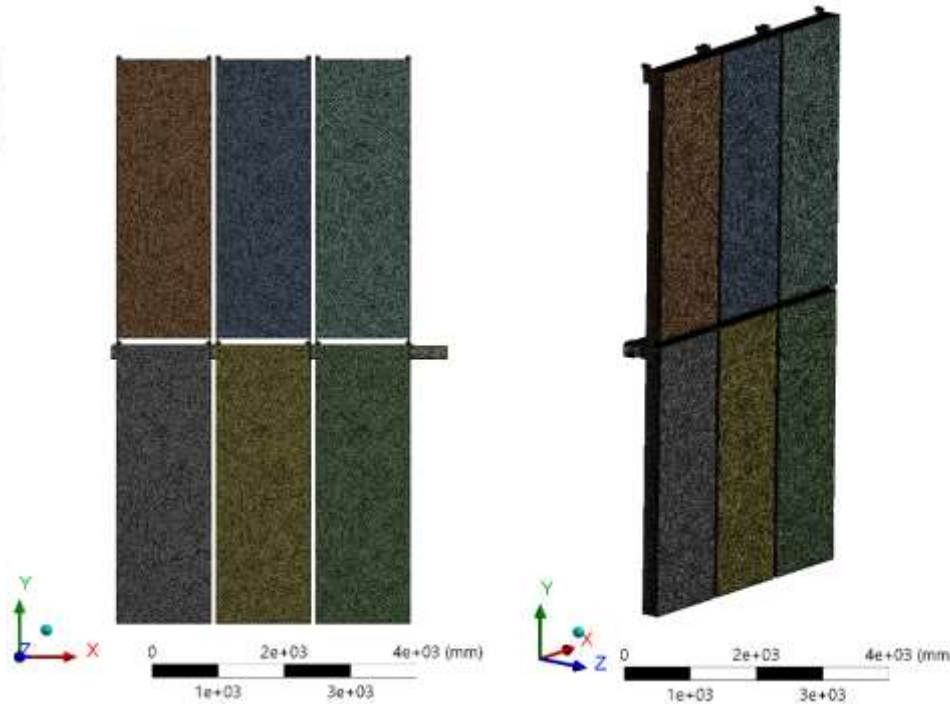


Figure 5. Simplified Finite Element Model [17]

3.1. Finite Element Analysis (FEA)

Similar to the experimental study, 44 mm horizontal translation, which was equal to 0.1 times the story height, was made from the inter-story section of the system in 11 steps in the FEA. The FEA focused on the glass panels used in UCWS systems and the critical stresses on the glass panels as a result of horizontal displacements were investigated. The obtained stress results are given in Figure 6-8 considering each panel on the system. According to the stress values obtained as a result of the analyses, the stresses are generally concentrated at the junction points between the glass panels and the frames. This situation supports the data obtained in the literature [11, 12, 18]. When the results obtained are presented comparatively (Table 1), it was seen that the panels in the lower parts of the system were more difficult than the panels in the upper part, and the critical stresses were generally concentrated in the lower parts of the glass panels.

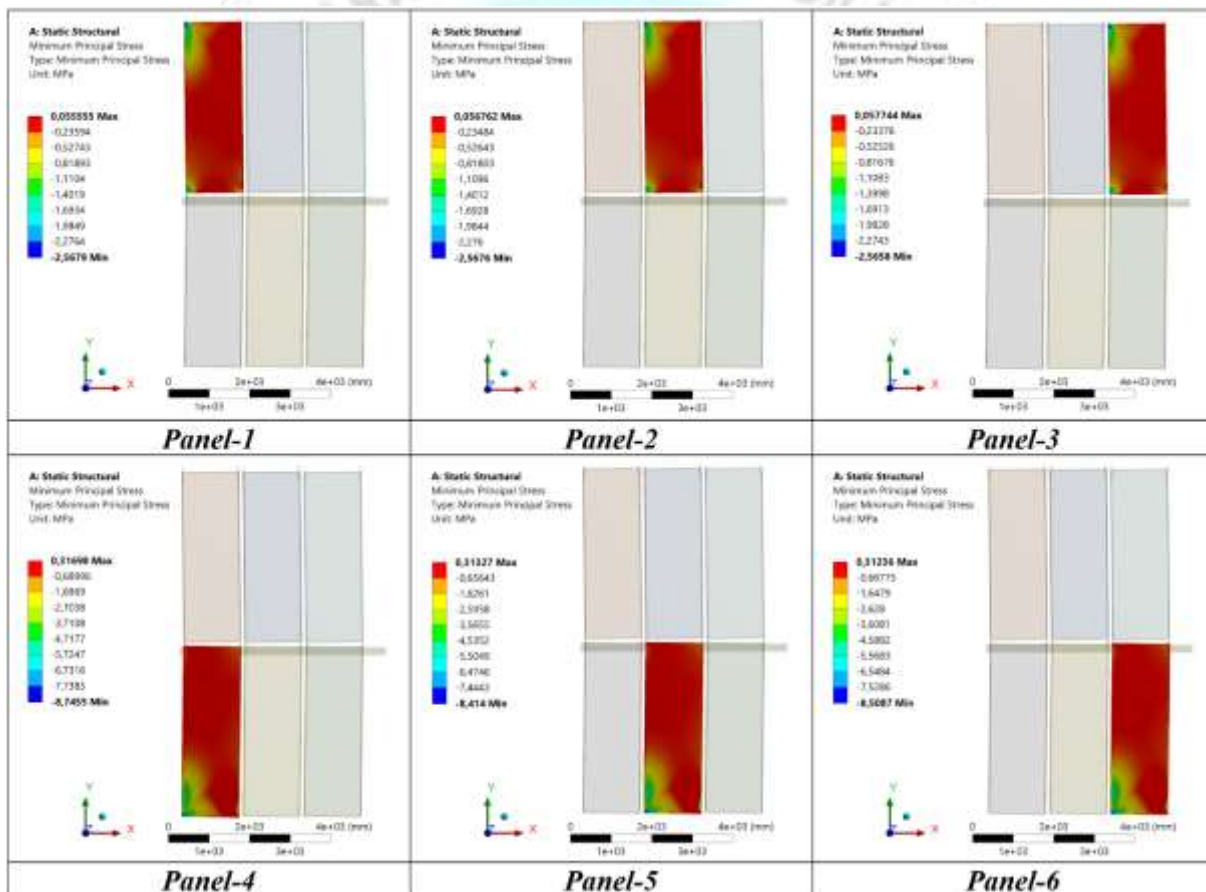


Figure 6. Minimum Principal Stresses obtained from the FEA (MPa)

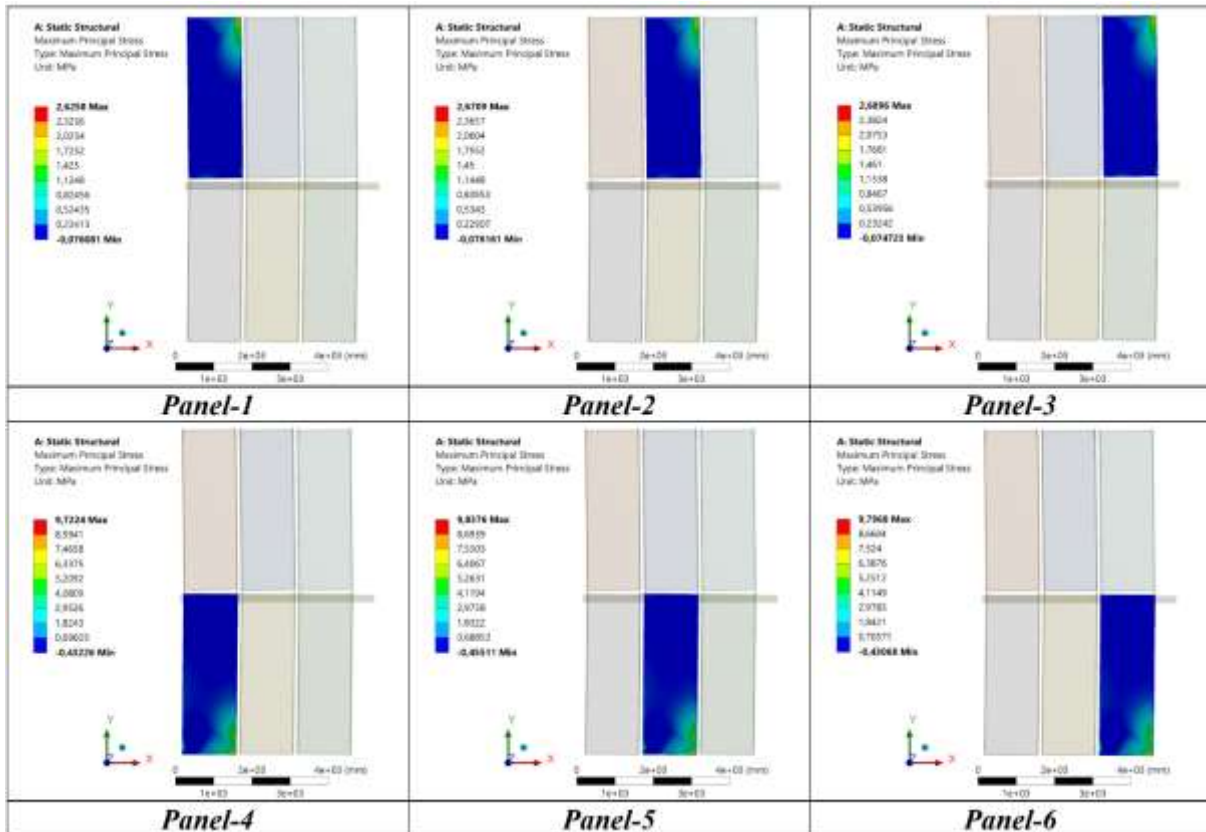


Figure 7. Maximum Principal Stresses obtained from the FEA (MPa)

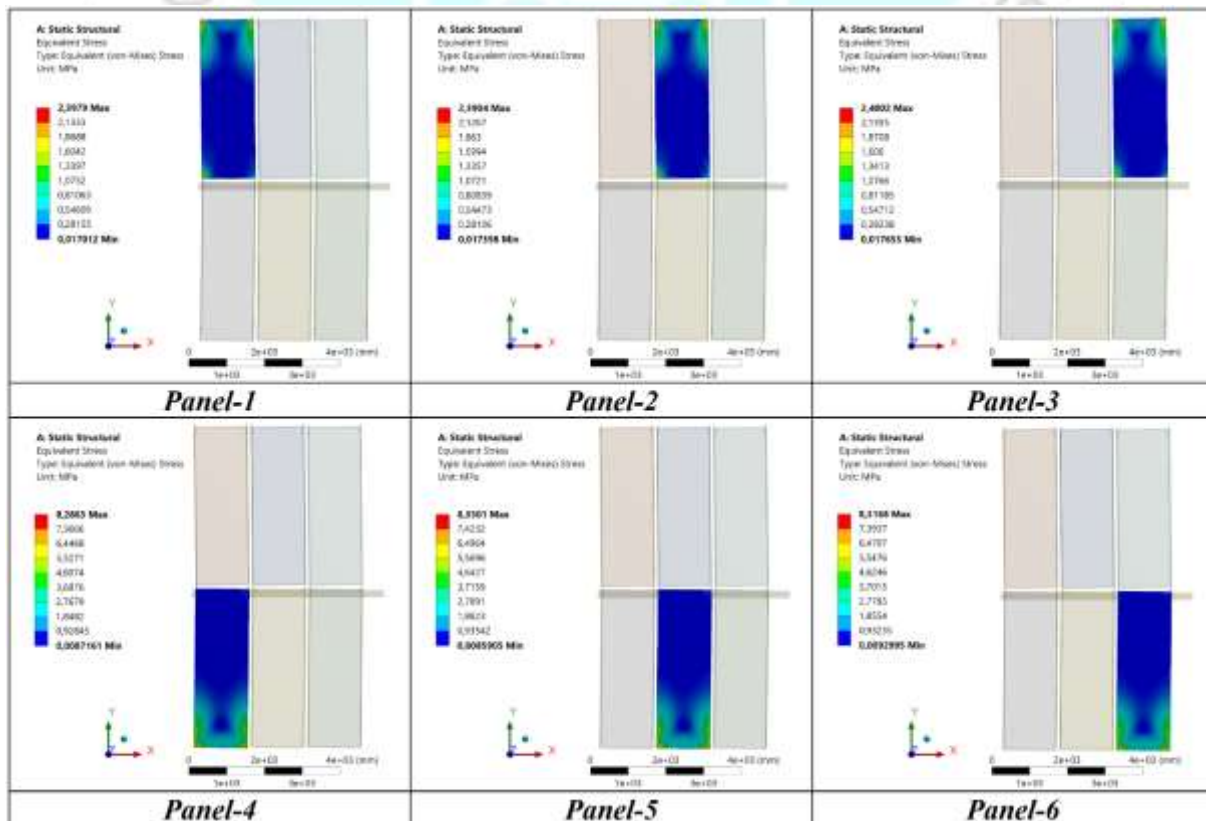


Figure 8. Von Mises Stresses obtained from the FEA (MPa)

Table 1. Critical Stresses obtained from the FEA

	Panel 1	Panel 2	Panel 3	Panel 4	Panel 5	Panel 6
Minimum Principal Stresses (MPa)	-2,5679	-2,5676	-2,5658	-8,7455	-8,414	-8,5087
Maximum Principal Stresses (MPa)	2,6258	2,6709	2,6896	9,7224	9,8376	9,7968
von Mises Stresses (MPa)	2,3979	2,3904	2,4002	8,2863	8,3501	8,3168

4. CONCLUSION

Curtain wall systems (CWSs) - also known as cladding or enclosure - are surfaces of building facades used to create a barrier between the inside and outside of buildings. These systems have been attractive architectural components because they have the ability to provide flexibility to the building envelope and to vary the appearance of the building. Generally, glass panels are used in curtain wall systems because of their unique and important characteristics, such as transparency and ease of processing. Due to the fact that they provide unobstructed views to their occupants, they have become increasingly competitive with other types of facades. A glass panel is composed of many layers which act as a physical barrier to prevent occupants from falling or being exposed to external forces. Glass is generally considered a less durable material than traditional construction materials like concrete and steel. Because glass is fragile, it is highly vulnerable to extreme loads, such as earthquakes, air blast waves or other hazards.

The aim of this study is to investigate the vulnerability of glass panels used in unitized curtain wall systems (UCWSs), which are among the most used exterior cladding systems. In this study, full-scale testing is conducted on a two-story UCWS model consisting of six panels according to the standard testing protocol outlined in the American Architectural Manufacturers Association (AAMA) 501.4. Finite element analyses are used to investigate the vulnerabilities of the glass panels. As a result of the analysis, the stress values obtained indicate that the stresses are generally concentrated at the connection points between the glass panels and the frames. Compared to the upper parts of the glass panels, the lower parts presented more difficulty, and the critical stresses were generally concentrated in the lower parts.

REFERENCES

- [1] Du, H., Huang, P., Jones, P.J. Modular facade retrofit with renewable energy technologies: the definition and current status in Europe, *Energy & Buildings*, 205, 109543.
- [2] So, A. K., Lai, B. S., & Chan, S. L. Economical design of glass and aluminum panels by the large deflection theory. *HKIE Transactions*, 9(3), 39–43.
- [3] Lee H, Oh M, Seo J, Kim W. Seismic and Energy Performance Evaluation of Large-Scale Curtain Walls Subjected to Displacement Control Fasteners. *Applied Sciences*, 11(15), 6725.
- [4] Aiello C, Caterino N, Maddaloni G, Bonati A, Franco A, Occhiuzzi A. Experimental and numerical investigation of cyclic response of a glass curtain wall for seismic performance assessment. *Construction and Building Materials*, 187, 596–609.
- [5] Nardini V, Doebbel F Performance-Based Concept for Design of Structural Silicone Joints in Façades Exposed to Earthquake. In *Challeng-ing Glass Conference Proceedings*, Vol. 5, 283-294.
- [6] EN 13830:2015+A1:2020: Curtain walling - Product standard, the European Committee for Standardization, Belgium
- [7] AAMA 501.4: 00: Recommended Static Testing Method for Evaluating Curtain Wall and Storefront Systems Subjected to Seismic and Wind Induced Interstory Drift, The American Architectural Manufacturers Association (AAMA), USA.
- [8] Ilter E., Tavit A., Celik O.C. Full-scale performance testing and evaluation of unitized curtain walls. *Journal of Facade Design and Engineer-ing*, 3(1), 39-47.
- [9] Al-Hammad A.M., Hassanain M.A., Juaim M.N. Evaluation and selection of curtain wall systems for medium-high rise building construction. *Structural Survey*, 32 (4), 299-314.
- [10] Memari, A.M., Schwartz, T.A. Glazing and curtain wall systems to resist earthquakes. In *Architectural Glass to Resist Seismic and Extreme Climatic Events* (pp. 28-63). Elsevier Ltd.
- [11] Behr, R.A. Design of architectural glazing to resist earthquakes. *Journal of Architectural Engineering*, 12(3), 122–128.
- [12] Huang, B., Chen, S., Lu, W., Mosalam, K.M. Seismic demand and experimental evaluation of the Nonstructural Building Curtain Wall: A Review. *Soil Dynamics and Earthquake Engineering*, 100, 16–33.
- [13] Bedon, C., Amadio, C. Glass facades under seismic events and explosions: a novel distributed-TMD design concept for building protection. *Glass Struct Eng* 3, 257–274 (2018).

[14] Bez, A., Bedon, C., Manara, G., Amadio, C., Lori, G. Calibrated numerical approach for the dynamic analysis of glass curtain walls under Sphericoconical Bag Impact. *Buildings*, 11(4), 154.

[15] Bouwkamp J.G., Meehan J.F. *Drift limitations imposed by glass*, In: Proceedings of the 2nd world conference on earthquake engineering, volume III, Tokyo and Kyoto, Japan,; 1960. p. 1763–78.

[16] Sucuoglu H., Vallabhan C.V.G. Behaviour of window glass panels during earthquakes. *Eng Struct* 1997;19(8):685–94.

[17] Dogru, S., Cakir, F., Akbas, B. *Structural Performance Assessment of Unitized Curtain Wall Systems*. 6th International Conference on Earthquake Engineering and Seismology, 13-15 October 2021 –GTU– Gebze, Kocaeli / Turkey

[18] ANSYS Workbench, Finite Element Software, USA

[19] Djuric-Mijovic, D., Savic, J., Milanovic, D., Cilic, A. Seismic damage mitigation of the glazed building façade. *Facta Universitatis - Series: Architecture and Civil Engineering*, 16(3), 343–353.



