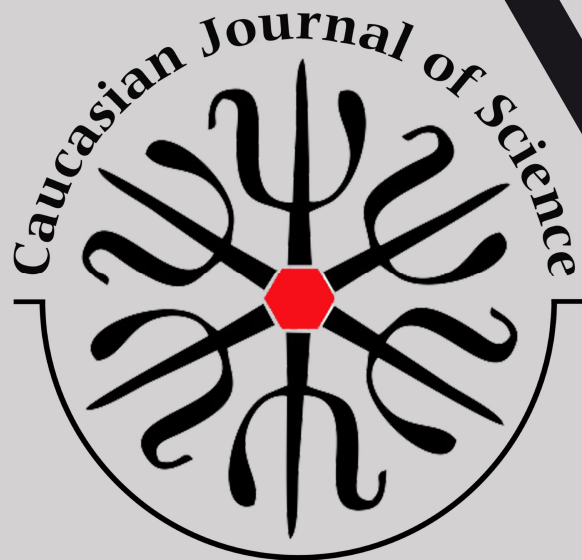


Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

ISSN:2148-6840



June-2021

Volume:8 Issue:1

www.cjoscience.com



ISSN
2148-6840

www.cjoscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

AMAÇ VE KAPSAM

Caucasian Journal of Science Dergisi 2014 yılından bu yana aralıksız olarak yayınlanan uluslararası hakemli bir dergidir. Dergi, haziran ve aralık aylarında olmak üzere yılda iki kez yayınlanmaktadır. Caucasian Journal of Science dergisinin amacı; fen bilimleri, fen eğitimi, mühendislik ve sağlık alanlarında, araştırma makaleleri, kısa bildirimler, olgu sunumları, derleme yazıları ve editöre mektuplar yayınlanmak ve bu sayede akademik çalışmalara destek sağlamaktır. Fen bilimleri, fen eğitimi, mühendislik ve sağlık alanlarında, araştırma makaleleri, kısa bildirimler, olgu sunumları, derleme yazıları ve editöre mektuplar gibi akademik çalışmaların bağımsız ve ön yargısız olarak değerlendirilmesi en önemli ilkemizdir. Bu sebeple, çift kör hakemlik sistemi uygulanmakta ve gerekli durumlarda üçüncü hakeme müracaat edilmektedir. Yazıların değerlendirilmesinde ICMJE standartları gözetilir. Yayınlanan yazıların tam metinlerine erişim ücretsizdir. Dergimizin etik politikası gereği, intihal tolere edilemez. Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen tüm makalelerin içeriği, intihal denetimi yazılımı ile kontrol edilmektedir.



ISSN
2148-6840

www.cjoscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

EDİTÖR KURULU



Prof. Dr. Muzaffer Alkan
Editör



Doç. Dr. Murat Beytur
Editör Yardımcısı



Doç. Dr. Öğretim Üyesi Tufan
İnaltekin
Editör Yardımcısı



Prof. Dr. Yaşar Nuhoğlu
Mühendislik Alan Editörü



Dr. Öğretim Üyesi Zeynep
Şilan Turhan
Uygulamalı Kimya Alan
Editörü



Prof. Dr. Özlem Gürsoy Kol
Kimya Alan Editörü



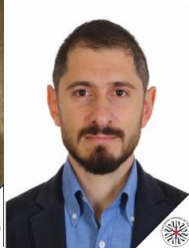
Doç. Dr. Nigar Yıldırım
Aksoy
Matematik Alan Editörü



Doç. Dr. Özlem Karabulutlu
Sağlık Bilimleri Alan
Editörü



Doç. Dr. Volkan Göksu
Fen Eğitimi Alan Editörü



Doç. Dr. Faik Özgür Karataş
Kimya Eğitimi Alan Editörü



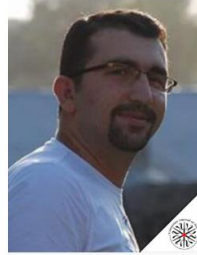
Dr. Öğretim Üyesi
Güventürk Uğurlu
Fizik Alan Editörü