INVESTIGATION OF STRUCTURAL PERFORMANCES OF HISTORICAL ERZURUM HOUSES USING FINITE ELEMENT METHOD

Research Assistant, ALİ İKBAL TUTAR ^{1*}, Assoc. Prof. Dr. FERİT ÇAKIR ²

¹Gebze Technical University, Department of Civil Engineering, Research Assistant,

Orcid ID: 0000-0003-2577-075X

*Bursa Uludag University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Master Student,

² Gebze Technical University, Department of Civil Engineering,

Orcid ID: 0000-0002-9641-2004

ABSTRACT

For thousands of years, people have constructed buildings to meet their need for shelter out of a variety of materials, such as wood, masonry, concrete, steel, etc. The engineering history of masonry structures, which are considered to be the first examples of civil engineering applications, dates back to prehistoric times, making them one of the oldest types of building. These structures, which reflect the building materials and construction techniques of the time they were built, are damaged over time due to natural disasters, time-related deformations, misuse, or deliberate destruction, and disappear if they are not preserved. Therefore, it has become a universal issue to safeguard these structures, which are considered to be the common heritage of humanity, with the right techniques and to pass them on to the next generation in a secure manner. During the restoration process of historic buildings, the issue of how to repair the damages that have occurred over time, as well as the selection of the appropriate strengthening methods, is a sensitive one, and the reliability of these processes must be assured. For this reason, it is necessary to determine the structural behavior before restoration works. Erzurum houses, located in the Yeğenağa neighborhood of Erzurum, can be given as an example of the aforementioned historical buildings. For this study, finite element models were prepared and structural performance analyses were performed on a historical structure that exhibits a typical Erzurum house. Static, modal, and time history analyses were conducted to evaluate the structural performance and seismic behavior of the building in the finite element analysis phase.

Keywords: Historical Erzurum Houses, Structural Performance, Seismic Behaviour, Finite Element Method, Static Analysis, Modal Analysis, Time History Analysis

1. INTRODUCTION

Buildings have been constructed for thousands of years out of various materials, including wood, masonry, concrete, steel, etc. One of the oldest types of buildings is the masonry structure, which is considered to be the first example of civil engineering applications. These buildings reflect the building materials and construction techniques of the time they were built, but they are damaged with time due to natural disasters, aging, misuse, or deliberate destruction, and disappear without preservation. Because of this, it has become a universal issue to safeguard these structures, which are considered a common heritage of humanity, with appropriate techniques so they can be handed down safely. The easiest and most effective way to protect these structures and prevent their destruction is to ensure their continuous use. By using the phrase "The conservation of monuments is always facilitated by making use of them for some socially useful purpose" (Venice Charter, 1964) in Article 5 of the Venice Charter, it is emphasized that the preservation of historically registered structures will become easier with continuous use. However, over time, it is very difficult to use and protect these structures with their original purpose or functions. In line with the principle of preserving and keeping alive, many historically registered buildings undergo changes over time due to changing needs and conditions, or they are abandoned by losing their functional functions. Most of the buildings that are out of use begin to be destroyed in a short time and disappear rapidly. During the restoration process of historic buildings, the issue of how to repair the damages that have occurred over time, as well as the selection of the appropriate strengthening methods, is a sensitive one, and the reliability of these processes must be assured. For this reason, it is necessary to determine the structural behavior before restoration works. It is possible to examine the behavior of different engineering structures with traditional calculation methods. However, due to their complex engineering properties and structural performances, classical engineering calculations in historical buildings are time-consuming and inefficient. For this reason, it is a more appropriate approach to prepare computer models of historical masonry structures of large mass, complex and built with the use of many different building materials and to analyze these models with computer programs. Thanks to its historical background and geographical diversity, there are many historical buildings in Turkey. Masonry structures, one of these building types can be built with smooth cut stone or rubble stone, timber-stone combined or as a himis.

Himis construction technique can be thought of as a wooden frame and bracings with masonry infill such as rubble stones, bricks, adobe bricks (Cakir et al., 2016). Examples of adobe fill and brick fill used in traditional himis structures are shown in Fig. 1(a) and (b). The historical Bursa Municipality Building, which is the oldest municipal building in Turkey, can be given as an example of the himis construction technique (Fig. 2).

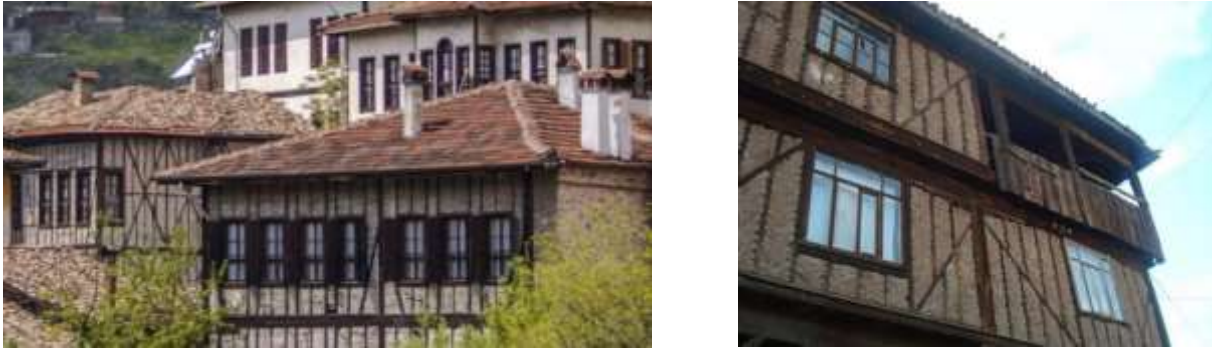


Fig. 1. The use of (a) adobe fill and (b) brick fill

(Retrieved from <https://santiyede.com/himis-nedir-himis-yapi-malzemeleri-ve-depreme-karsi-dayanikliligi/> on 10.02.2022)



Fig. 2. Traditional himis building with bracing elements and brick infill in Bursa

(Retrieved from <https://www.bursa.com.tr/tr/mekan/tarihi-belediye-binasi-193/> on 10.02.2022)

The main focus of this study is to evaluate the current situation and structural performance of a historical Erzurum house in one of the seismic areas of Turkey. Erzurum is located in one of the most earthquake-prone regions of Turkey (Fig. 3).



Fig. 3. Seismic location of Erzurum Village in accordance with the earthquake hazard map of Turkey (AFAD, 2018)

2. HISTORICAL ERZURUM HOUSES

Erzurum, the meeting point of cultures and civilizations, has not only been a social, cultural and strategic center throughout history but has also carried the cultural traces of all the civilizations it has hosted until today. This city, which was founded on the historical Silk Road, has been an important passageway between the East and the West and has hosted many different civilizations. For this reason, it is possible to come across many historical buildings bearing the cultural and architectural traces of different civilizations in the city center of Erzurum. One of the most important examples of this cultural heritage is the historical Erzurum houses located in many neighborhoods of Erzurum (Fig. 4).



Fig 4. Different examples of historical Erzurum houses
(Retrieved from <https://erzurumsevdasi.com/erzurum-evleri/> on 10.02.2022)

These structures, which carry the unique cultural traces of Erzurum, have been passed down from generation to generation and have reached the present day (Sözen, 2006). The design and architecture of Erzurum houses generally differed according to climatic conditions, terrain and local building materials, leading to the formation of different types of Erzurum houses. Historical Erzurum houses are generally two or three-story structures made of stone, brick and wood. In these structures, the exterior facades and load-bearing walls are usually made of cut stone on rubble filling and the slabs between floors are wooden elements. In these structures, where the smooth cut stone is generally dominant on the exterior facades, in some cases, there may be a plaster coating on the rubble stone on the upper floors (Fig. 5). The windows and entrance doors of the buildings are generally double-winged and the facades are detailed differently by positioning them inside or outside the building with inlaid niches. Wooden stairs are generally used in all of the houses and there are sofas under the windows in the rooms. In addition, many and large windows are usually placed in the rooms to allow plenty of light and air to enter the room.



Fig. 5. Ground floor made of cut stone and first floor covered with plaster

During the construction of the old Erzurum houses, natural mortar mixtures and wooden elements were used as connecting elements between the stones and it was aimed to provide the best connection between the materials. While the ground floor of the buildings usually includes parts such as cold rooms, cellars and woodsheds, the upper floors are used as bedrooms and living areas. Although the buildings do not differ much in terms of usage and construction materials, they differ in size according to the economic status of the families. Erzurum houses offer very rich examples of civil architecture in terms of construction techniques, architectural forms and ornaments in buildings. Therefore, it has become a universal issue to safeguard these structures, which are considered to be the common heritage of humanity, with the right techniques and to pass them on to the next generation in a secure manner. However, due to their geometric forms and structural limitations, these historical buildings require higher protection standards than other masonry structures and need to be examined in detail.

3. GENERAL INFORMATION ABOUT BUILDING AND STRUCTURAL ANALYSES

This building in Erzurum Yeğenağa neighborhood is one of the best examples of traditional Erzurum houses. The building, which was used as a residence for many years, has been abandoned and unusable today. The house, which is shaped according to the social structure of its users, is a quite large and multi-roomed structure.

Advances in computer technology have facilitated 3-dimensional and numerical analysis of structural performance. For this reason, the most suitable method for modeling and structural analysis of historical buildings with complex and large geometry is numerical analysis with 3D models. For this study, to determine the structural performance of a historical Erzurum house, three-dimensional computer models of the house were prepared and structural analyzes were made using ANSYS Workbench program.

During the modeling phase, the survey, restitution and restoration projects prepared within the scope of the restoration studies were taken as a basis and all models were prepared with the

dimensions and details obtained from these projects. The parameters and assumptions made in the finite element model and analysis are listed below:

- In numerical modeling and analysis, in order to better observe the stress variation in slabs and load-bearing walls, the roof part of the structure is neglected and only its effect as a load is considered.
- Due to the high altitude and heavy seasonal conditions in Erzurum city center, there is a high rate of snowfall. For this reason, the snow load recommended in TS 498 (1.55 kN/m²) was added in addition to the own weight of the structure in the static analysis.
- While creating the model, the technical properties of the materials used in the building were chosen from academic studies on similar structures.
- In the free vibration analysis, solutions were made in 12 modes and the first four modes that most affected the structure were emphasized.
- In the dynamic analysis phase, time history analysis was performed using 1992 Erzincan earthquake data.
- Since it is very difficult to show the analysis results at each node and each element, the results are given with colored stress distributions and graphs.

The building is an important work of art with two floors. When a detailed structural examination is made, deflections in wooden slabs, capillary and deep cracks of different sizes in the interior, ruptures on plaster surfaces are observed (Fig. 6).



Fig. 6. Plaster spills and joint gaps observed on the second floor of the building

Especially on the first floor of the building, two large cracks start from the junction of the wall and the ceiling and continue along the height of the wall (Fig.7 and Fig.8).



Fig. 7. Deep structural crack in the walls



Fig. 8. Wide separation in the wall

In the current state of the building, it is understood that these cracks are the problem that threatens the structural safety the most due to the significant separation of the two walls from each other. This crack, located in the area where the west wall meets the south wall, starts from the top of the wall and goes down to the floor. In the measurements made in-situ, it was determined that the width of the crack varies between 2 cm and 15 cm and the south wall was separated from the west wall due to this crack.

3.1. Static Analysis

The structure is modeled in 3D using 42880 nodal points and 17918 solid elements (Fig. 9).

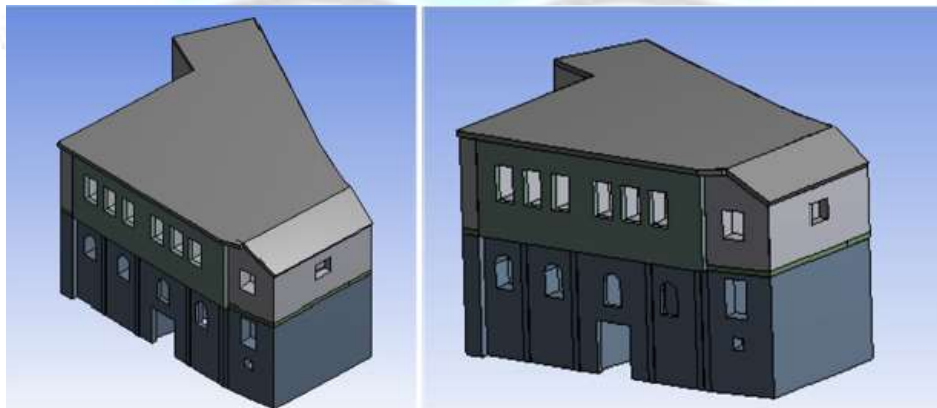


Fig. 9. Finite element model of the structure

First of all, static analysis of the historical house was carried out under its own weight and snow load. According to the analysis, it is seen that the maximum displacement occurs in the vertical direction and on the wooden slabs of the house, and the maximum displacement value reaches 18.66 mm (Fig. 10).

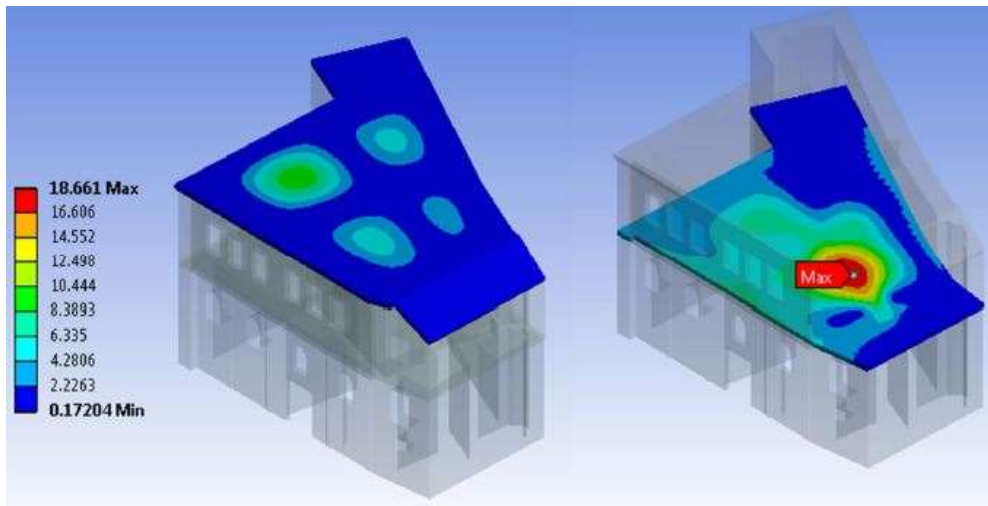


Fig. 10. Maximum displacements observed in first floor ceilings and slabs (mm)

When the principal stress values occurring on the load bearing system and facades of the house are examined, it is seen that the first principal stresses are concentrated around the windows and on the upper parts of the windows, and the tensile stress reaches a maximum value of 0.80 MPa (Fig. 11). It is seen that the third principal stresses are concentrated in the sections where the main walls and the slabs meet and also on the upper parts of the load-bearing walls, and the maximum compressive stress reaches 2.49 MPa (Fig. 12). It is seen that the obtained stresses show a uniform distribution and the stress concentrations are mostly concentrated around the windows on the front facade and on the upper parts of the load-bearing walls. Furthermore, tensile stresses occur in a narrow region at the midpoints of the slabs in the static condition. This shows that the junction areas, window surrounds and slabs in the building are structurally risky sections and that these sections are the sections that need attention during the restoration phase.

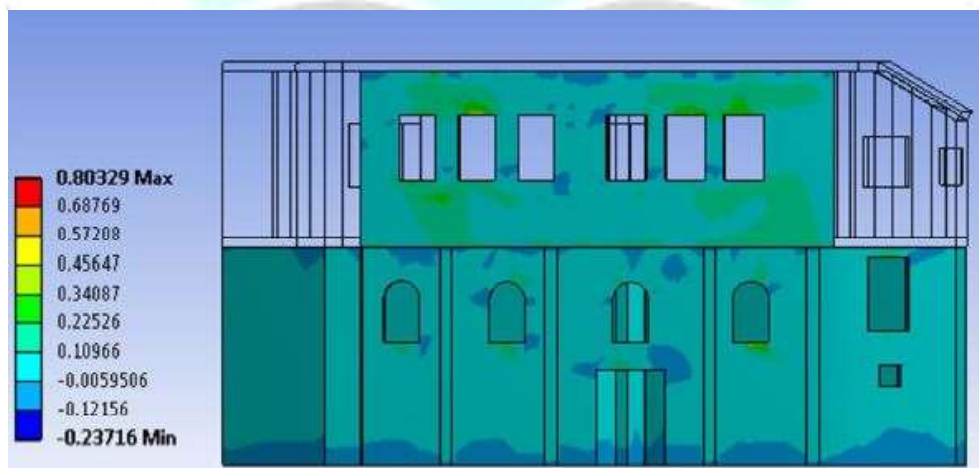


Fig. 11. Tensile stresses (MPa) on the front facade of the structure

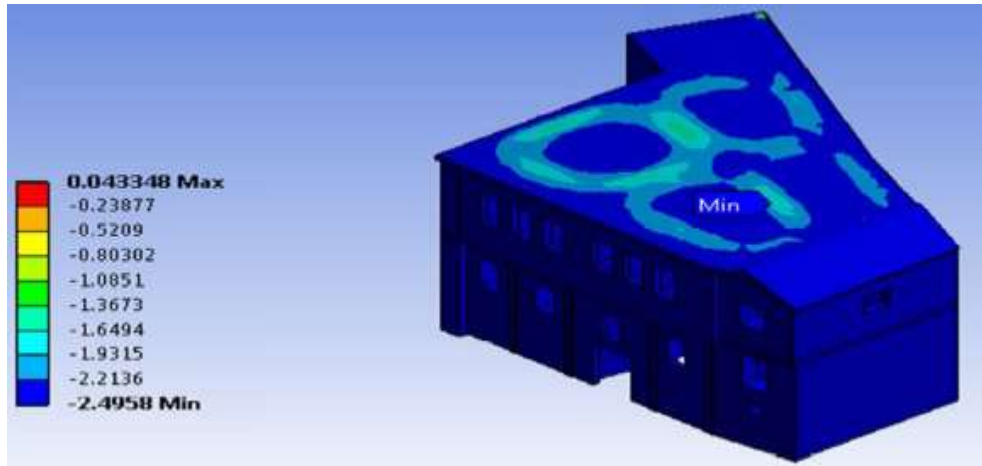


Fig. 12. Compressive stresses (MPa) occurring in the upper parts of the load-bearing walls of the structure

3.2. Modal Analysis

In the dynamic structural analysis of the Erzurum house, primarily modal analyzes were carried out to determine the free vibration forms. Mode shapes and vibration periods, which are very important for the structure and show the dynamic characteristics of the structure, have been determined by modal analysis. Table 1 shows the frequency and mass participation rates of the first four modes. Fig.13 shows the frequency values of all modes and Fig.14 shows the deformations of the first four modes.