Dr. Öğretim Üyesi Perihan
Akbaş
Biyoloji Alan Editörü



Öğretim Görevlisi Catherine
Akça
Dil Editörü



Arş. Gör. Mükremin
Durmuş
İletişim ve Yayın Editörü



ISSN
2148-6840

www.cjscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

HAKEM KURULU

Prof. Dr. Ahmet ÇOLAK	Karadeniz Technical University Faculty of Science
Prof. Dr. Ahmet Zeki SAKA	Trabzon University Fatih Education Faculty
Prof. Dr. Anahit COŞKUN	Haliç University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Ayda ÇELEBİOĞLU	Mersin University Nursing Faculty
Prof. Dr. Ayfer TEZEL	Ankara University Nursing Faculty
Prof. Dr. Ayşe OKANLI	İstanbul Medeniyet University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Behice ERÇİ	İnönü University Nursing Faculty
Prof. Dr. Bülent ŞAHİN	Trabzon University Fatih Education Faculty
Prof. Dr. Duygu ARIKAN	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Elanur YILMAZ KARABULUTLU	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Emel EGE	Necmettin Erbakan University Nursing Faculty
Prof. Dr. Emine KIYAK	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Ergül ASLAN	İstanbul Univ. Florence Nightingale Nursing Faculty
Prof. Dr. Evşen NAZİK	Çukurova University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Evşen NAZİK	Çukurova University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. F. Deniz SAYINER	Eskişehir Osmangazi University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Fatma ŞAHİN	Marmara University Atatürk Education Faculty
Prof. Dr. Gabil YAGUB	Kafkas University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Gökhan DEMİRCİOĞLU	Trabzon University Fatih Education Faculty
Prof. Dr. Haluk ÖZMEN	Trabzon University Fatih Education Faculty
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK	Kafkas University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Hümeysra BATI	Ondokuz Mayıs University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Lale CERRAH ÖZSEVGEC	Trabzon University Fatih Education Faculty
Prof. Dr. Mağfiret KAŞIKÇI	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK	Recep Tayyip Erdoğan University Education Faculty
Prof. Dr. Melek Nihal ESİN	İstanbul University Florence Nightingale Nursing Faculty
Prof. Dr. Mevlüt KARABULUT	Gebze Technical University Faculty of Basic Sciences
Prof. Dr. Miraç OCAK	KTU Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Miraç OCAK	Karadeniz Technical University Science Faculty
Prof. Dr. Muhittin YILMAZ	Sinop University Health Services Vocational School
Prof. Dr. Mustafa EROL	Dokuz Eylül University Buca Education Faculty
Prof. Dr. Mustafa KANDEMİR	Amasya University Education Faculty
Prof. Dr. Nadiye ÖZER	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Nejlâ YÜRÜK	Gazi University Gazi Education Faculty
Prof. Dr. Nevin ŞAHİN	İstanbul University Florence Nightingale Nursing Faculty
Prof. Dr. Neziha KARABULUT	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Onur ATAKIŞI	Kafkas University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Orhan KARAMUSTAFAOĞLU	Amasya University Education Faculty
Prof. Dr. Öznur ERGEN AKÇİN	Ordu University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Öznur ERGEN AKÇİN	Ordu University Science and Literature Faculty
Prof. Dr. Papatya KARAKURT	Erzincan Binali Yıldırım University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Reva BALCI AKPINAR	Atatürk University Nursing Faculty
Prof. Dr. Selçuk GÜMÜŞ	Yüzüncü Yıl University Faculty of Science
Prof. Dr. Serap ALTUNTAŞ	Bandırma Onyeddi Eylül University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Sevban ARSLAN	Çukurova University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Sevilay KARAMUSTAFAOĞLU	Amasya University Education Faculty
Prof. Dr. Tülay YAVAN	İzmir University of Economics Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU	Sanko University Health Sciences Faculty
Prof. Dr. Yaşar AKKAN	Trabzon University Fatih Education Faculty
Assoc. Prof. Arzu ÖNEL	Kafkas University Education Faculty
Assoc. Prof. Aslı SİS ÇELİK	Ataturk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Dilek GÜRÇAYIR	Atatürk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Elif KARAHAN	Bartın University Health Sciences Faculty