Table 1. The frequency values and mass participation rates of the first four modes

Mode	Frequency (Hz)	Mass Participation Rate (X) (%)	Mass Participation Rate (Y) (%)	Mass Participation Rate (Z) (%)
1.	16.651	0.224344	0.930E-4	0.441561
2.	22.546	0.325861	0.373E-6	0.165066
3.	25.107	0.145887	0.110E-4	0.548E-1
4.	37.274	0.134E-3	0.633E-5	0.425E-2

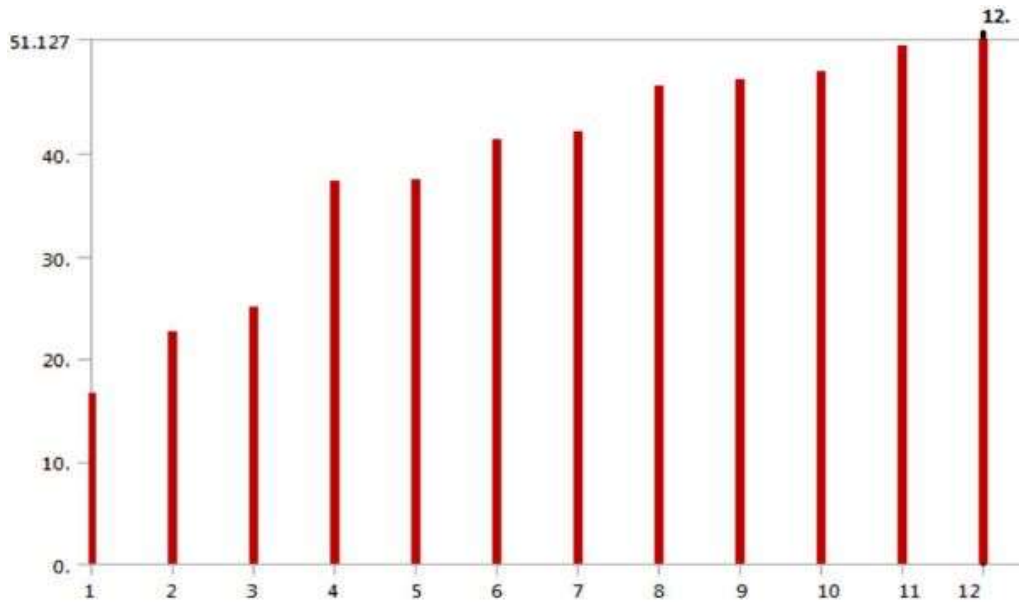


Fig. 13. The frequency values for all modes (Hz)

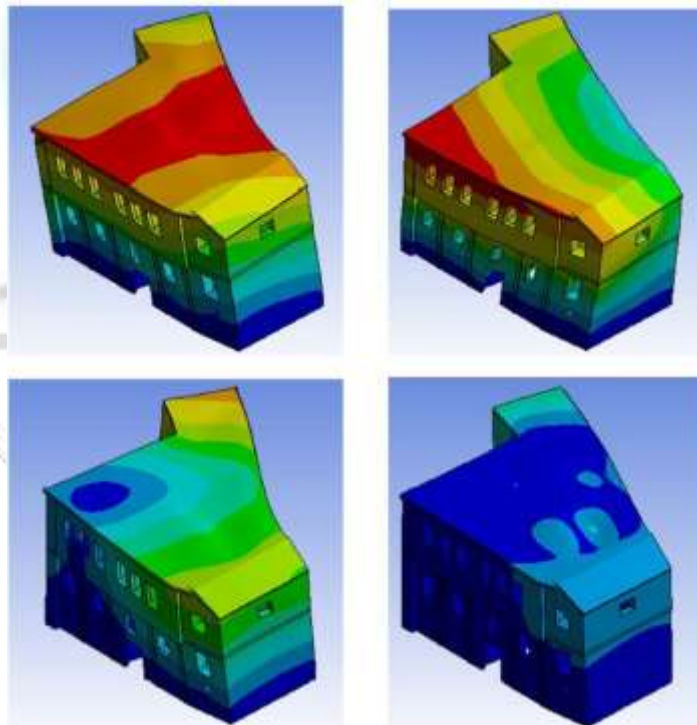


Fig. 14. First four mode shapes of structure

3.3. Dynamic Analysis

Earthquakes are one of the most dangerous natural disasters in Erzurum and its surroundings. Significant loss of life and goods has been experienced in the region, where many devastating earthquakes have occurred until today. Old earthquake fracture surfaces on the Palandöken slopes, changes in river flow directions, alluvium and underground water outflows at the borders are indications that Erzurum has been exposed to many destructive earthquakes throughout its history (Yarbasi & Bayraktutan, 2001). Many earthquakes with a magnitude of 7 occurred in the region, especially in 1939 and 1992 Erzincan, 1983 Erzurum, 1966 Varto, in the years 1784-1861-1912-1924-1928-1952 (AFAD, <https://tadas.afad.gov.tr/>).

In this study, the dynamic analysis of the historical house was carried out using the time history analysis method, taking into account the north-south acceleration component of the 6.8 magnitude earthquake that occurred in Erzincan on March 13, 1992 (Fig. 15).

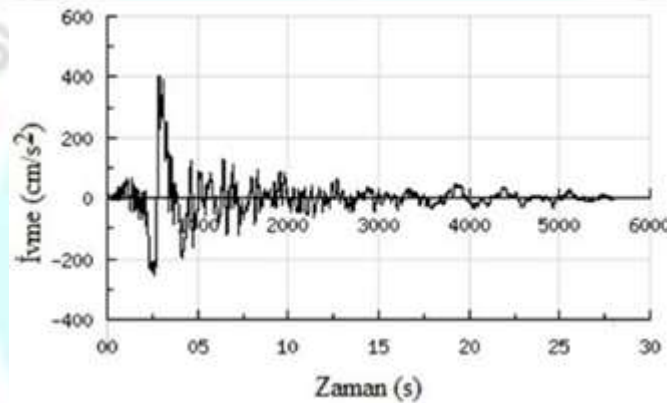


Fig. 15. The north-south (N-S) component of the Erzincan earthquake (Time-Acceleration) (Retrieved from AFAD, <https://tadas.afad.gov.tr/>)

The results obtained from these analyzes show that the maximum horizontal displacements occur in the sections where the front facade and the roof floor meet and the upper parts of the first floor slab, and this displacement reaches a maximum value of 4,91 mm (Fig. 16).

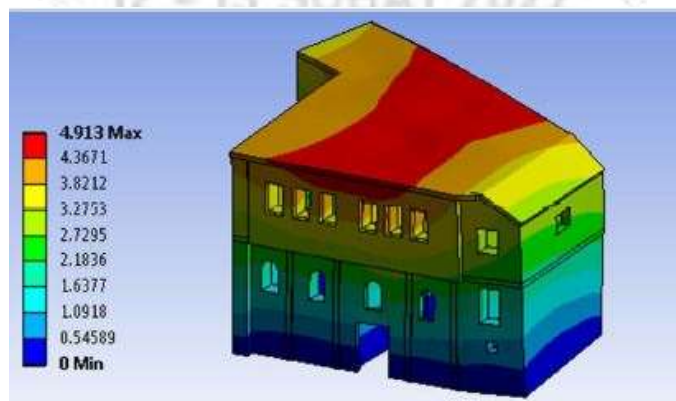


Fig. 16. Horizontal Displacements (mm)

The critical stresses obtained by this method are the tensile stresses in the lower sections of the main bearing walls. These stresses reach a maximum value of 8,324 MPa (Fig. 17).

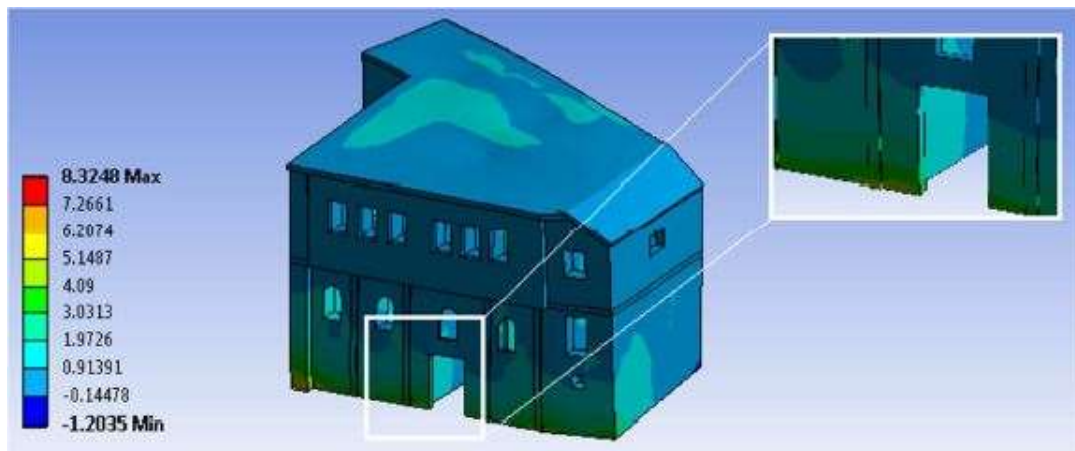


Fig. 17. Tensile Stresses (MPa)

The third principal stresses appear as compressive stresses and are concentrated in the lower parts of the interior walls of the building, at the junction of the slabs and walls, and on the windowsill. It is understood that the maximum compressive stresses in the sections reach 9,385 MPa (Fig. 18).



Fig. 18. Compression Stresses (MPa)

4. GENERAL EVALUATION AND RESULTS

1. As a result of the examinations, it has been understood that the most risky part of the structure in terms of displacement is the floors in the vertical direction and the roof in the horizontal direction. Static and dynamic analyzes revealed that these points carry a risk of deformation.
2. In the main walls, it is seen that the most risky parts are in the partition walls on the upper floor of the building and there are stress concentrations at the upper points of the walls and at the wall-slab connections.
3. With the effect of earthquake loads, lateral stresses occurred on the upper points of the main walls and therefore deflections were detected in the walls towards the outside of the structure.
4. Vertical stresses have occurred on the main walls of the building due to static effects and therefore tensile stresses have occurred in the vertical section of the wall.
5. On the facades of the building, especially on the front facade, stress concentrations were observed on the first floor and stresses were detected around the windows.
6. In addition, it has been determined that the stresses are more concentrated in the support points of the load-bearing walls in the interior of the building, and these parts are the areas that need the most attention in terms of the performance of the building.
7. The most important damage in the structure is the deflections in the slab and the deep cracks observed in the interior walls. To solve these problems, it is necessary to remove the slab, re-make the necessary places and strengthen the load bearing system.

REFERENCES

- [1] The Venice Charter, 1964. *International Charter for the Conservation and Restoration of Monuments and Sites*. IInd International Congress of Architects and Technicians of Historic Monuments: Venice, 1964
- [2] Cakir, F., Ergen, B.Y., Uysal, H., Dogangun, A., Influence of Modified Intended Use on the Seismic Behavior of Historical Himis Structures, *Earthquakes and Structures*, 10(4), 893-911, 2016.
- [3] Retrieved from <https://santiyede.com/himis-nedir-himis-yapi-malzemeleri-ve-depreme-karsi-dayanikliligi/> on 10.02.2022
- [4] Retrieved from <https://www.bursa.com.tr/tr/mekan/tarihi-belediye-binasi-193/> on 10.02.2022
- [5] AFAD, 2018. Turkey Earthquake Hazard Map
- [6] Erzurum Sevdası Dergisi, Retrieved from <https://erzurumsevdasi.com/erzurum-evleri/> on 10.02.2022
- [7] Sozen, M., *Gelenekten Geleceğe Anadolu'da Yaşam Kültürü*, The Foundation for the Protection and Promotion of the Environment and Cultural Heritage (ÇEKÜL Foundation), Creative Publishing and Promotion Ltd., İstanbul, 2006.
- [8] Yarbasi, N., Bayraktutan, M.S., Dadaşköy, Şükrüpaşa (Erzurum) Yerleşim Alanı Zemininin Geoteknik Özellikleri, *Nigde University Journal of Engineering Sciences*, 5(2), 60-69, 2001.
- [9] AFAD, Turkey Acceleration Database and Analysis System, Retrieved from <https://tadas.afad.gov.tr/>

A NUMERICAL INVESTIGATION OF THE BIRD STRIKE ON A JET ENGINE

Asst. Prof. Mehmet Seha TATLIER¹

¹Osmaniye Korkut Ata University, Engineering Faculty

<https://orcid.org/0000-0001-9072-9150>

ABSTRACT

In this study a numerical model for a solid rotary jet engine fan blade is developed for the investigation of mechanical response to bird strike under various operation conditions. The thickness of the blade structure is investigated bird impact using meshless particle model. In the presented study the Smooth Particle Hydrodynamics model is implemented for the bird model. The blade is considered to be Johnson-Cook plastic deformation model to address the large strain and high strain rates. The deformation of blades under bird impact is high susceptible to the thickness of the blades. The conclusion presented in this study could provide guidance to design engineers for airworthy and anti-bird strike engine blades.

Keywords: Jet Engine, Blade, Bird strike, SPH, Meshless Methods

INTRODUCTION

The bird strike incidents have been one of the challenging danger to the flights. The Federal Aviation Administration (FAA) reported that nearly \$400 million in damage for the US and \$1.2 billion worldwide annually (Hou et al., 2019). According to International Bird Strike Committee during the period of 1912 and 1995, 42 fatal accidents occurred killing 231 people. The risk of bird strike has increased by the extensive use of high speed turbojet engines. The forward-facing aircraft components such as propeller, windshield, cockpit, fuselage, wing leading edge landing gear and the engine should be evaluated carefully for bird strike robustness. One of the most vulnerable parts of an aircraft to bird strikes is the engine. The engine parts such as inlet fan and the primary compressor rotor are the most vulnerable parts of the engines for bird strikes. The blades may be permanently deformed and ruptured, resulting significant damage in the impeller shaft, the casing and even fan blade-out. Birds strikes occur at any random location of the engines with different incident angles. Even minor damages cause long maintenance time increasing the costs and delay times. However, the bird strike can cause a surge of the engine by permanent deformation and rupture. the surge in the engine can cause the breakdown of the impeller shaft, perforation of the containment structures, and even a fan blade-out. According to the study of Sinha and Dorbala (Sinha & Dorbala, 2009), a blade-out results-in some parts to reach the fuselage causing danger for crew and passengers. Hence, FAA introduced regulations for anti-bird-strike the airworthiness of the jet engines due to bird strike.

FINITE ELEMENT MODEL

There are couple finite element methods are generally employed in bird strike problems. The Lagrangian models are employed in structural applications. In this approach, finite discretization is associated with the material and elements moves accordingly with the deformed material. Hence, Lagrangian approach causes severe problems when there are large deformations occurring during the finite element analysis due to distortions of elements exceeding the allowable limits, hourglassing and reduced time steps and even termination of the analyses. One of the other approaches that is extensively used in finite element analysis of bird strikes is the Euler approach. According to the Euler method, the mesh remains unchanged while materials are allowed to flow outside of the mesh. Since mesh does not deform with the material, Euler formulation is suitable for large deformation analyses. Smoothed Particle Hydrodynamics (SPH) belongs to the particle-based model and is relatively young compared to other traditional mesh-based methods. SPH is a meshless formulation and very effective in simulations where mesh-based methods are not sufficient. In the provided study, the bird is modeled with SPH model. This approach is effective since Wilbeck (Wilbeck, 1977) showed that the stresses during the impact well exceed the tissue strength hence birds behave as fluids with negligible viscosity. The body material is defined by so-called particles or pseudo-particles which are assigned properties such as mass, pressure, density, temperature, and velocity. In the presented study linear Us-Up Hugoniot form is implemented as the equation of state is adapted for bird model. Generally, cylinder, semi-spherical ended cylinders, and ellipsoids geometries are adapted for the bird shape. In the current study semi-spherical ended cylinder is used for the geometry of the bird. The cruising speed of aircrafts are around 150 m/s and 200 m/s at low altitudes hence in the numerical analyses a velocity of 170 m/s (LIU et al., 2018). Barber et al. (Barber et al., 1978) investigated numerous bird species to determine bird mass density and demonstrated a density of 950 kg/m³ can be utilized as the bird mass density.

FAN AND BLADE MODEL

In the present study, a standalone blade of the turbojet intake fan is subjected to bird strike with a velocity of 178 m/s. the fan blade is assumed to be a typical design for a commercial turbofan engine. Although some of the commercial turbofan engines are designed to have hollow blades, for simplicity the blades are considered to be solid structure without any hollow space. The thickness of the blades is considered to be constant throughout the blade geometry. Hence the profile of the blades does not have airfoil structure. In the presented study, main goal is to investigate the stressed and deformation endured during the bird strike, neglecting the wave propagation through the blade thickness. Therefore, the shell elements are employed for modeling the blade structure with constant thickness.

The deformable blades of the is assumed to be titanium alloy Ti-6Al-4V (TC4). The effects of large strain rate, and high strain rate effected is taken into account for the transient impact loading by employing Johnson-Cook (JC) constitutive law. The material model for blades is expressed as below neglecting the temperature effects of JC model.

$$\sigma = (a + b\varepsilon^n)(1 + c \ln\varepsilon^*) \quad (1)$$



In above equation, $\dot{\epsilon}^*$ a non-dimensional plastic strain rate determined by $\dot{\epsilon}/\dot{\epsilon}_0$, $\dot{\epsilon}$ true plastic strain rate, and $\dot{\epsilon}_0$ reference strain rate which usually equals to $1s^{-1}$. a, b, n , and c are four determined parameters where a quasi-static yield stress, b initial hardening modulus, n work hardening coefficient, and c strain rate dependency coefficient. In this study the failure criteria is omitted hence no failure criteria is imposed in the analyses.

For the simplicity, single blade is used for the analyses instead of whole turbofan engine fan. The single blade is constrained for all directions at the hub side while all other degrees of freedom in all directions are all set free to move. The impact velocity of the bird is selected to be 225 m/s and the impact point is set at the middle of the blade. Moreover, the axis of the bird is aligned with the velocity. A penalty contact is enforced for the interaction of bird and blade to achieve smooth particle dynamics where particles are slave nodes. There is one blade under consideration, hence the contact algorithm addresses the bird-blade contact.

Table 1 Material properties employed in analysis

Properties	Values
ρ (kg/m^3)	4440
E (GPa)	114
ν	0.33
a (MPa)	891.5
b (MPa)	630.1
n	0.547
c	0.034

RESULTS AND DISCUSSION

During the impact of bird into the hard surface, bird behaves like fluidic particles. As the bird hits the blade, particles splash as in Fig. 1. The von Mises stress contours of the 5 mm thick engine blades are illustrated in Fig. 2. As the bird interacts with the blade stress contours changes accordingly. At the 0.005 ms, the bird initiates contacts with at the closest point of the blade. Bird particles start to splash as time progress and split into two pieces. Most of the bird material slides along the blade profile and are reflected while remain portion of the bird moves underneath the blade. Initial stresses occur at the contact area where bird touches the blade. As the bird slides further the stresses start to move as well for slender designed blades. However, for thick blades most of the stresses occur at the bending area of blades that is located to hub connections. The blade continues free vibration of bending and twisting due to the stress wave propagations. The deformation of blades with thicknesses 1 mm, 3mm, 5 mm, and 7 mm at the end of the bird impact are illustrated in Fig. 4. The deformation and displacement of the engine blades are affected significantly even though all other parameters are kept same. The displacement of the tips of blades with various thicknesses are shown in Fig. 5. The tip displacements of blades well exceed the admissible range of deflection in the engines. This amount of deformation and displacement may lead interaction of the blade with other neighboring blades causing catastrophic failures of engines and jeopardizing the flight safety. Therefore, the engine blades should be designed with resilient and strong materials with proper thicknesses not to exceed the tolerances in the engine housing.

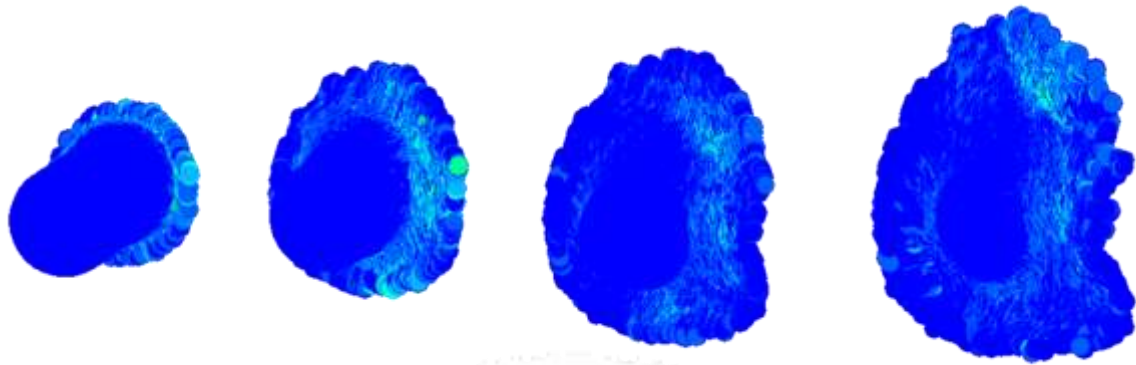


Figure 4 Bird splash during a strike

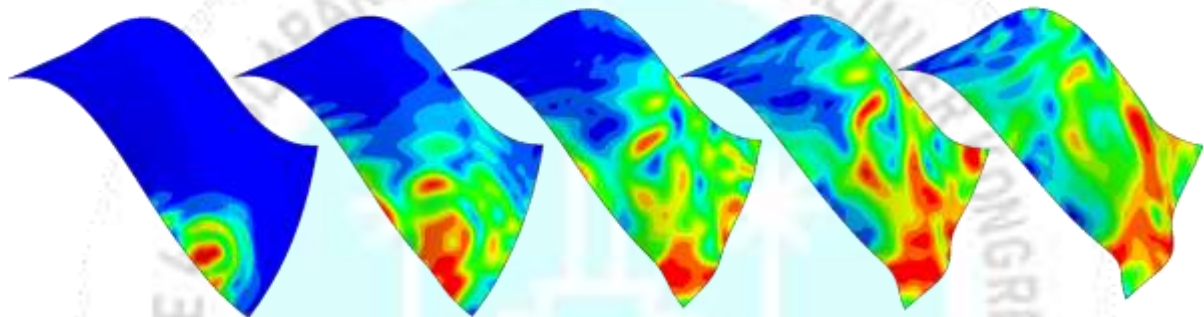


Figure 5. Von Mises stress of a blade with 5mm thickness

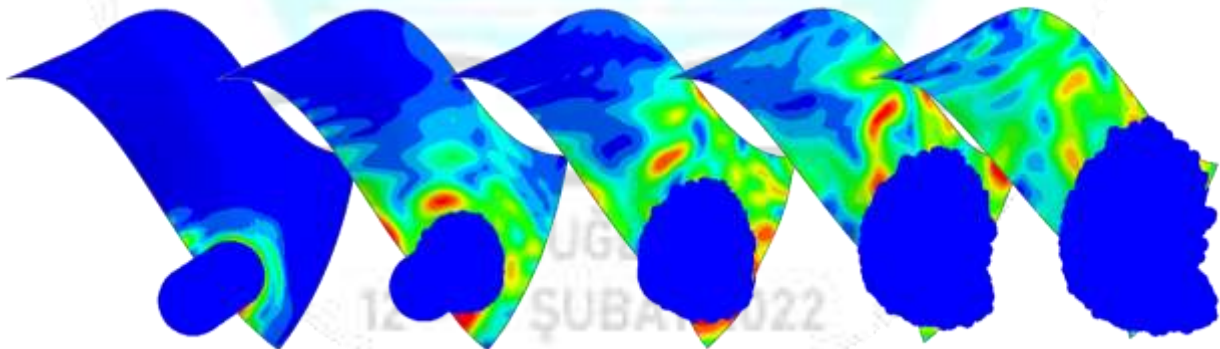


Figure 6 The bird splash and von Mises stress of a blade with 7mm thickness

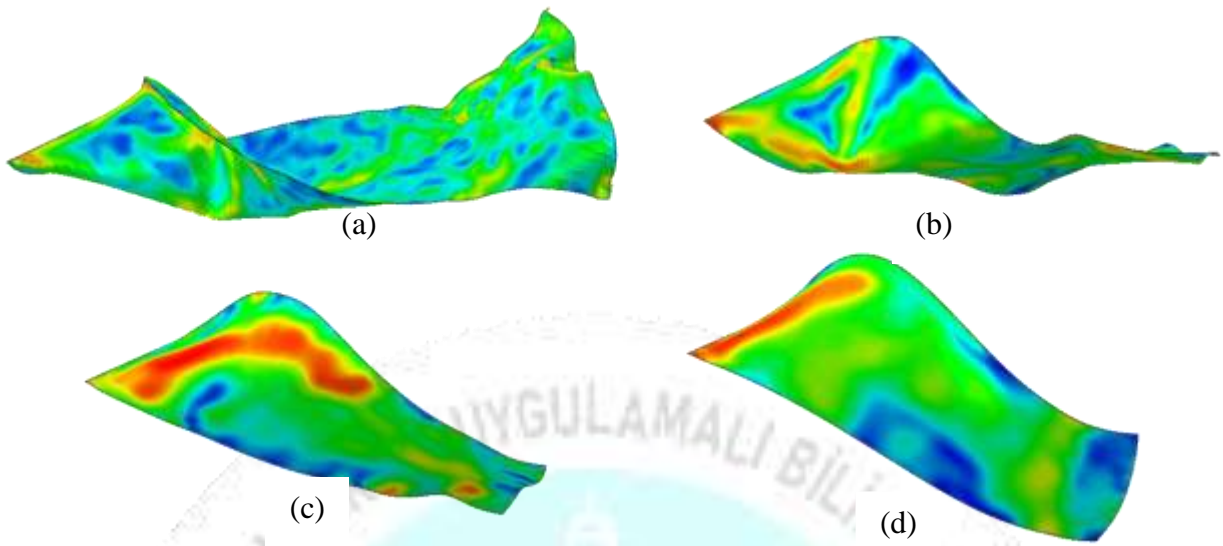


Figure 7 Deformation of blades at the end of strikes of (a)=1mm, (b)=3mm,(c)=5mm, and (d)=7mm thicknesses

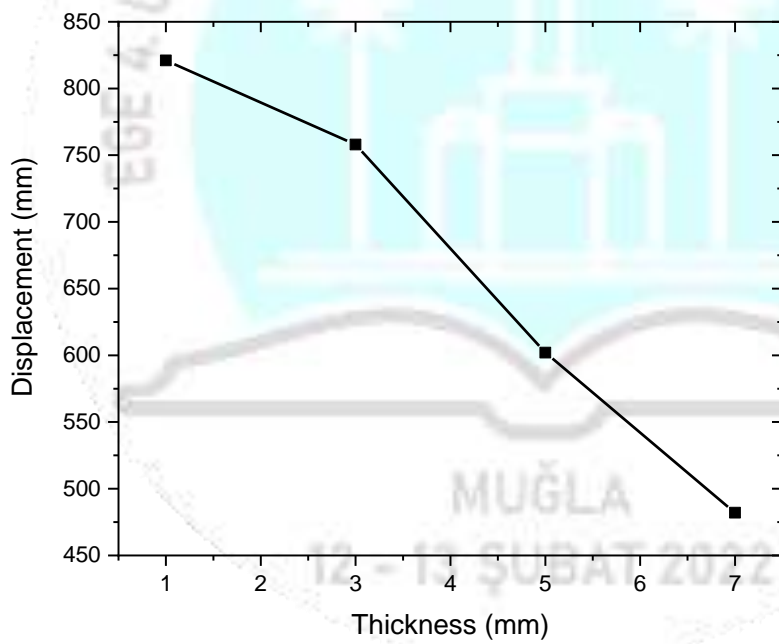


Figure 8 Displacement of blades with different thicknesses

REFERENCES

- Barber, J. P., Taylor, H. R., & Wilbeck, J. S. (1978). *Bird Impact Forces and Pressures on Rigid and Compliant Targets*. <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA061313>
- Hou, N., Li, Y., & Liu, J. (2019). Numerical Simulation of Bird Impact on Hollow Blades of Titanium Fan Assembly. *Journal of Aerospace Engineering*, 32(4), 04019044. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)AS.1943-5525.0001024](https://doi.org/10.1061/(ASCE)AS.1943-5525.0001024)
- LIU, J., LI, Y., YU, X., GAO, X., & LIU, Z. (2018). Design of aircraft structures against threat of bird strikes. *Chinese Journal of Aeronautics*, 31(7), 1535–1558. <https://doi.org/10.1016/J.CJA.2018.05.004>
- Sinha, S. K., & Dorbala, S. (2009). Dynamic Loads in the Fan Containment Structure of a Turbofan Engine. *Journal of Aerospace Engineering*, 22(3), 260–269. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0893-1321\(2009\)22:3\(260\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0893-1321(2009)22:3(260))
- Wilbeck, J. (1977). Impact Behaviour Of Low Strength Projectiles. *Air Force Materials Laboratory*.



USING MACHINE LEARNING TECHNIQUES TO DETECT ATTACKS IN COMPUTER NETWORKS

Dr. Ömer Aslan¹

¹Bandırma Onyedi Eylül University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Software Engineering Department, – ORCID: 0000-0003-0737-1966

ABSTRACT

Intrusion detection systems (IDSs) are used extensively to protect computer networks from the network related cyber attacks. The goal is to detect intrusions when data is transmitted across the internet. Current IDSs are mainly using signature and anomaly based detection approaches when detecting attacks in the communication networks. In this paper, we proposed machine learning based methodology to detect intrusions in computer networks. The proposed approach consists of 3 stages: data collection, feature selection, and classification. For experiment NSL-KDD and CIC-DDoS2019 datasets are used. Most significant features are selected by using the Correlation Coefficient. For classification Bagging, C4.5 (J48), RandomTree, AdaBoost, and Bayesian Network (BN) are used. The proposed methodology selected 12 features among 41 features for NSL-KDD dataset, and 24 features out of 87 features for CIC-DDoS2019 dataset. The best accuracy results are calculated 99.8% for the CIC-DDoS2019 dataset, and 96.6% for the NSL-KDD dataset.

Keywords- Cyber security, network security, intrusion detection systems, machine learning

1. INTRODUCTION

These days, most of the individuals and corporate data is accessible in a digital environment. Since the sensitive data is easily accessible through the Internet, the protection of critical data becomes a serious concern. Cyber attacks related to networks are increasing rapidly. These attacks can be categorized as reconnaissance, denial of service (DoS), man in the middle, and social engineering attacks. These attacks are changing their execution traces to bypass firewall, antivirus software, and intrusion detection systems (IDSs) [1]. Because of this evasion, it is difficult to defend computer networks when data is being transmitted.

To protect computer systems as well as computer networks from the attacks, the IDSs are used for many years. There are generally two major categories to detect intrusion, namely, signature- and anomaly-based detection. Even though signature-based detection works pretty well to detect known network attacks, it fails to detect zero-day attacks [2]. To detect new versions of the network attacks, anomaly-based detection is used extensively.

This study uses machine learning (ML) techniques to find intrusions in communication networks. In recent years, ML techniques are widely used in cyber security. ML techniques are

used for feature selection as well as in learning stages [3]. This provides a way to make a machine to detect intrusions by itself and give a chance to detect unknown attacks efficiently.

To effectively detect intrusion for current IDSs, we first collected appropriate datasets through the internet. Then, selected the most significant features by using the Correlation Coefficient measure. Finally, we used ML algorithms including Bagging, J48, RandomTree, AdaBoost, and BN for separating attacks from the normal network traffic.

The rest of the paper is organized as the following: Section 2 explains the intrusion detection systems. Section 3 reviews the related work. Proposed methodology is expressed in section 4, and results and discussion is explained in section 5. Finally, the conclusion and future research directions are given in section 6.

2. INTRUSION DETECTION SYSTEMS (IDSS)

An intrusion detection system (IDS) monitors the network traffic flows to detect intrusions in the computer networks. The goal of the IDSs is to detect attacks before they damage the real machines. The IDSs vary based on the technologies used and the types of attacks that have been recognized. Typical IDSs should provide the following functionalities: collecting information, identifying important events, raising alerts, and generating reports.

There are mainly two types of IDS: host-based (HIDS) and network-based (NIDS). While the host-based IDSs are installed on independent hosts, network-based IDSs are located in the strategic points on the network. HIDS takes a snapshot of system files on the host and checks against the previous snapshots. If the important system files are deleted or edited in the host, an alert is sent to the administrator for further investigation [4]. In HIDS, for monitoring and management consoles are used. On the other hand, NIDS monitors the entire subnet for intrusions. When attack signatures of known attacks or abnormal behaviors are identified, it raises an alarm, and an alert is sent to the administrator. NIDS comprises sensors, database servers, management servers, and multiple consoles [5].

3. RELATED WORK

There have been several studies on IDSs. Kayacik *et al.* proposed a network intrusion detection system based on SOM (Self-Organizing Map) [6]. Authors used direct labeling of SOM nodes with connection type. The overall classification is measured as 89%. A Flow-based intrusion detection was proposed on a Multi-Layer Perceptron [7]. Paper investigated Gravitational Search Algorithm (GSA) performances in optimizing interconnection weights of a MLP. The proposed method was trained with a flow-based dataset. The trained system could classify benign and malicious flows with 99.43% accuracy.

A Deep Neural Network (DNN) for anomaly detection proposed by Tang *et al.* [2]. They used six basic features namely: protocol_type, src_bytes, dst_bytes, attacks duration, count, and srv_count. For the experiment input layer, 3 hidden layers and output layer were used. According to the paper, the suggested approach outperformed NB, SVM, and Decision Tree when using the same number of features.

A new feature selection method for current IDSs was proposed by our previous study [8]. The proposed method consists of 2 main stages: feature selection and detection. In the feature selection stage, we grouped the features and assigned a threshold value for attack and normal traffic. The features above the threshold value were removed from the dataset. Then, signature and anomaly based approaches were used for classification. By using basic features in the dataset, signature rules were determined. The signature rules detected the majority of the intrusions. For the rest of the attacks and normal traffic, a proposed anomaly-based method was performed. In this stage, behavior analysis was performed to identify the abnormal behaviors. In this case, content based features are used in the dataset. The proposed method was applied on KDD'99 dataset, and performance of %99.81 accuracy was obtained.

Several different methods are proposed in the literature to detect attacks in the communication networks. Even though these methods are successful to detect well-known network attacks and some zero-day attacks, they are not good enough to recognize well prepared network attacks. In this study, we aimed to achieve better results by applying machine learning techniques to separate attacks from the normal network traffic.

4. MATERIAL AND METHOD

This section consists of 4 different subsections including proposed methodology, dataset collection, feature selection, and performance evaluation.

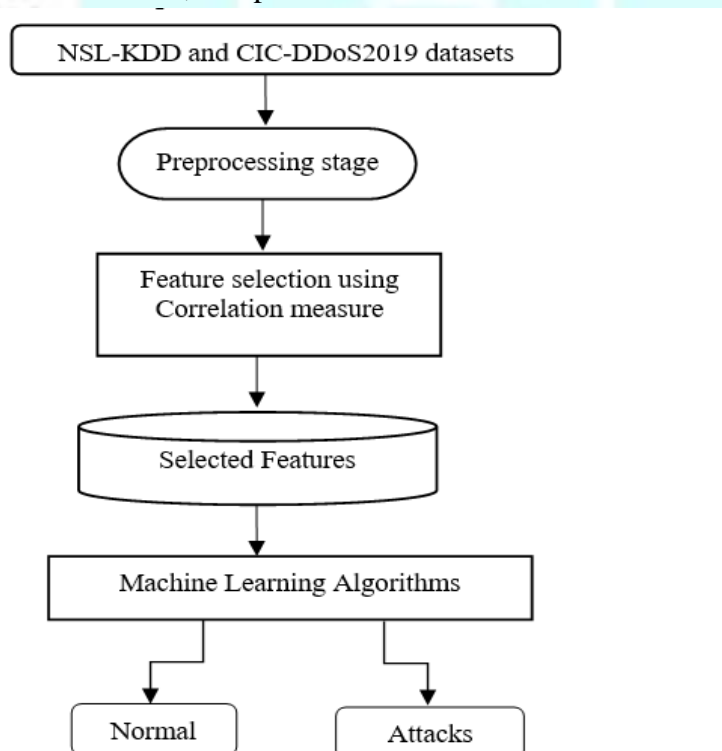


Figure 1. Intrusion detection methodology

4.1 Proposed Methodology

The proposed methodology architecture can be seen in figure 1. In this study we collected normal and attacks network traffic data from the datasets NSL-KDD and CIC-DDoS2019. The

collected datasets are first cleaned in the pre-processing stage to eliminate inappropriate features for our model. Then, we performed the feature selection stage by using Pearson Correlation Coefficient measure. Finally, classification is performed for selected features. For classification ML algorithms including Bagging, J48, RandomTree, AdaBoost, and BN are used. In the classification stage, attack traffic is separated from the normal network traffic.