ISSN
2148-6840

www.cjoscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

Assoc. Prof. Emine HATUN DİKEN	Kafkas University Education Faculty
Assoc. Prof. Funda ÇETİNKAYA	Aksaray University Health Sciences Faculty
Assoc. Prof. Funda ÖZDEMİR	Ankara University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Gökhan BİLİR	Kafkas University Science and Literature Faculty
Assoc. Prof. Gülay İPEK ÇOBAN	Atatürk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Gülçin AVŞAR	Atatürk University Health Sciences Faculty
Assoc. Prof. Gülçin BİLGİCİ	Kafkas University Science and Literature
Assoc. Prof. Hacı Ahmet DEVECİ	Gaziantep University Health Sciences Faculty
Assoc. Prof. Hava ÖZKAN	Atatürk University Health Sciences Faculty
Assoc. Prof. Hüseyin ERTAP	Kafkas University Science and Literature Faculty
Assoc. Prof. Kerime Derya BEYDAĞ	İstanbul Okan University Faculty of Health Sciences
Assoc. Prof. Mehtap KAVURMACI	Atatürk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Metin ÖĞÜN	Kafkas University Medicine Faculty
Assoc. Prof. Murat KURT	Amasya University Education Faculty
Assoc. Prof. Nazlı HACIALIOĞLU	Atatürk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Nur AKCANCA	Çanakkale Onsekiz Mart University Education Faculty
Assoc. Prof. Nuray DAYAPOĞLU	Ataturk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Serdar SARITAŞ	İnönü University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Seyhan ÇITLIK SARITAŞ	İnönü University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Sibel ASİ KARAKAŞ	Atatürk University Nursing Faculty
Assoc. Prof. Şeyda GÜL	Atatürk University Kazım Karabekir Education Faculty
Assoc. Prof. Taha Yasin ÖZTÜRK	Kafkas University Science and Literature Faculty
Assoc. Prof. Uğur AKBABA	Kafkas University Education Faculty
Assoc. Prof. Yeşim YAMAN AKTAŞ	Giresun University Health Sciences Faculty
Assoc. Prof. Zeynep YÜCE	Kafkas University Dede Korkut Education Faculty
Assist. Prof. Ahmet HARMANKAYA	Kafkas University Science and Literature Faculty
Assist. Prof. Ayşe AYDIN	Atatürk University Nursing Faculty
Assist. Prof. Ayşegül YAYLA	Atatürk University Nursing Faculty
Assist. Prof. Betül AKTAŞ	İzmir Katip Çelebi University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Eray ATALAY	Kafkas University Medicine Faculty
Assist. Prof. Fatma GENÇ	Giresun University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Fatma TOYOĞLU	Erzincan Binali Yıldırım Unv. Science and Literature Faculty
Assist. Prof. Gülname GÜVENDİ	Recep Tayyip Erdoğan University Medicine Faculty
Assist. Prof. Güventürk UĞURLU	Kafkas University Science and Literature Faculty
Assist. Prof. Hatice DURMAZ	Atatürk University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Hilal MEDETALİBEYOĞLU	Kafkas University Science and Literature
Assist. Prof. Julianne A. WENNER	Boise State University Faculty of Staff
Assist. Prof. Kıymet YEŞİLÇİÇEK ÇALIK	Karadeniz Technical University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Mine EKİNCİ	Ataturk University Nursing Faculty
Assist. Prof. Özlem DEMİREL BOZKURT	Ege University Nursing Faculty
Assist. Prof. Ryan NIXON	Brigham Young University Department of Teacher Education
Assist. Prof. Sara P. RAVEN	Texas A&M Unv. Department Teaching Learning and Culture
Assist. Prof. Serap SÖKMEN	Erzincan Binali Yıldırım University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Shannon SUNG	Spelmann College Institute for Future Intelligence
Assist. Prof. Sibel ÖZTÜRK	Ataturk University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Sonay BİLGİN	Ataturk University Nursing Faculty
Assist. Prof. Vanessa KLEİN	Montclair State University Science Education
Assist. Prof. Vembu ANANTHASWAMY	Madura College Department of Mathematics
Assist. Prof. Zafer OCAK	Kafkas University Dede Korkut Education Faculty
Assist. Prof. Zehra DEMET ÜS	Atatürk University Health Sciences Faculty
Assist. Prof. Zeynep TURHAN IRAK	İğdır University Engineering Faculty