4.2 Dataset Collection

For the experiment, NSL-KDD and CIC DDoS2019 datasets are used. These datasets are downloaded from the online websites and used for learning and test cases. The detail of each dataset is explained as follows:

- 1) **NSL-KDD Dataset:** To evaluate research project related to intrusion detection, KDD Cup '99 dataset was released in 1999 [9]. The NSL-KDD dataset is an updated version of its predecessor KDD'99 dataset. Several researchers used the NSL-KDD dataset to test their proposed IDSs. There are 125,973 network traffic samples in the KDDTrain+ dataset and 22,554 network traffic samples in the KDDTest+ dataset [2, 5, 9]. Each traffic sample has 41 features from 4 attack categories including DoS (Denial of service), R2L (Root to local), U2R (User to root), and Probe (Probing).
- 2) **CIC-DDoS2019 Dataset:** DDoS evaluation dataset (CIC-DDoS2019) released in 2019 and contains recent DDoS attacks and normal network traffic [10]. The dataset was built based upon the HTTP, HTTPS, SSH, FTP and email protocols. There are different datasets including DrDos_NTP.csv, DrDos_DNS.csv, DrDoS_LDAP.csv, DrDoS_MSSQL.csv, DrDoS_NetBIOS.csv, DrDoS_SSDP.csv, etc. There are 87 features and hundreds of thousands instances in each dataset.

The proposed methodology is tested on the NSL-KDD dataset with 41 features and 22.396 instances. The proposed methodology is also tested on 6 files of CIC-DDoS2019 datasets. We used 87 features with 1648 instances. Figure 2 and figure 3 show the first 22 features in the CIC-DDoS2019 dataset after the preprocessing stage is performed.

```

1 @relation 'CIC-DDoS2019 dataset'
2 @attribute Unnamed numeric
3 @attribute SourcePort numeric
4 @attribute DestinationPort numeric
5 @attribute Protocol numeric
6 @attribute FlowDuration numeric
7 @attribute TotalFwdPackets numeric
8 @attribute TotalBackwardPackets numeric
9 @attribute Total_Length_of_Fwd_Packets numeric
10 @attribute Total_Length_of_Bwd_Packets numeric
11 @attribute Fwd_Packet_Length_Max numeric
12 @attribute Fwd_Packet_Length_Min numeric
13 @attribute Fwd_Packet_Length_Mean numeric
14 @attribute Fwd_Packet_Length_Std numeric
15 @attribute Bwd_Packet_Length_Max numeric
16 @attribute Bwd_Packet_Length_Min numeric
17 @attribute Bwd_Packet_Length_Mean numeric
18 @attribute Bwd_Packet_Length_Std numeric
19 @attribute Flow_Bytes numeric
20 @attribute Flow_Packets numeric
21 @attribute Flow_IAT_Mean numeric
22 @attribute Flow_IAT_Std numeric
23 @attribute Flow_IAT_Max numeric

```

Figure 2. Shows first 22 features names in analyzed CIC-DDoS2019 dataset

Table 1. Confusion Matrix

		Predicted Class	
		Yes	No
Actual Class	Yes	TP	FN
	No	FP	TN

5. RESULTS AND DISCUSSION

The proposed methodology performances on selected datasets are given in table 2, table 3, figure 4, and figure 5.

Table 2. Machine learning classifiers *DR* and *FPR* on CIC-DDoS2019 dataset when Correlation Coefficient is used as a feature selection measure

ML Algorithms	DR (%)	FPR (%)
Bagging	99.9	0.8
J48	99.9	1.3
RandomTree	99.6	2.5
AdaBoost	98.9	6.8
BN	97.5	0

Table 3. Machine learning classifiers *DR* and *FPR* on NSL-KDD dataset when Correlation Coefficient is used as a feature selection measure

ML Algorithms	DR (%)	FPR (%)
Bagging	96.1	2.5
J48	95.8	2.5
RandomTree	95.9	2.8
AdaBoost	90.6	14.2
BN	77.2	4.3

In table 2, performances of ML algorithms on the CIC-DDoS2019 dataset are presented. It can be clearly seen that the *DR* rate is very high while *FPR* is low. Most of the classifiers' *DR* is measured about 99%. For instance, for Bagging *DR* is obtained 99.9%, for J48 and RandomTree *DR* calculated as 99.9% and 99.6%, respectively. For AdaBoost and BN similar *DR* are obtained. In table 3, performances of ML algorithms on the NSL-KDD dataset are presented. The performance measured on NSL-KDD dataset is satisfactory as well, but lower than performance obtained from the CIC-DDoS2019 dataset. This is because the NSL-KDD dataset is pretty old, and does not contain new network attacks. However, during the classification we used 24 features for the CIC-DDoS2019 dataset, and 12 features for the NSL-KDD datasets.

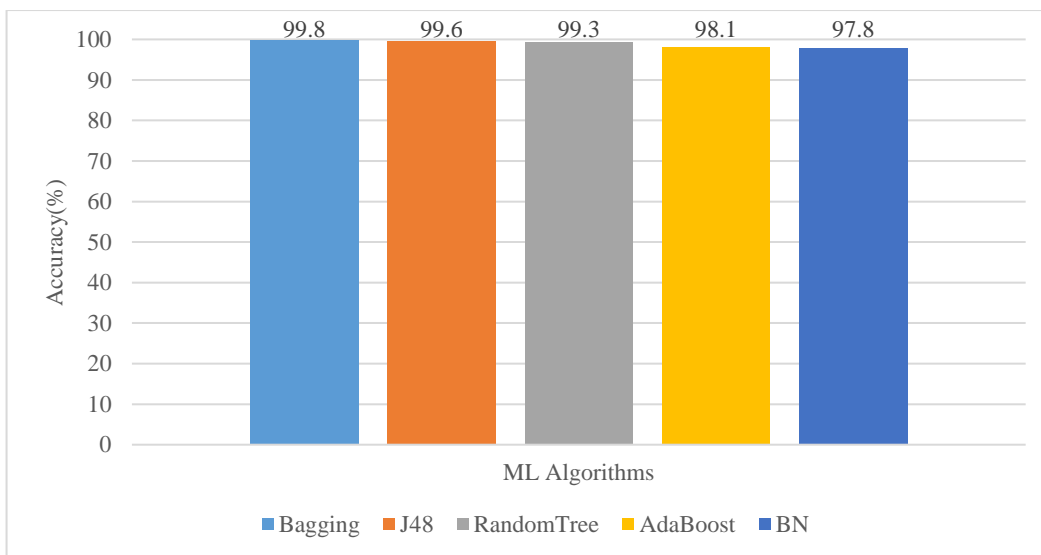


Figure 4. ML algorithms accuracy on CIC-DDoS2019 dataset

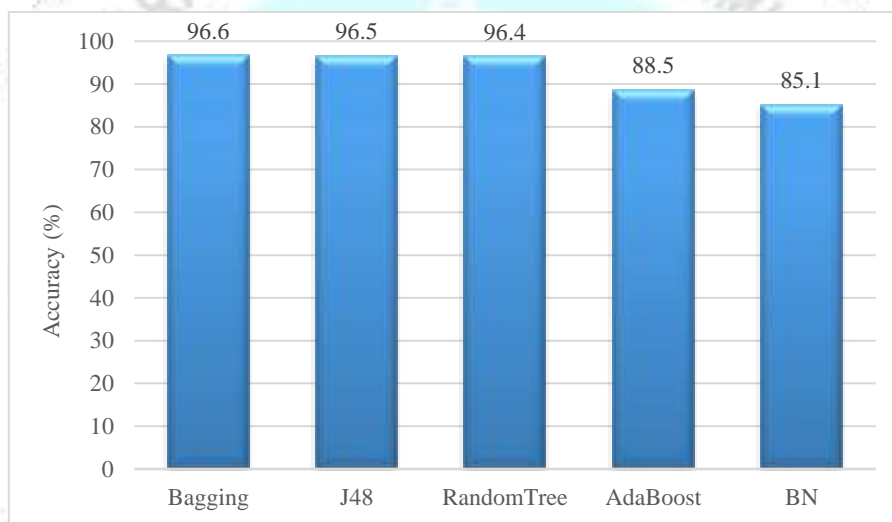


Figure 5. ML algorithms accuracy on NSL-KDD dataset

The accuracy rate of proposed methodology presented in figure 4 and figure 5. Figure 4 shows the ML algorithm's accuracy on the CIC-DDoS2019 dataset. On the other hand, figure 5 shows the ML algorithm's accuracy on the NSL-KDD dataset. It can be clearly seen that the accuracy rates are pretty high. For instance, for Bagging, J48, RandomTree, Adaboost, and BN accuracy are measured as 99.8%, 99.6%, 99.3%, 98.1%, 97.8% for CIC-DDoS2019 dataset, respectively. In the same manner, accuracy for the NSL-KDD dataset is measured as 96.6%, 96.5%, 96.4%, 88.5%, 85.1% for the same algorithms, respectively.

6. CONCLUSION AND FUTURE RESEARCH DIRECTIONS

These days, IDSs are used widely to detect intrusions in communication networks. However, some smart cyber attacks are using advanced evasion techniques to disguise the detection systems. In order to detect intelligent attacks efficiently, we proposed a methodology which relies on machine learning techniques. The proposed approach consists of 3 stages: data collection, preprocessing and feature selection, and classification. For experiment NSL-KDD and CIC-DDoS2019 datasets are used. Correlation Coefficient is used for feature selection, and

Bagging, J48, RandomTree, AdaBoost and BN classifiers are used for separating intrusions from the normal network traffic. The proposed methodology selected 12 features among 41 features for NSL-KDD, and 24 features out of 87 features for CIC-DDoS2019. The best *DR* and *FPR* are measured as 99.9%, 0.8% for CIC-DDoS2019 dataset, and 96.1%, 2.5% for NSL-KDD dataset which is pretty high when it is compared with state-of-the-art studies in the literature. As a feature work, we would like to propose a new feature selection algorithm and test the proposed algorithm on more datasets.

REFERENCES

- [1] Aslan, O and Samet, R. *Mitigating Cyber Security Attacks by being Aware of Vulnerabilities and Bugs*, In 2017 International Conference on Cyberworlds (CW) (pp. 222-225), 2017.
- [2] Tang, T. A., Mhamdi, L., McLernon, D., Zaidi, S. A. R., and Ghogho, M. *Deep Learning Approach for Network Intrusion Detection in Software Defined Networking In Wireless Networks and Mobile Communications (WINCOM)*, 2016 International Conference on (pp. 258-263), 2016.
- [3] Saranya, T., Sridevi, S., Deisy, C., Chung, T. D., and Khan, M. A. Performance analysis of machine learning algorithms in intrusion detection system: A review, *Procedia Computer Science*, 171, 1251-1260, 2020.
- [4] Liu, M., Xue, Z., Xu, X., Zhong, C., and Chen, J. Host-based intrusion detection system with system calls: Review and future trends, *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 51(5), 1-36, 2018.
- [5] Ozkan-Okay, M., Samet, R., Aslan, Ö., and Gupta, D. A Comprehensive Systematic Literature Review on Intrusion Detection Systems, *IEEE Access*, 2021.
- [6] Kayacik, H. G., Zincir-Heywood, A. N., and Heywood, M. I. *On the capability of an SOM based Intrusion Detection System*, in *Proceedings of the International conference on Neural Networks*, Vol. 3, pp. 1808-1813, 2003.
- [7] Jadidi, Z., Muthukkumarasamy, V., Sithirasenan, E., and Sheikhan, M. *Flow-based anomaly detection using neural network optimized with gsa algorithm*, in 2013 IEEE 33rd International Conference on Distributed Computing Systems Workshops, pp. 76–81, 2013.
- [8] Ozkan-Okay, M., Samet, R., and Aslan, Ö. A New Feature Selection Approach and Classification Technique for Current Intrusion Detection System, 2021 6th International Conference on Computer Science and Engineering (UBMK). IEEE, 2021.
- [9] Jeya, P. G., Ravichandran M., and Ravichandran, C. S. Efficient classifier for R2L and U2R attacks, *International Journal of Computer Applications*, 45(21), 29, 2012.
- [10] <https://www.unb.ca/cic/datasets/ddos-2019.html>. (Accessible: 10.01.2022).



EVALUATION OF DIGITAL INNOVATION APPROACH & ITS CONTRIBUTION TO ECONOMIC GROWTH DURING COVID-19 PANDEMIC

Promise Goodness Adeleye

Department of Agriculture, University of Ilorin P.M.B 1515. Ilorin, Kwara State, Ilorin, Nigeria

Aderemi Timothy Adeleye

Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences (CAS), Dalian, China
Corresponding author: **ORCID:** 0000 0003 0103 5419

Kayode Michael Oluwadare

University of Lagos, Lagos State, Nigeria

Solomon Tosin Okeshina

Ladoke Akintola University of Technology, PMB 4000, Ogbomoso, Oyo State, Nigeria

Gideon Oluwaseun Olayioye

Nigeria Immigration Services (NIS), Lagos State, Nigeria

Oludare O. Osiboye

School of Sciences, Tai Solarin College of Education, Omu-Ijebu, Ogun State, Nigeria

Abstract

In the heart of the global pandemic, the use of digital technologies has further increased and still increasing in order to support us globally in the fight against COVID-19 pandemic. Though before the existence of the present COVID- the health, education, social and economic, entertainment industries are the major sectors known for wide utilization of emerging technologies for effective and productive engagements globally. Now the Covid-19 pandemic has resulted to a wide utilization of digital technologies as a result of the social distancing norms and nationwide lockdowns proposed as to manage the situation and further prevent rise in cases. As we already know that almost all sectors were crippled with no function including economic sectors. In order to still serve clients and customers around the locality people and organizations globally have had to adjust and find a new and better ways of work and life for quick adaptation and further to grow economics. Therefore, we explore possible digital innovation approach and its contribution to manage economics during pandemic. An increase in digitalization is leading firms and educational institutions to shift to work-from-home (WFH). We emphasize on the relevancies of digital innovative approach to other sectors too. However, the regulation of the internet, a key resource, will be crucial post-pandemic. Digital money, too, assumes importance in crisis situations and research will address their adoption, consequences, and mode. Aspects of surveillance and privacy gain importance with increased digital usage. According to the State

of Broadband 2019 Report, although internet user penetration rate is 51.2%, it is only 45% in developing countries and 20% in least developed countries. Therefore, more work is needed to be done in order to make digital technologies more accessible globally for implementation in other sectors apart from health and economics sectors as reviewed in the present work.

Keywords: COVID-19, Digital technologies, Economics, Health, Pandemics



Evaluation of Digital Innovation Approach & Its Contribution to Economic Growth During COVID-19 Pandemic



1. INTRODUCTION

In just a few months' time, the COVID-19 crisis has brought about years of change in the way companies in all sectors and regions do business. According to a new McKinsey Global Survey of executives, their companies have accelerated the digitization of their customer and supply-chain interactions and of their internal operations by three to four years [1]. And the share of digital or digitally enabled products in their portfolios has accelerated by a shocking seven years [2]. Nearly all respondents say that their companies have stood up at least temporary solutions to meet many of the new demands on them, and much more quickly than they had thought possible before the crisis. What's more, respondents expect most of these changes to be long lasting and are already making the kinds of investments that all but ensure they will stick. In fact, when we asked executives about the impact of the crisis on a range of measures, they say that funding for digital initiatives has increased more than anything else—more than increases in costs, the number of people in technology roles, and the number of customers. To stay



competitive in this new business and economic environment requires new strategies and practices. Their findings suggest that executives are taking note: most respondents recognize technology's strategic importance as a critical component of the business, not just a source of cost efficiencies. Respondents from the companies that have executed successful responses to the crisis report a range of technology capabilities that others don't—most notably, filling gaps for technology talent during the crisis, the use of more advanced technologies, and speed in experimenting and innovating [3].

2. ADOPTION OF DIGITAL TECHNOLOGIES DURING PANDEMIC

During the pandemic, consumers have moved dramatically toward online channels, and companies and industries have responded in turn. The survey results confirm the rapid shift toward interacting with customers through digital channels. They also show that rates of adoption are years ahead of where they were when previous surveys were conducted—and even more in developed Asia than in other regions [1-2]. Respondents are three times likelier now than before the crisis to say that at least 80 percent of their customer interactions are digital in nature.

3. EFFICIENT IMPLEMENTATION OF INNOVATIVE DIGITAL TECHNOLOGIES: A KEY TO VARIOUS SERVICES DURING PANDEMIC

In as much our various activities are still affected as a result of pandemic, there is need to think outside box to be able to at least run normal life services. The effect of pandemic is everywhere and has badly affected public services globally. Therefore, it is important to deploy arsenal of digital technologies to address the recent global outbreak. Most of these technologies are healthy to e-market have been employed recently by private organizations. Since evident results are seeing from their end it is important other sectors swing into action to mitigate the effects of pandemic through the use new technologies such as artificial intelligence (AI) and robotics to ensure resume of an effective provision of public services. AI-powered technology has proven to be important in health care services. During the outbreak, many people have turned to self-checks for symptoms and accessed “virtual doctors” through telemedicine to get medical advice. Therefore, with good results from health sector, our economic sector can replicate better results using digital technologies to revive our standstill economies globally. Online shopping and various financial transactions are bound to be successful through digital technologies. However, the clients must equally exercise patience and apply cautions while



making online transaction to prevent fraudulent activities being carried out on their bank card as fraudulent cases are also on high increase recently, their client privacy is important and must be protected [4].

4. EXPLORING POWER OF DIGITIZATION DURING PANDEMIC FOR ECONOMIC GROWTH

In order to increase the power of digitization to mitigate the pandemic disruption, the digital infrastructure sector needs to re-examine some of the digital sector basic fundamental premises that were held before COVID-19 [5]:

- ❖ It is important for governments to learn from these hard lessons and take concrete, actionable measures in the telecommunication sector to enable the private operators to provide universal access to quality digital infrastructure networks for all and support the development of a digital economy.
- ❖ Governments should take a much broader, holistic view of investment in high-speed broadband networks, considering the economic, social and environment/climate benefits and costs of investment.
- ❖ Regulatory frameworks may need to be adjusted to stimulate investment whilst maintaining a “sensible” level of competition, shifting from a “purist” to a “pragmatic” viewpoint on State aid regulations.
- ❖ It is paramount for governments in emerging markets to keep making progress on digital infrastructure regulation, particularly pertaining to shared infrastructure.
- ❖ The roundtable experts argued that COVID-19 could be a window of opportunity to drive digital transformation in sectors which have not promoted it in previous decades. Similar to the effect of SARS in China in 2003 which triggered the tremendous growth in e-commerce, new production modes would emerge. As a result, COVID-19 could become a catalyst for the adoption of digitization in sectors where it had not occurred before, especially in more business-oriented applications

5. THE ROLE OF DIGITAL TECHNOLOGIES IN FINANCIAL INSTITUTIONS DURING PANDEMIC

During the COVID-19 pandemic, financial services are rapidly evolving and transforming their digital business models, with new circumstances. This has, at times, required some leapfrogging through banks' digital transformation agendas. This posed challenges as well as opportunities



in the financial services sector, where banks, in close alignment with the Swiss government, had to: I. execute the provision of a large amount of credit facilities [6];

II. adapt offerings in support of clients' needs and changed behaviour; and introduce fast, flexible

II. effective measures to keep operations and services stable.

During the crisis, banks' clients changed their behaviour overnight and often by brute force, reflecting adaptations to restrictions and health and safety requirements. Rapid increases occurred in digital opening of new relationships (up over 70%), registration and usage of mobile pay applications (up over 80%), and usage of contactless payments (up over 30%). These increases corresponded with the reduction of physical client meetings. At the same time, the setup of organizations themselves had to be digitally amended to reflect remote working, communication and client service. Rapidly increasing the amount of remote working arrangements with the majority of employees in Switzerland working from home, while also keeping the level of client service consistent, represented a significant operational challenge for the financial services industry. This experience helped organizations identify the transformational potential of digital channels and digital operational setups, as well as the importance of new value creation from data and analytics. The following are concrete examples from a Swiss perspective of how digital solutions, data and analytics can be used to create value in financial service organizations [6]:

- 1. Meet regulatory and legal requirements:** Data analysis helps organizations meet legal and regulatory requirements more efficiently. Machine learning is used to detect deviations in client and transaction profiles. Clients with large and complex needs bear an increased level of operational risk such as Anti-Money Laundering (AML)/Know Your Customer (KYC) checks, which can be managed with holistic client and transaction review tools. This allows organizations to identify risks with increased speed and quality, and helps make complex data patterns available to larger audiences through enhanced visualization.
- 2. Protect clients by identifying conspicuous or fraudulent transactions:** In order to protect clients' asset, it is important for the financial institutions to engage in value-adding successful fraud strategy to effectively shield their client from fraudulent activities emanating from credit card transactions using artificial intelligence (AI) with real-time data analytics as an early warning system. With applications of a digital system, analyzing a variety of variables can systematically help in evaluation of fraudulent activities on credit card transactions and, if anything contrary is suspected instant request from client should



be used for verification of authenticity of the transaction to protect the client and to further ensure safety of their asset in their custody. With effective use of machine learning (ML) client feedback data can be equally modeled for better safety and prevention as this will simply limit losses via fraud cases. At this critical period that the entire globe is facing COVID-19 with various variants introduction and application AI is significantly important for prevention related fraud activity levels up by more than 40% compared to pre COVID-19 levels.

- 3. Boost operational efficiency:** To improve efficiency utilization and combination of automation and data analysis are ultimately important to discharge better and satisfactory financial services to the clients. Under fierce conditions, the full power of robotics has been revealed at its best. In order to support small and medium-sized companies (SMEs) tackling the challenges posed by the pandemic, some banks such as Swiss banks swung into action via collaboration with the Swiss government with establishment of department in charge of lending scheme to help various companies to boost their financial status during pandemic. This further help in strengthening the SMEs with support of liquidity without any issue of delay. Robots were also employed for delivery which facilitated the task force in to enhance in the processing of credit facility requests of the clients. With this support, over 24,000 applications were processed in 24-hour operating mode, at times representing up to 100 virtual workers. This was achieved as a result of digital innovation.
- 4. Serve clients better through data and analytics:** Across the globe, banks and some financial institutions have invested seriously in the previous years as means to productively add value to their customers while improving on their services using advanced analysis to better their portfolios, investments and advisory services. To better do well feedbacks from their clients are also critical to the overall experience with better quality interactions. Therefore, with this, digital solutions and data and analytics possess effective channels to increase the relevance and efficiency of client communications and tailor financial services better to clients' needs.

6. CONCLUSION

Pressures emanated from the COVID-19 pandemic has recently pushed both governmental and NGO toward effective use of digital technologies in order to adequately address the crisis in the short-term, resolve socio-economic repercussions in the mid-term and reinvent existing policies and tools in the long-term to resume normal life and daily activities disrupted by pandemic. This challenging season demand that various sector should embrace the use of digital

communication pathways to ensure easy access to provide reliable information and services on global and national COVID-19 developments. As a result, e-participation platforms have been established to provide required services in various sectors to meet up with the clients' demands via digital initiatives to collectively brainstorm for policy ideas to significantly enhance smooth services toward social and economic activities. Effective public-private partnerships, through sharing technologies, expertise and tools, can support institutions in enhancing the economic growth and rebuilding our societies. Moreover, developing countries, in particular, will need international cooperation and support in mitigating the existing crisis. Therefore, regional, national and local project-based collaborations with private sector companies, international organizations and other stakeholders are necessary. Investments in these technologies can tremendously support the future resilience of the economic growth.

7. REFERENCES

- [1] [COVID-19 digital transformation & technology | McKinsey](#) (Accessed on 28-12-2021)
- [2] [Spatial Correlation Network and Regional Differences for the Development of Digital Economy in China \(nih.gov\)](#) (Accessed on 28-11-2021)
- [3] [Innovation, development and COVID-19: Challenges, opportunities and ways forward \(oecd.org\)](#) (Accessed on 06-10-2021)
- [4] [COVID-19: Embracing digital government during the pandemic and beyond \(un.org\)](#) (Accessed on 28-01-2022)
- [5] [ECONOMIC IMPACT OF COVID-19 AND THE DIGITAL INFRASTRUCTURE \(itu.int\)](#) (Accessed on 20-01-2022)
- [6] [How digital innovations helped banks adapt during COVID-19 | World Economic Forum \(weforum.org\)](#) ((Accessed on 25-09-2021)



**ENVIRONMENTAL & PUBLIC HEALTH CONSEQUENCES OF OPEN
DEFECATION (OD) IN NIGERIA: ANALYTICAL EVALUATIONS OF SETBACKS
ON SDG-6 & GDP**

Promise Goodness Adeleye

Department of Agriculture, University of Ilorin P.M.B 1515. Ilorin, Kwara State, Ilorin,
Nigeria

Kayode Michael Oluwadare

University of Lagos, Lagos State, Nigeria

Aderemi Timothy Adeleye

Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences (CAS), Dalian, China

Corresponding author: **ORCID:** 0000 0003 0103 5419

Oludare O. Osiboye

School of Sciences, Tai Solarin College of Education, Omu-Ijebu, Ogun State, Nigeria

Gideon Oluwaseun Olayioye

Nigeria Immigration Services (NIS), Lagos State, Nigeria

Solomon Tosin Okeshina

Ladoke Akintola University of Technology, PMB 4000, Ogbomoso, Oyo State, Nigeria

Abstract

There is urgent action globally toward pursuit of SDG by 2030, to achieve the target attention is given to the threats of open defecation (OD) to human health and self-respect, and the environment. From published reports, at least a quarter of Nigerians (25.1%) or about 46 million people were recorded in 2015 for engaging in OD. As a result of this Nigeria was ranked 3rd in the world in OD prevalence after India and China. This is a serious issue that call for quick action by all to put an end to OD. According to the reports, three major factors: socio-economic, demographic and geographic were reported as factors that influence and determine the practice of OD among Nigerian households. Continuous practice of OD may result to prevalence of water borne diseases in 771 Local Government Areas of Nigeria. There is need for National Orientation Agency (NOA), Environmental Protection Agency (EPA) and other concerned departments to begin to sensitize the public about the implication of OD and also Federal Government should rise to provide adequate funds to the states and local Governments to construct public toilets in order to be able to effectively address OD and its effects on SDG-3 (Good Health and Well-being), SDG-6 (clean water and sanitation for all) and also negative impacts on our economics. "The Federal government has developed a road map to end open defecation. If state governments adopt the road map, domesticate and fund it, the country will be looking forward to achieving open defecation free. Serious budgeting allocation should be

made available to a minimum of 1.7 per cent from the current 0.6 per cent GDP, as this would meet the SDG by 2030. The country will only beat the target by making an investment of \$8 billion annually until 2030 as reported.

Keywords: SDG-#3, SDG-#6, sanitation, Open defecation, public health, Water



1. INTRODUCTION

Recently the **World Health Organization** (WHO) and **United Nations Children's Fund** (UNICEF) have started sensitizing the public about the implications of open defecation (OD). Moreover, the experts on issues of environmental and designs are also warning the public against this act that has mostly seen in some regions in Africa. Health officers, environmentalist etc. have recently warned people on act of disposing human wastes in an open place as this constitute negative implication on our environment and eventually affect our health status. Therefore, with adverse effects currently reported WHO and UNICEF have encouraged the concerned authorities to wake up to responsibilities with campaign again this unhealthy act [1-2] Open defecation is defined as the practice of defecating in open fields, waterways and open trenches without any proper disposal of human excreta. The term “open defecation” is credited to the publications of Joint Monitoring Program (JMP) in 2008, a joint collaboration of World Health Organization (WHO) and United Nations International Children’s Emergency Fund (UNICEF) to evaluate the global progress on water and sanitation goals. Open defecation is classified as unimproved sanitation. Achieving open defecation free (ODF) is one of the first steps towards attaining adequate sanitation, as the Joint Monitoring Programme (JMP) ladder for sanitation, has OD at the bottom of the ladder [3]. The practice of OD has several implications, as it pollutes both surface and groundwater sources, which facilitates the transmission of pathogens that cause waterborne diseases, especially diarrhea [4]. Diarrhea



disease is a leading cause of death among children, especially below the age of five. It has been estimated that diarrhea causes 800,000 deaths yearly from about 1.7 billion reported cases worldwide [5], making it the second leading contributor to the global burden of disease, as measured in disability-adjusted life years [6].

2. OPEN DEFECATION PROBLEMS IN NIGERIA

There are several sanitation and hygiene issues facing us in Nigeria and open defecation is perhaps one of the biggest and most embarrassing. According to the World Health Organization and UNICEF's joint monitoring report, one in four Nigerians — about 47 million people — practise open defecation, making Nigeria the number one country worldwide on the open defecation ranking. Due to this, children most especially, are at risk of diseases such as cholera, polio, typhoid, Ebola, malaria and so on. More than 100,000 children under five years of age die annually due to diarrhea.

The Federal Government in May 2020 inaugurated a steering committee which established the “Clean Nigeria: Use the Toilet Campaign”, working in conjunction with the private sector to end the practice of open defecation by 2025. One of the key goals of OPS-WASH is to support the Federal Government, working with corporations and like-minded individuals to eradicate open defecation in Nigeria and to encourage the use of hygienic water and toilets in our environment both in rural and urban centers in Nigeria.

2.1. President Buhari signs Executive Order 009 to end open defecation by 2025

President Muhammadu Buhari on Wednesday, 20th November, 2019 signed Executive Order 009 to end open defecation by 2025. This positive step should be seen as one of the effective approaches to sustainability. Nigeria has more 46 million people who still engage in practice of open defecation (OD). As a result of this unhealth practice Nigeria has been ranked second amongst the nations in the world with the highest number of people practicing open defecation. The move and action taken by the president should be commended and followed keenly if the plan is to be achieved successfully. According to the president Executive Order takes immediate effect. The Order stated “That by this Order, Nigeria is committed to being open defecation free by 2025. That the National Open Defecation Free (ODF) Roadmap developed by the Federal Ministry of Water Resources with support from other key related sector players across Nigeria be put into effect [7].

“a. There is established in the Federal Ministry of Water Resources a National Secretariat called “Clean Nigeria Campaign Secretariat”.



“b. The Secretariat is authorized on behalf of the President to implement this Order by ensuring that all public places including schools, hotels, fuel stations, places of worship, market places, hospitals and offices have accessible toilets and latrines within their premises.

The role of the active players to specifically achieve the goal according to the planned roadmap was equally highlighted [7].

- ❖ All Ministries, Departments and Agencies (MDAs) of government shall cooperate with the Clean Nigeria Campaign Secretariat. The National Assembly and the State Houses of Assembly shall enact legislation on the practice of open defecation with appropriate sanctions and penalties.
- ❖ All development projects shall include construction of sanitation facilities as an integral part of the approval and implementation process. “The Secretariat shall terminate when Nigeria is declared Open Defecation Free.

“All enforcement authorities are hereby directed to diligently collaborate with the Federal Ministry of Water Resources in implementing this Order. “The Executive Order 009 came into being against the background that [7]:

- ✓ Nigeria is ranked second amongst the nations in the world with the highest number of people practicing open defecation estimated at over 46 million people – a practice which has had a negative effect on the populace, and has contributed to the country’s failure to meet the United Nations Millennium Development Goals (MDGs);
- ✓ “President Buhari had described the statistics on open defecation and access to pipe borne water service and sanitation as disturbing, and had declared commitment to implement the National Water Supply, Sanitation and Hygiene (WASH) Action Plan;
- ✓ “The President had declared a State of Emergency on Nigeria’s water supply, sanitation and hygiene sector, the action being imperative as it will reduce the high prevalence of water borne diseases in different parts of the country which have caused preventable deaths;

- ✓ “Nigeria has committed to end open defecation throughout the country by 2025 in consonance with her commitment to the United Nations Sustainable Development Goals (SDGs);
- ✓ “This Executive Order takes effect from Wednesday, November 20, 2019.”

The order was signed and effected since 2019, if actually we are committed to this task, we still need to do more. Year 2025 set as deadline is already here and it seems the assigned groups have not been able to carry out the task effectively.

2.2.Impacts of Open Defecation (OD) & Breaches of Human Rights

The United Nations (UN) have challenged that sanitation has a major impact upon individual Human Rights, arguing that health implications linked to access to clean water, poor sanitation and open defecation are clear breaches of human rights [8]. In addition, considering the implications for women and physical security in those women practicing open defecation are more at risk to violence, then the UN argue that a failure to address this at a national level is a form of gender discrimination a further violation of human rights [8]. However, the UN assert that sanitation has to be considered beyond the scope of just considering health, housing, education, work and gender equality but instead should be considered in terms of human dignity in that open defecation evokes feelings of vulnerability and shame and this infringement to human dignity should be considered a human rights issue which demand urgent action.

2.3.General Health Risks of Open Defecation

The health risks most researched in context of open defecation are those associated with human excrement linked infectious diseases [9]. Infected human excreta contain several harmful organisms that are associated with a number of health problems. Virtually, one gram of infected human excreta can contain a variety of microbes which includes 106 pathogenic viruses and infectious virions, 106–108 bacterial pathogens, 103 protozoan cysts and 10–104 helminth eggs [10]. Inappropriate human waste disposal also increases the risk of exposure to these pathogens which can pose significant health risks such as transferable infectious diseases, diarrhoea, typhoid and cholera, and viral infections [11]. WHO reports that 1.8 million people in low and middle income countries suffer from severe trachoma [12], a root cause of visual impairment which is transmitted via flies that breed on human excreta with a tendency to spread through eye discharge of infected person [13]. Likewise, more than 200 million people are infected with schistosomiasis (snail fever) worldwide [14] a chronic parasitic disease transmitted through



human faeces to freshwater snails and the infection spread in humans when skin comes in contact with infection carrying snails or consumption of contaminated water and modulate their immune systems [15]. Access to sanitation has been essential for human dignity, health and well-being [8]. Sanitation is also recognized as a human right in a resolution passed by UN General Assembly in 2010. The practice of open defecation poses serious health impacts and concern to women's dignity when it transpires in densely populated areas, especially in rural communities with sanitation challenges. The problem of open defecation largely persists in low and middle income countries, where lack of resources and limited national budget towards sanitation interventions can obstruct the path to provide adequate sanitation facilities to the entire population [15].

2.4. How Open Defecation Affects Us in Nigeria.

There is a growing awareness about the connections between poor sanitation and environmental and public health risks. Certainly, OD is the worst form of sanitation that is associated with large externalities. The continuous rise of OD in Nigeria is a sanitation crisis with grave environmental and health risks, especially given the country's rapidly growing population and high population density. The practice contaminates local environment with human feces, including surface water, public spaces, roadsides and railway lines, and it pollutes the air with foul odor. It also manifests through the use of flying toilets which are human excreta wrapped and indiscriminately thrown away. For example, OD pollutes beaches in Lagos and other Nigerian coastal cities thereby decreasing their potentials to attract local and international tourists [16]. Through direct OD inside water bodies or runoff, surface water becomes contaminated with human excreta, thereby exposing people to diseases when they use the water for drinking or swimming. Also, OD reduces the human capital of a country's workforce and inhibits people's physical and cognitive development [17]. The practice of OD is a leading cause of infectious excreta-related diseases, such as typhoid fever, hepatitis and diarrhea as well as soil transmitted diseases like ascariasis and hookworm, thereby producing very large health burden, including high rates of anemia, child stunting and premature death, especially in children under the age of five [18-19]. In Nigeria, the proportion of children under the age of five who had diarrhea two weeks preceding the 2013 DHS was lower in urban (9.2%) than rural areas (10.8%), and the highest incidence was found in the North East region (21.1%), followed by South East (10.3%) (NPC & ICF International, 2014, p. 166). Indeed, this study found that these two regions are among those with high incidence of OD among Nigeria's six regions. In Nigeria about 2300 children under the age of five die daily, about 10% caused by diarrhea,



which makes the country second to India in contributing to under-five mortalities in the world [12,14]. As such, the practice of OD in Nigeria needs urgent attention as millions of lives are at stake especially that the public health system is already overwhelmed. Globally, about 88% of diarrhea incidences are associated with poor sanitation and hygiene and contaminated water. Certainly, accelerating access to adequate sanitation provides immense health benefits that include decreasing risks of diarrhea by about 37%, and schistosomiasis by close to 77% [17].