ISSN
2148-6840

www.cjoscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

BU SAYININ HAKEMLERİ

Prof. Dr. Behice ERCİ	İnönü Üniversitesi
Doç. Dr. Özlem KARABULUTLU	Kafkas Üniversitesi
Öğr. Gör. Dr. Serkan SUGEÇTİ	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Turan TEKEŞ	Kafkas Üniversitesi
Dr. Mansura HUSEYNOVA	Azerbaycan Milli İlimler Akademisi
Öğr. Gör. Dr. Hakan TUFEK	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Nurcan VARDAR YEL	Altınbaş Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Giray Buğra AKBABA	Kafkas Üniversitesi
Doç. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ	Kafkas Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm GÜNDOĞDU	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe AYDIN	Atatürk Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mine BEKAR	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Berivan BAKAN	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi
Prof. Dr. Papatya KARAKURT	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Doç. Dr. Murat ÖZDAL	Atatürk Üniversitesi
Öğr. Gör. Dr. Tuğba KARABEKMEZ-ERDEM	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Yeliz ULAŞ	Uludağ Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Onur AKYILDIRIM	Kafkas Üniversitesi
Doç. Dr. Murat BEYTUR	Kafkas Üniversitesi
Öğr. Gör. Dr. Yusuf SICAK	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Namık Kılınç	Iğdır Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Sevda MANAP	Kafkas Üniversitesi

İLETİŞİM

Yazışma Adresi/Adress Kafkas Üniversitesi Dede Korkut Eğitim Fakültesi 36040-KARS	Tel/Phone 0 474 225 12 59/1350 web: www.cjoscience.com
EDİTÖR / EDITOR Prof. Dr. Muzaffer ALKAN E-mail: muzafferalkan61@gmail.com Telefon/Phone: 05053454561	Teknik İletişim / Technical Contact Assoc. Prof. Dr. Murat BEYTUR E-mail: muratbeytur83@gmail.com Telefon/Phone: 05062790686



ISSN
2148-6840

www.cjoscience.com

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

June 2021 Volume: 8 Issue: 1

İÇERİK

No	Makale	Makale Türü	Alanı	Sayfa
1	Hastane Çalışanlarının Sağlık Okuryazarlık Düzeyleri ve İlişkili Faktörler: Konya İli Örneği Necati BÜKECİK, Filiz ADANA	Araştırma makalesi	Sağlık	1-13
2	Kobalt (II) ve Çinko (II) 4-Florobenzoatın 3-Hidroksipiridin Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Sitotoksik Özellikleri Mustafa SERTÇELİK, Giray Buğra AKBABA, Füreya Elif ÖZTÜRKKAN	Araştırma makalesi	Kimya	14-26
3	Physiological and Anti-obesity Effects of Melatonin and Niacin Supplements in Rat Models Adem KESKIN, Recai ACI, Utku DURAN, Serkan SUGEÇTI	Araştırma makalesi	Biyoloji	27-37
4	Gebelik Dermatozları ve Hemşirelik Bakımı Özlem KARABULUTLU, Cuma DEMİR	Derleme	Sağlık	38-50
5	Yüksek Riskli Gebeliklerde Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Sıklığının Değerlendirilmesi Özlem KARABULUTLU, Canan YAVUZ	Araştırma makalesi	Sağlık	51-69
6	Acırğa/Bayır Turpu (Armoracia rusticana/Horseradish) Bitki Kökünün Bazı Gram Negatif ve Gram Pozitif Bakterilere Karşı Etkinliğinin İncelenmesi Hicran ALKAN, Perihan AKBAŞ, Seda DURHAN, Olcay ÖZTÜRKLER	Araştırma makalesi	Biyoloji	70-78
7	Boyaya Duyarlı Güneş Pillerinde Trifenilamin Tabanlı Organik Boyaların Kuantum Kimyasal Hesaplamaları Zeynep Şilan TURHAN	Araştırma makalesi	Kimya	79-92
8	Covid-19'da Kullanılan İlaçların Hesapsal Çalışmaları Fatma ALOĞLU, Zeynep Şilan TURHAN	Derleme	Kimya	93-107



Hastane Çalışanlarının Sağlık Okuryazarlık Düzeyleri ve İlişkili Faktörler: Konya İli Örneği

Necati BÜKECİK¹, Filiz ADANA²

Makalenin Alanı: Sağlık

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 29.06.2020	Bu çalışma Konya'da bir eğitim ve araştırma hastanesi çalışanlarının sağlık okuryazarlık düzeylerini ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Araştırma Sağlık Bakanlığı'na bağlı bir hastanede görev yapan çalışanlar ile Eylül 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini 3239 kişi; örnekleme ise 1081 kişi oluşturmuştur. Araştırmada veri toplama aracı olarak 17 soruluk anket formu ve Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği kullanılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 21.0 programında ve bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel analizler (Aritmetik Ortalama, standart sapma, sıklık, yüzdeler), t testi, One Way ANOVA, Pearson Correlation test kullanılmıştır. Araştırmanın bağımsız değişkenleri bireylerin özellikleri, bağımlı değişkeni ise Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği puanıdır. Araştırma sonuçlarından elde edilen bulgulara göre; katılımcıların %53,7'si erkek, %46,3'ü kadın; yaş ortalaması 34.76±7.80'dir. Katılımcıların %74,3'ü evli, %49,6'sı lisans ve üstü eğitim düzeyine sahip, %49,1'i sürekli işçi kadrosunda, %49,4'ü en uzun süre büyük şehirde yaşamış, %51,4'ünün geliri giderine denktir ve ortalama çalışma yılları 9.81±6.97'dir. Yüksek eğitim düzeyine sahip olanların, doktor veya hemşire olanların, yüksek gelir düzeyine sahip olanların, iyi düzeyde sağlığa sahip olanların, kitap okuyanların ve sağlık okuryazarlığı kavramını bilenlerin sağlık okuryazarlığı düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda farklı örneklem gruplarında sağlık okuryazarlığı düzeylerinin değerlendirilmesi; risk gruplarına yönelik eğitici aktivitelere yer verilmesi önerilebilir.
Kabul Tarihi 24.06.2021	
Anahtar Kelimeler Sağlık Okuryazarlığı Çalışanlar Hastane	

Article Info	Abstract
Received 29.06.2020	This study is a cross-sectional study conducted to determine the health literacy levels of an education and research hospital personnel and related factors in Konya. The research was carried out between September 2018 and May 2019 with personnel working in a hospital affiliated to the Ministry of Health. The population of the study was 3239 people and the sample was 1081 people. In the research, a questionnaire form with 17 questions and the European Health Literacy Scale were used as data collection tools. The data obtained were evaluated in SPSS 21.0 program and computer medium. Descriptive statistical analyzes (Arithmetic Mean, standard deviation, frequency, percentage), t test, One Way ANOVA, Pearson Correlation test were used in the evaluation of the data. The independent variables of the study are the characteristics of individuals and the dependent variable is the European Health Literacy Scale score. According to the findings obtained from the research results, 53.7% of the participants are male, 46.3% are female and the average age is 34.76 ± 7.80. Of the participants, 74.3% are married, 49.6% have a bachelor's degree and above, 49.1% are permanent workers, 49.4% have lived in the largest city for the longest time, 51.4% had an income equivalent to their expenses and the working years are 9.81 ± 6.97. The
Accepted 24.06.2021	
Keywords Health Literacy Personnel Hospital	

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi-Bolu; e-mail: necati_bukecik14@hotmail.com;
ORCID: 0000-0002-0435-9606

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi-Aydın; e-mail: filiz_adana@yahoo.com;
ORCID: 0000-0002-7677-0170 (Sorumlu Yazar)

health literacy level of those with higher education levels, those who are doctors or nurses, those with high income levels, those with good health, those who read books and those who know the concept of health literacy were found to be high. In line with these results, it can be suggested to evaluate the health literacy levels in different sample groups and to include educational activities for risk groups.

1. GİRİŞ

Bireyler, sağlık ve hastalıklara ilişkin olarak bilgi sahibi olma, sağlıkları ile ilgili karşılaştıkları sorunlarda kendilerine özgü olarak yaşam tarzlarını düzenlemeyle sorumludurlar; ancak sağlıklarıyla ilgili konularda çeşitli önlemler alarak sağlıklarını koruma ve geliştirmeleri adına sağlık bilgisine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu bilgilere ulaşma, anlama ve uygulamaya yönelik becerilere “sağlık okuryazarlığı” denilmektedir. Ancak sağlık okuryazarlığı, okuyanın kendini sağlık profesyoneli yerine koyabilme, hastalığı teşhis edebilme, tetkik sonuçlarını yorumlayabilme, tedavi ve bakım hizmetlerini planlayabilme çabası değildir. Sağlık okuryazarlığı toplumdaki bireylerin, temel sağlık bilgisine sahip olma ve bu bilgi düzeyini sürekli artırma yönünde yapılan çabalarını ifade etmektedir. Geçmişte sağlık konusundaki temel okuryazarlık olarak adlandırılan kavram 1990’lı yıllardan itibaren sağlık okuryazarlığı şeklinde anılmaktadır. Sağlık okuryazarlığı bireylerin sağlık okuryazarlığı konusundaki becerileri kullanımından ziyade bu beceriler ile neler yaptıklarını kapsamaktadır (HLS-EU Consortium, 2012).