2.5. Socioeconomic Implications of Open Defecation in Nigeria: A blow to National GDP!

Socio-economic inequality has been associated with OD prevalence in developing countries. According to published reports that in Nigeria, wealth index significantly influences OD. The wealth index which measures household wealth includes bank account, vehicle, air conditioners, TVs, radio, computer, mobile phone, farmland and livestock [20]. It was found that the richest households in Nigerians are the least to practice OD (1%), followed by the richer households (5.6%); and the middle class; the poorer and poorest aggregated, represents the over three quarters (79%) of those households who practice OD in Nigeria [20]. In other studies, in South Africa, a unit increase in the income of respondents could lead to 0.1% decrease in the odds of practicing OD [21], thus supporting the findings in Nigeria. There are also similar results obtained from other studies in Indonesia [22], India [23], Mozambique [24] and Benin Republic [25] supporting the finding in Nigeria that poorer households have higher tendency to practise OD than richer households. O'Connell [26] reports that both open defecators and latrine owners consistently complain that cost is a barrier to building and upgrading facilities; sometimes open defecators overestimate cost contributing to perceived unaffordability. Low-income rural communities consider building latrine as expensive, and constitutes an obstacle to OD free by 2025. In reality, affordability can be influenced by household income, availability of cash, time of year, access to credit and availability of suitably priced sanitation options in an area [27]. ***Due to poor sanitation, Nigeria loses US\$ 1.26 billion annually, impacting negatively on the country's GDP. This is due to loss in education, productivity, time, tourism as well as the financial tolls incurred as a result of death and diseases.***

3. SOCIOECONOMIC IMPLICATIONS OF OD IN AFRICA

The socioeconomic implications of OD in SSA are equally severe as the health impacts. For example, a report by [28] revealed that in 2015, African countries lost about 0.9% of their Gross



Domestic Product (GDP) to poor sanitation; while open defecation alone cost 18 African countries, which constitute more than 50% of Africa's population about US\$2 billion. Unfortunately, these countries invest less than 0.1% of their GDP in sanitation, although African leaders had resolved to spend at least 0.5% of their GDP in this sector as part of the Ngor Declaration, which was adopted at the fourth African Conference on Sanitation and Hygiene in 2015 [28]. Similarly [29] estimated that OD cost Nigeria US\$1 billion yearly. In addition, another estimated sum of US\$243 million is lost each year in access time, as each person practicing OD, spends an estimated 2.5 days a year in search of a private place to defecate. Open defecation also cost other countries in the region huge amount of money yearly- Ghana, US\$79 million, Malawi, US\$57 million, Kenya and Burkina Faso US\$26 million each, Niger and Chad US\$23 million each, Mozambique and Benin US\$22 and US\$21 million, respectively [29]. Apart from these major costs, other subsidiary losses each year to OD include premature death, access time, productivity losses whilst sick or accessing healthcare and amount spent on healthcare. In fact, almost all countries in the region bear huge cost to OD. Some studies [30-32] have shown that OD has considerable social cost as it can increase the vulnerability of girls and women to verbal, physical and sexual harassment and violence. In Nairobi, Kenya, [32] reported cases of girls and women who were assaulted or raped when trying to access places for defecation in the dark or at night. This situation has led to physical injuries and psychological trauma of affected persons. Similarly, data from the 2008-2009 Kenya Demographic and Health Survey (DHS) show that the risk of non-partner sexual violence increased to 40% among those who practice OD. In addition, those who practice OD face the risk of being bitten by snakes or other wild reptiles [30]. Also, OD negatively affects the dignity of those that practice it. Furthermore, it is unsightly and produces offensive odour, thereby degrading the aesthetics of the environment.

4. THE GOALS OF UNICEF & HOW NIGERIA CAN PARTNER TO ENJOY FULL SUPPORTS TO END OD BY 2025.

The focus of UNICEF in the next four years will be on supporting countries to align their sanitation policies, strategy, road map and subnational operational plans to the new SDG areas and to Pan-African commitments [33]



- ✚ UNICEF will generate and use evidence to advocate for the political prioritization and adoption of best practices for sanitation in rural, peri-urban and urban areas, health centres and schools, in national policies, strategies, plans and budgets.
- ✚ UNICEF will continue to support community involvement and collective action in sanitation-related programme design, implementation and monitoring by increasing their capacities, informing them about their rights, promoting changes of behaviours and social norms, supporting data availability at all levels and increasing the accountability of duty bearers at national and local government levels.
- ✚ UNICEF will work with governments to build supportive business environments and regulatory frameworks enabling an enhanced engagement of the private sector to provide adequate and affordable sanitation services.
- ✚ UNICEF will encourage and support the use of innovative financing mechanisms including blended financing (involving bilateral grants, loans and other funding sources), South-South financing, microfinance models, trust funds, the use of cash transfers for WASH to support affordable local sanitation solutions.

5. UN'S COMMITMENTS AND POSITIVE CONTRIBUTIONS ON SDG-6

Member States and UN agencies are committed to ending open defecation and have urged the provision of financial resources, capacity-building and technology transfer to help developing countries, to provide safe, clean, accessible and affordable drinking water and sanitation for all. Sustainable Development Goal 6 (SDG 6), on clean water and sanitation, requires access to adequate and equitable sanitation and hygiene for all, and an end to open defecation, with special attention paid to the needs of women and girls, and those in vulnerable situations. Increasingly, governments and their UN agency partners have roadmaps to tackle the issue, and WSSCC has been providing grants for community-based solutions for a decade. However, the SDG target is not on track. Ensuring sanitation and water for all is one of the Sustainable Development Goals (SDG6) that make up the UN's 2030 Agenda for Sustainable Development.



5.1. Awareness And Roadmap By UN

- An end to open defecation is a specific target within SDG6
- The UN's Water Supply and Sanitation Collaborative Council (WSSCC), is hosted by UNOPS, the UN Office for Project Services
- WSSCC advocates for improved sanitation and hygiene for the most vulnerable and marginalized people in the world
- WSSCC and its partners have recently released a Global Call to Action, urging governments, donors, development partners and every other stakeholder to reaffirm their commitment to rural sanitation and hygiene and scale up their ambitions and investments.

6. Recommended Solutions to End Open Defecation in Nigeria

Even as Africa suffers the brunt of open defecation, the future remains bright in terms of the various innovative ways by which several African countries are putting their best together to bring the development to an end. But the question still remains as to how fast the practice of open defecation can be eradicated. Be it an international crisis or even a cultural inclination, open defecation has attracted the intervention of several African governments in partnership with international bodies. In Africa, the situation of open defecation remains one of the most talked of banes as the United Nations estimates that 60 percent of the population do not have access to decent toilet facilities. This has contributed to the spread of bacterial diseases such as cholera, diarrhea and polio infections. The United Nations (UN) are making known their resolve to put a lasting end to the scourge of open defecation mainly through public awareness, enactment of legislation against the act, construction of public toilets among other interventions. The best solution to end open defecation in Nigeria is for the government and all concerned sectors in charge of the task should keenly follow the blue print of WHO/UNICEF and also need to invest reasonable funds with active sensitization of the public.

7. REFERENCES

- [1] UNICEF/WHO (2015). Progress on sanitation and drinking water – 2015 update and MDG assessment. Geneva: World Health Organization.
- [2] UNICEF/WHO (2017). Progress on drinking water, sanitation and hygiene: 2017 update and SDG baselines. Geneva: World Health Organization
- [3] Giné-Garriga, R., Flores-Baquero, Ó, de Palencia, A. J. F & Pérez-Foguet, A. “Monitoring sanitation and hygiene in the 2030 agenda for sustainable development: A review through the lens of human rights”. *Science of the Total Environment*, 580: 1108-1119. 2017.
- [4] Galan, D. I, Kim, S. S & Graham, J. P “Exploring changes in open defecation prevalence in sub-Saharan Africa based on national level indices”. *BMC Public Health*, 13: 527: 1-12. 2013.
- [5] UNICEF. *Pneumonia and Diarrhoea - Tackling the Deadliest Diseases for the World’s Poorest Children*, New York: United Nations Children’s Fund, 2012.
- [6] Clasen, T. F, Bostoen, K, Schmidt, W. P, Boisson S, Fung I. C. H, Jenkins, M. W, Scott, B, Sugden S & Cairncross S. Interventions to Improve Disposal of Human Excreta for Preventing Diarrhoea, *Cochrane Database Syst Rev*, 6. 2010.
- [7] [Buhari signs Executive Order 009 to end open defecation by 2025 – The Sun Nigeria \(sunnewsonline.com\)](#) (Accessed on January 25th, 2022)
- [8] United Nations. Promotion and protection of all Human rights, civil, political, economic, social and cultural rights, including the right to development; report of the independent expert on the issue of human rights obligations related to access to safe drinking water and sanitation, Catarina de Albuquerque, resolution a/HRC/12/24; 1 July 2009. http://ap.ohchr.org/documents/alldocs.aspx?doc_id=15861 Accessed on 23.01.2022.
- [9] Cairncross S, Hunt C, Boisson S, Bostoen K, Curtis V. Water, sanitation and hygiene for the prevention of diarrhea. *Int J Epidemiol*. 2010;39:193–205.
- [10] Feachem RG, Bradley DJ, Garelick H, Mara DD. Sanitation and disease. Health aspects of wastewater and excreta management. Chichester: John Wiley & Sons; 1983.
- [11]. Pruss-Ustun A, Bos R, Gore F, Bartram J. Safer water, better health: costs, benefits and sustainability of interventions to protect and promote health: World Health Organization; 2008. http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/saferwater/en/. Accessed 15.02.2022
- [12] World Health Organization. WHO fact sheets for trachoma. Switzerland. 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs382/en/> Accessed 19 Jan. 2022
- [13] Emerson PM, Bailey RL, Walraven GEL, Lindsay SW. Human and other faeces as breeding media of the trachoma vector *Musca sorbens*. *Med Vet Entomol*. 2001;15:314–20.



- [14] World Health Organization. WHO fact sheets for schistosomiasis. Switzerland. 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>. Accessed 19 Feb 2017.
- [15]. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383:2253–64
- [16] Abubakar, I. R. & Dano U. L. (2018). Socioeconomic challenges and opportunities of urbanization in Nigeria. In *Urbanization and Its Impact on Socio-Economic Growth in Developing Regions* (pp. 219-240).
- [17] Bartram, J., Lewis, K., Lenton, R. & Wright, A. (2005). Focusing on improved water and sanitation for health. *Lancet*, 365, 810–812
- [18] Mara, D. (2017). The elimination of open defecation and its adverse health effects: a moral imperative for governments and development professionals. *Journal of Water Sanitation and Hygiene for Development*, 7(1), 1-12.
- [19] Gertler, P., Shah, M., Alzua, M. L., Cameron, L., Martinez, S., & Patil, S. (2015). How does health promotion work? Evidence from the dirty business of eliminating open defecation. Working paper series. Center for Effective Global Action, University of California.
- [20] I.R. Abubakar, Exploring the determinants of open defecation in Nigeria using demographic and health survey data. *Sc. Total Environ.*, 2018, 637-638,1456- 1465.
- [21] J. M. Kirigia, & I. Kainyu, Predictors of toilet ownership in South Africa. *East Afr. Med. J.*, 2000, 77(12), 667-672
- [22] S. M. Kerstens, M. Spiller, I. Leusbrock, G. Zeeman, A new approach to nationwide sanitation planning for developing countries: Case study of Indonesia. *Sc. Total Environ.*, 2016, 550, 676-689.
- [23] K. O'Reilly, R. Dhanju, A. Goel, Exploring “The Remote” and “The rural”: Open defecation and latrine use in UtteraKhand, India-*World Development*, 2017, 93, 193-205.
- [24] R. Gine-Garriga, O. Flores-Baquero, A. J. F. de Palencia, A. Perez-Foguer, Monitoring sanitation and hygiene in the 2030 Agenda for sustainable development: A review through the lens of human rights. *Sc. Total Environ.*, 2017, 580,1108-1119.
- [25] E. Gross, & I. Gunther, why do households invest in sanitation in rural Benin: Health, wealth or prestige? *Water Resources* 2014, 50, 8314-8329.
- [26] K. O'Connell, What influences open defecation and latrine ownership in rural households?: findings from a global review. World Bank Group, 2014, 1-28
- [27]. [ijaesv15n1_08.pdf \(ripublication.com\)](#) accessed 27.01.2022
- [28] Sengupta, S, Verma, R & Kazmi, S Bottom to the Fore: Rural sanitation in Sub-Saharan Africa, Centre for Science and Environment, New Delhi, 2018.

- [29] WSP (2012) Economic Impacts of Poor Sanitation in Africa, [Online] Available: [https://www.zaragoza.es/contenidos/medioambiente/onu/825-eng- v12.pdf] Accessed, August 7, 2018.
- [30] Ameyaw, S & Odame, F. S. “The menace of open defecation and disease in the Nadowli-Kaleo District, Ghana”. International Journal of Scientific and Research Publications, Volume 7, Issue 12, 743-749. 2017.
- [31] Corburn J and Hildebrand, C.”Slum Sanitation and the Social Determinants of Women’s Health in Nairobi, Kenya”. J Environ Public Health, 1-6. 2015.
- [32] Van Houweling E, Hall R P, Sakho D. A, Davis J and Seiss M. “The role of productive water use in women’s livelihoods: evidence from rural Senegal”. Water Alternatives, Vol. 3, No 5: 658-67. 2012.
- [33] 2015 N’Gor declaration for Sanitation and Hygiene



POLİFARMASİ VE YAŞLILARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI

Dr. Öğretim Üyesi Bilge ÖZCAN

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, - 0000-0001-9255-7057

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Polifarmasi, Yaşlılık, Uygunsuз ilaç

Giriş: Polifarmasi terimi basit bir ifadeyle çok sayıda ve yoğun ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. 'Polifarmasi hastası', reçete edilen ve birden fazla koşul için birden fazla ilaç alan kişidir. **Epidemiyoloji:** Amerika'da yapılmış olan araştırmada 2009-2016 yılları arasında 65 yaş üstü hastalara yazılan 2 milyar reçete incelenmiş ve %65.1 gibi yüksek bir oranla çoklu ilaç kullanımı yaygın olduğu görülmüştür. Çoklu ilaç kullanımını; minör (2-3 ilaç) (%16.2), orta düzeyde (4-5 ilaç) (%12.1) ve majör(>5 ilaç) (%36.8) polifarmasi oranları görülmüştür. 5 ve üstü ilaç yazım oranının yüksekliği dikkat çekmektedir. Türkiyede ise yapılan toplam 66.995 örnek beş ve daha fazla etkin madde içeren (polifarmasi) oranı %16,1 (10.757 örnek) olduğu görülmüştür. Polifarmaside cinsiyete göre dağılım %62,7 kadın ve %37,3 erkektir. Polifarmasinin yaş gruplarına göre dağılımı 65-74 yaş grubunda %60,1, 74-85 yaş grubunda %32,5 ve ≥85 yaş grubunda %7,4'tür. Cinsiyetler arası fark polifarmasi de göze çarpar. 45 yaşından sonra yaşam boyu polifarmasi görülme sıklığı erkekler için %84,1, kadınlar için %88,8 olarak tespit edilmiş. **Nedenleri:** Hastalık ve ilaçlar hakkında bilgi eksikliği yaşlıda başlıca polifarmasi nedenleridir. Ayrıca yaşlılığa bağlı gelişen metabolik değişiklikler, huzurevinde yaşama, ilaç-ilaç etkileşimleri, doktorların yetersiz bilgi düzeyi buna neden olmaktadır. **Polifarmasi Yönetimi:** İlaç tedavi planı ile izlenmesi için geliştirilen yöntemler içinde en çok kullanılan Beers ve STOPP/START kriterleridir. Beers kriterlerinde yaşlılarda olası uygunsuз ilaç kullanımı (UIK) durumunu önlemektir. STOPP kriterleri de uygunsuз ilaç kullanımını azaltmak için kullanılır. Ancak yaşlılarda reçetelenmesi gereken fakat gözden kaçarak reçetelenmeyen ilaçlar da vardır. Bu durum içinde START kriterleri geliştirilmiştir. **Sonuç:** Yaşlanmayla birlikte kronik hastalık sayısında artışla birlikte hem uygunsuз ilaç kullanımını hem de polifarmasi oranını artırmıştır. Bu da yaşam kalitesinin azalmasına ve morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu alanda sağlık personelinin bilgisinin artırılması, ve yaşlılarda akılcı ilaç kullanım ilkelerinin uygulanması bu süreçlerde belirgin düzelme sağlayacaktır.

1. GİRİŞ:

Polifarmasi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Polifarmasi terimi basit bir ifadeyle çok sayıda ve yoğun ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. 'Polifarmasi hastası', reçete edilen ve birden fazla koşul için birden fazla ilaç alan kişidir(Yıldırım & Kılınç, 2017).

Günümüzde net bir görüş birliği bulunmamakla birlikte polifarmasi için birden daha fazla sayıda ilaç kullanımı olarak kabul edilir. Literatürde, kullanılan ilaç sayısına ve ilaç kullanım süresine göre farklı tanımlamalar mevcuttur. BMC Geriatri makalesi, polifarmasi için sayısal rakamla alınan ilaç sayısını belirtmiş ve "Günlük beş veya daha fazla ilacın alınması"

olarak ifade etmiştir (Masnoon, Shakib, Kalisch-Ellett, & Caughey, 2017). Dünya Sağlık Örgütü, "ilaç" kelimesini tam olarak tanımlarken, "Polifarmasi için net tanımı olmamakla birlikte genellikle beş veya daha fazla ilacın rutin kullanımı olarak ifade etmektedir. Bu, bir hasta tarafından kullanılan reçetesiz, reçeteli ve/veya geleneksel ve tamamlayıcı ilaçları da içerir" (World Health Organization, 2019). A *U.S. Pharmacist* makalesi bu tanımı detaylandırarak, "Terimin somut bir tanımı olmamasına rağmen, polifarmasi, günlük olarak birkaç (genellikle beş veya daha fazla) ilacın kullanımı anlamına gelir ve bunların hepsinin klinik olarak gerekli olmayabileceği ihtimali vardır." (Duncan, Duerden, & Payne, 2017). *The Journal for Nurse Practitioners* da yaşlı erişkinlerde polifarmasi üzerine bir makale, terimi tek bir hasta grubuyla ilişkilendirerek: "Polifarmasi, bir hastada, genellikle yaşlı bir yetişkinde birden fazla ilacın kullanılması anlamına gelir." olarak ifade etmiştir (Nguyen, Wong, & Ciummo, 2020). Minnesota Üniversitesi'nin Impact, polifarmasiyi olumsuz bir şekilde tanımlayan birçok yayından biri olarak: "Polifarmasi, tıbbi olarak gerekli olandan daha fazla ilacın kullanılması anlamına gelir." (Scott & Havercamp, 2014).

American Family Physician makalesi birden fazla niteleyici içeren ifadesinde: "En az beş ilacın düzenli kullanımı olarak tanımlanan Polifarmasi, yaşlı erişkinlerde ve risk altındaki genç popülasyonlarda yaygındır ve olumsuz tıbbi sonuç riskini artırır." (Fick vd., 2019). *BMJ Open* makalesinde "aşırı Polifarmasi: 10 veya daha fazla farklı ilacın eşzamanlı kullanımı" olarak tanımlanırken, yayın, polifarmasiyi "beş ila dokuz ilacın kullanımı" ve "Polifarmasi olmaması" nı dört ilaç almak veya daha az ilaç (hiç ilaç kullanmayanlar dahil) olarak tanımlamaktadır (O'Dwyer, Peklar, McCallion, McCarron, & Henman, 2016). Bazı yayınlar polifarmasiyi minör ve majör polifarmasi olarak iki alt gruba ayırmıştır. Minör polifarmasi ikiden fazla ilaç kullanımı, majör polifarmasi ise dörtten fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır (Viktil, Blix, Moger, & Reikvam, 2007). *Pharmacy Practice* ise beş ila dokuz ilacın kullanımına minör polifarmasi ve 10 veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı ise majör-polifarmasi demektedir. Dört veya daha az ilaç için de "polifarmasi dışı" demeyi uygun bulmuştur (Wang, Singh, & Bajorek, 2016). Polifarmasi üst yada alt sınır olmaması nedeniyle 'Hastanın ihtiyacı olduğundan fazla miktarda ilaç kullanması' önerilmiştir (Yıldırım & Kılınc, 2017). Net bir tanımın olmaması bu fenomenle ilgili sonuçları tahmin etmeyi ve ölçmeyi zorlaştırmaktadır.

2. EPİDEMİYOLOJİSİ:

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki reçeteli ilaç verilerinin analizi, popülasyonda çoklu eczane oranının 1999-2000'den 2007-2008'e kadar %6,3'ten %10,7'ye çıktığını gösterdi. Amerika'da yapılmış olan araştırmada 2009-2016 yılları arasında 65 yaş üstü hastalara yazılan 2 milyar reçete incelenmiş ve %65.1 gibi yüksek bir oranla çoklu ilaç kullanımı yaygın olduğu görülmüştür. Çoklu ilaç kullanımını; polifarmasi yok (< 2 ilaç), minör polifarmasi (2-3 ilaç), orta derecede polifarmasi (4-5 ilaç) ve majör polifarmasi (>5 ilaç) sınıflaması yapılarak değerlendirildiğinde minör (%16.2), orta düzeyde (%12.1) ve majör (%36.8) polifarmasi oranları görülmüştür. 5 ve üstü ilaç yazım oranının yüksekliği dikkat çekmektedir (Young, Pan, Yap, Reveles, & Bhakta, 2021).

Rotterdam verileriyle yapılmış olan analizde ise 90 günlük bir zaman çerçevesi içinde herhangi bir yerde ≥ 5 olduğunda polifarmasiye maruz kalmış bir birey olarak kabul ettik. Ayrıca bu tanımı "hiperpolifarmasi" (≥ 10) ve "aşırı polifarmasi" (≥ 15 ilaç) olarak incelenen

11,672 kişinin yarısından fazlası polifarmasiye maruz kalmış ve 45 yaşından sonra yaşam boyu polifarmasi görülme sıklığı erkekler için %84,1, kadınlar için %88,8 olarak tespit edilmiş. Tüm bireylerin yaklaşık dörtte biri (erkekler için %24,7; kadınlar için %28,8) yaşamlarının belirli bir noktasında aynı anda ≥ 10 ilaca maruz kalmışken, yaşam boyu aşırı çoklu ilaç kullanımı erkekler için %3,3 ve kadınlar için %4,2'dir. Polifarmasi sıklıkla kronikti ve bireylerin üçte ikisinde (%69.1) ardışık ≥ 2 yıl içinde meydana geldi. Kadınlarda yaklaşık %5 daha yüksek bir oranda olmak üzere, polifarmasinin yaşam boyu ortaya çıkmasında küçük cinsiyet farklılıkları gözlemledik. Bu kısmen, kadınların erkeklerle kıyasla daha uzun yaşam beklentisiyle açıklanabilir, ancak aynı zamanda çoklu eczanenin altında yatan ilaç türlerindeki cinsiyet farklılıklarına veya ilaç reçetelerinin altında yatan endikasyonlara da atfedilebilir. Örneğin erkekler, kadınlarla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler ilaçlar (kadınlar için %90'a karşı %85) ve diyabette kullanılan ilaçlar (%20,1'e karşı %16.2) gibi, çoklu eczaneye katkıda bulunan yaygın kardiyometabolik hastalıkların önlenmesi veya tedavisi ile ilgili ilaçları daha sık aldı. Kadınlar için). Buna karşılık, kadınlara daha sık ilaç kombinasyonları (takviyeler, analjezikler, hipnotikler ve sakinleştiriciler gibi; erkekler için %33.4 ile karşılaştırıldığında %45.1) verildi. Bu çalışma, yaşlı yetişkinler (≥ 65 yaş) arasında yapılan kayıt çalışmalarından elde edilen önceki kanıtları genişletiyor ve nüfusun yarısının (%50,4) 65 yaşından önce polieczacılığa zaten maruz kaldığını ortaya koyuyor (Licher vd., 2020).

İsviçre'de, 40 ila 81 yaşları arasındaki 4938 hasta arasında beş veya daha fazla ilacın düzenli kullanımı ile tanımlandığında polifarmasi prevalansının %11,8 olduğu bildirilmiştir. İtalya'da bir geriatri hastanesinin acil servisini ziyaret eden 2057 katılımcının (%60 kadın; ortalama yaş 81.7 yıl) %30.3'ü aynı anda 6-9 ilaç alıyor ve aşırı çoklu ilaç kullanımı (≥ 10 ilaç) hastaların %17.8'inde mevcut olduğu tespit edilmiş. 2010 ve 2013 yılları arasında, İsveç'te 65 yaş ve üzeri toplam 1.742.336 kişi dahil edilerek ölene kadar ve/veya çalışmanın sonuna kadar takip edilmiş. Polifarmasi prevalansının (beş veya daha fazla ilaç almak) %44,0 ve polifarmasi olmayan bireylerde başlangıçtaki insidans oranı 100 kişi-yılı başına 19,9 olduğu gösterilmiştir. 65 yaş ve üzeri 319.185 kişilik yaşlı Koreli popülasyonda, polifarmasi prevalansı (≥ 6 ilaç) yaklaşık %86.4 bulundu; bunların %44.9'u aşırı polifarmasiye sahipti (≥ 11 ilaç) ve %3.0'ı ≥ 21 ilaç kullanıyordu. Benzer şekilde, Tayvan'daki 11.338 yaşlı kişiden oluşan ulusal örneklerin %83,5'inin, aynı anda altı veya daha fazla ilacı almak olarak tanımlanan polifarmasi olarak sınıflandırıldığını bildirdi. Avrupa Birliği (AB) tarafından finanse edilen ve 2030 yılına kadar polifarmasiyi yönetmeyi hedefleyen 'Yaşlılarda Çoklu Eczacılık ve Uyumun Teşvik Edici İnovasyon Yönetimi'ne (SIMPATY) göre, 70-74 yaşındaki insanların yaklaşık %20'sine 10 veya daha fazla kişi reçete edilmektedir. Polifarmasi oranı en yaşlı nüfusta önemli ölçüde daha yüksektir (Khezrian, McNeil, Murray, & Myint, 2020).

Türkiyede ise yapılan toplam 66.995 örnek incelendiği %60,7'si kadın hastaların oluşturduğu çalışmada, ortalama ilaç sayısı $2,78 \pm 2,11$, beş ve daha fazla etkin madde içeren bildirim (polifarmasi) oranı %16,1 (10.757 örnek) olduğu görülmüştür. Polifarmaside cinsiyete göre dağılım %62,7 kadın ve %37,3 erkektir. Polifarmasinin yaş gruplarına göre dağılımı 65-74 yaş grubunda %60,1, 74-85 yaş grubunda %32,5 ve ≥ 85 yaş grubunda %7,4'tür (Egici vd., 2021).

3. NEDENLERİ:

Çoklu morbidite, çok sayıda reçete yazımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri hakkında sağlık çalışanlarının yetersiz bilgisi, ileri yaş, görme ile işitmede düşüklük, bilişsel bozukluklar, huzurevi yaşamı, hastalıklar ve ilaçlar hakkında bilgi eksikliği yaşlıda başlıca polifarmasi nedenleridir. Yaşlanmayla artan kronik hastalıklar da polifarmasiye neden olmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ülkemizde 65 yaş üzerindeki yaşlıların; %90'ında genellikle bir, %35'inde iki, %23'ünde üç ve %14'ünde dört veya daha fazla kronik hastalığın bir arada bulunduğu bildirilmiştir. Ülkemizde huzurevinde yaşayan yaşlılarda diyabet, hipertansiyon, görme ve işitme bozukluğu, eklem ve romatizma hastalıkları, dolaşım ve solunum sistemi hastalıkları, demans ve depresyonun yaygın olduğu saptanmıştır (Doğrul, 2016; Yeşil, Cankurtaran, & Kuyumcu, 2012; Yıldırım & Kılınç, 2017).

4. POLİFARMASİ YÖNETİMİ:

İlaç tedavi planının değerlendirilmesi ve takibi için yaşlı hastalara yönelik birçok kriter geliştirilmiştir Çizelge.1. (Bozkurt, Parlar, & Arslan, 2019).

Kriter Adı	Yılı	Merkez
Beers kriterleri	1991	Amerika
STOPP/START kriterleri	2008	İrlanda
Avrupa Birliği Listesi (EU7-PIM)	2015	İsveç
Laroche kriterleri	2007	Fransa
HEDİS	2006	Amerika
İlaç Uygunluk İndeksi	1992	Amerika
Winit-Watjana Kriterleri	2008	Tayland
Priscus Listesi	2010	Almanya
IPET	2000	Kanada
NORGEP kriterleri	2009	Norveç

Çizelge 1. İlaç İzleme Kriterleri

Bunlar arasında en sık kullanılan, Beers ve STOPP/START kriterleridir. Beers kriterleri ilk olarak 1991 yılında huzurevlerinde yaşayan yaşlıların ilaçlarının değerlendirilmesi amacıyla oluşturulmuştur. Yaşlılarda olası uygunsuz ilaç kullanımını (UİK) önlemek amacıyla, 2019 yılında Amerikan Geriatri Derneği [American Geriatric Society (AGS)] tarafından tekrar genişletilip güncellenmiştir. Amacı ise olası uygunsuz ilaca kullanımını azaltmak ve yaşlıların yaşam kalitesini artırmaktır. Beers Kategorileri içinde; Yaşlılarda kullanımı potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar, ilaç-ilaç ya da ilaç-sendrom etkileşimi sonucu bazı hastalık ve sendromları şiddetlendirebileceği için potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar, yaşlılarda potansiyel olarak uygunsuz olup uyarı ile kullanılabilir ilaçlar değerlendirilmesi yapılır (Young vd., 2021). 65 yaş üstü çoklu ilaç kullanımıyla ilgili yapılmış olan bir çalışmada, 2015-2019 yılları arasında uygunsuz ilaç kullanımı %53,79 olduğu ve ilaç kullanımı sayısı arttıkça uygunsuz ilaç kullanımının oranının da arttığı saptanmıştır. UİK durumunun 1-4 arası ilaç kullanan hastalarda daha düşük %28, 10 ve üstü ilaç kullananlarda ise daha yüksek oranda %50 olduğu saptandı (Arslan & Dağcıoğlu, 2020).

STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) kriterleri uygunsuz ilaç kullanımını azaltmak için ve START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) kriterlerinde ise endikasyon olmasına rağmen kullanılması gereken ancak gözden kaçmış olan ilaç tedavileri için oluşturulmuş araçtır. STOPP yaşlıda en sık görülen ve

tehlikeli uygunsuz reçete örnekleri içeren 81 kriter halinde; START ise yaşlılarda sıklıkla kullanılması gerekirken kullanılmayabilen 34 kriter halinde oluşturulmuştur (Arslan & Dağcıoğlu, 2020; Bozkurt vd., 2019)(BAY, 2015).

Yapılan bir araştırmada STOPP 'a göre UİK oranı; 1. basamakta % 21, acil serviste % 34-50, bakımevinde % 60. START'a göre atlanan ilaç oranı 1. basamakta % 22, hastanede % 58 olduğu görülmüş. Bu çalışmada Beers ve STOPP kriterleri karşılaştırıldığında STOPP 'a göre UİK oranı; 1. basamakta % 21, acil serviste % 34-50, bakımevinde % 60 iken Beers'a göre UİK oranı; 1. basamakta % 13-18, acil serviste % 25-32, bakımevinde % 37 olarak tespit edilmiştir. Buna göre STOPP kriterler daha hassa bir ölçek olabilir. İlaç yan etkilerine bağlı hastaneye başvuru ve hospitalizasyonda STOPP Beers'a göre 2.8 kat fazla olduğu da yine elde edilen verilerden biridir (O'Mahony vd., 2010).

Türkiyede yapılmış olan bir çalışmada UİK prevalansı STOPP kriterlerine göre %39,1, Beers 2012 kriterlerine göre ise %33,3 tespit edildi. Dünya genelinde %13-35 UİK prevalansı görülmektedir. STOPP kriterlerinin ülkemiz yaşlılarında UİK durumlarını tespit edebilmekte daha başarılı olduğu bu çalışmayla öngörülmektedir (BAY, 2015). Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ:

Yaşlanmayla birlikte kronik hastalık sayısında artış, hem polifarmasi hem de uygunsuz ilaç kullanım oranını artırmaktadır. Bunların ise yaşlılarda morbidite ve mortalite artışına neden olduğu bilinmektedir. Bu olumsuz sonuçların azaltılması için yaşlı hastalar ile olan sağlık personelinin (doktor, eczacı, hemşire vd.) bilgi ve deneyimlerini artırılması, yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı hakkında farkındalık oluşturulması, uygunsuz ilaçların tespit edilmesinde kullanılan araçların pratikte uygulanmasının artırılması gereklidir. Bu uygulamalar kısa ve uzun vadede yaşlıların yaşam kalitesini artıracak ve sağlık ekonomisinde tasarruf sağlayacaktır (Bozkurt vd., 2019).

Arslan, Ş. E., & Dağcıoğlu, B. F. (2020). Is There A Significant Clinical Difference Between 2015 and 2019 AGS Beers Criteria in Terms of Inappropriate Drug Use: A Cross-Sectional Study. *Ankara Medical Journal*, 20(4), 1027–1040.
<https://doi.org/10.5505/amj.2020.24654>

BAY, İ. (2015). Yaşlılarda Uygunsuz İlaç Kullanımının 2012 Beers Kriterleri ve Stopp Versiyon 2 Kriterleri ile Değerlendirilmesi.

Bozkurt, E., Parlar, A., & Arslan, S. O. (2019). Yaşlı Hastalarda Uygunsuz İlaç Kullanımının İncelenmesi ve Polifarmasi Varlığı Investigation of Inappropriate Drug Use in Elderly Patients and Polypharmacy Presence. 5(1).

Doğrul, R. (2016). Polifarmasi ve Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanımı Kavramı. *Türkiye Klinikleri Geriatri - Özel Konular*, 2(2), 1–6. Tarihinde adresinden erişildi
<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-polifarmasi-ve-yaslida-akilci-ilac-kullanimi-kavrami-76438.html>

Duncan, P., Duerden, M., & Payne, R. A. (2017). Deprescribing: a primary care perspective. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 24(1), 37.
<https://doi.org/10.1136/EJHPHARM-2016-000967>

Egici, M. T., Bağcı, H., & Gürel, N. (2021). Long-term medication use and polypharmacy in

- older adults. *Turk Geriatri Dergisi*, 24(2), 122–133.
<https://doi.org/10.31086/TJGERI.2021.207>
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... Sandhu, S. (2019). Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *American Family Physician*, 100(1), 32–38. <https://doi.org/10.1111/JGS.15767>
- Khezrian, M., McNeil, C. J., Murray, A. D., & Myint, P. K. (2020). An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Therapeutic advances in drug safety*, 11, 2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>
- Licher, S., Kieboom, B. C. T., Visser, L. E., Zieler, G., Ruiter, R., Ikram, M. K., ... Ikram, M. A. (2020, Ağustos 1). Epidemiology of Polypharmacy in the General Population: 27-Year Prospective Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, C. 21, ss. 1177–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.014>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017, Ekim 10). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, C. 17. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Nguyen, T., Wong, E., & Ciummo, F. (2020). Polypharmacy in Older Adults: Practical Applications Alongside a Patient Case. *Journal for Nurse Practitioners*, 16(3), 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2019.11.017>
- O'Dwyer, M., Peklar, J., McCallion, P., McCarron, M., & Henman, M. C. (2016). Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open*, 6(4), e010505. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2015-010505>
- O'Mahony, D., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Hamilton, H., Barry, P., ... Kennedy, J. (2010). STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine*, 1(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2010.01.007>
- Scott, H. M., & Havercamp, S. M. (2014). Mental health for people with intellectual disability: The impact of stress and social support. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 119(6), 552–564. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-119.6.552>
- Viktil, K. K., Blix, H. S., Moger, T. A., & Reikvam, A. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 187. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2006.02744.X>
- Wang, Y., Singh, S., & Bajorek, B. (2016). Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. *Pharmacy Practice*, 14(2). <https://doi.org/10.18549/PHARMRACT.2016.02.706>
- World Health Organization. (2019). *Medication Safety in Polypharmacy. Technical report.* Tarihinde adresinden erişildi
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Yeşil, Y., Cankurtaran, M., & Kuyumcu, M. E. (2012). Polifarmasi. *Klinik Gelişim*, (25), 18–23.

Yıldırım, A. B., & Kılınc, A. Y. (2017). Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 45, 17–21.
<https://doi.org/10.5543/tkda.2017.92770>

Young, E. H., Pan, S., Yap, A. G., Reveles, K. R., & Bhakta, K. (2021). Polypharmacy prevalence in older adults seen in United States physician offices from 2009 to 2016. *PloS one*, 16(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0255642>