Sağlık okuryazarlığı bireylerin yaşadıkları toplumun yapısı, mevcut sağlık ve eğitim sistemi ile şekillenmektedir. Sağlık okuryazarlığı; yaş, eğitim, gelir durumu gibi sağlık belirleyicilerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sağlık okuryazarlığı alanı, sağlıkla ilgili oluşturulacak politikaları önemli ölçüde etkilemektedir ve sağlık hizmetlerinin sunumunda sağlık okuryazarlığına ilişkin de çeşitli politikalar geliştirilmektedir. Vernon ve arkadaşlarının (2007) ulusal verilere dayalı olarak yaptığı bir çalışmada, düşük sağlık okuryazarlığının maliyetinin yıllık olarak 106 ila 238 milyar Amerikan Doları arasında olduğu belirtilmiştir. Düşük sağlık okuryazarlığının maliyeti hakkında ilk sistematik incelemeyi 2009’da yapan Eichler ve ark. da düşük sağlık okuryazarlığının sağlık bakımında yıllık %3-5 oranında ek maliyet getirdiğini ifade etmiştir (Tanrıöver ve ark., 2014).

Dünya Sağlık Örgütü’nün Tayland’ın başkenti Bangkok’ta düzenlediği 6. Küresel Sağlık Geliştirilmesi Konferansında, Kenya’nın başkenti Nairobi’de gerçekleştirdiği 7. Küresel Sağlık Geliştirilmesi Konferansında ve Finlandiya’nın başkenti Helsinki’de yapılan 8. Küresel Sağlık Geliştirilmesi Konferansında sağlık okuryazarlığının önemine değinilmiştir. 21-24 Kasım 2016

tarihlerinde Çin'in Şanghay kentinde sağlık ile sürdürülebilir kalkınma hedeflerinin bağlantılarının tartışıldığı 9. Küresel Sağlık Geliştirilmesi Konferansında da sağlıklı şehirler ve iyi yönetim ile birlikte sağlık okuryazarlığı 3 ana temadan birisi olarak belirlenmiştir (WHO, 2005; Kanj and Mitic, 2009; WHO, 2013). Tüm bu toplantılar kapsamında sağlık okuryazarlığı değerlendirildiğinde konuya atfedilen önem daha iyi anlaşılmaktadır (WHO, 2016).

Sağlık hizmetleri sunumunda hizmetin sunulduğu gurubun sağlık okuryazarlık düzeyi büyük öneme taşır. Sağlık hizmetinin sorunsuz ve arzu edilen seviyede sunulması için eksiksiz bir iletişim kurulması, bireylerin sağlık okuryazarlık düzeyinin bilinmesi önemlidir. Çünkü verilen bilgi ile anlama düzeyi arasındaki farklar; çoğu zaman sağlık risklerini beraberinde getirir. Zira iletişim sorununun yaşandığı durumlarda sunulan sağlık hizmetinin eksik veya yanlış uygulanması riski bulunmaktadır. Ayrıca sağlık okuryazarlığı düzeyinin yetersiz olması olumsuz sağlık sonuçlarına neden olur; sağlık okuryazarlığı yetersiz kişiler sağlıklarına ilişkin doğru karar alma, bilgi edinme, hizmetlerden yararlanma, hastalıklarını yönetme konularda sorun yaşamaktadır (Ishikawa and Yano, 2008; Abacıgil ve ark., 2019; Demirli, 2018).

Bireylerin kendi sağlıklarına ilişkin verilen bilgileri anlama, önerileri etkin kullanma ve sağlık sisteminden yararlanma becerisi olan sağlık okuryazarlığı düzeyinin sağlık hizmetlerinin sunumu için önem taşır. Ancak bir sağlık profesyoneli olsun ya da olmasın sağlığa ilişkin sorunları olan bireylerin başvurduğu hastanelerde çalışanların sağlık okuryazarlığı düzeyinin, toplumun tüm kesimlerini etkileme olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle sağlık kurumlarında çalışan bireylerin sağlık okuryazarlığının belirlenmesinin önemi büyüktür. Böylece girişimsel çalışmalarla hastane çalışanlarının sağlık okuryazarlığı düzeylerinin yükseltilmesi sağlık sonuçlarını iyileştirici çabalara rehberlik edebilir.

Bu çalışma bir eğitim ve araştırma hastanesi çalışanlarının sağlık okuryazarlık düzeylerini ve ilişkili faktörleri belirlemek amacı ile yapılmıştır.

Araştırma Soruları

1. Hastane çalışanlarının sağlık okuryazarlık düzeyleri nasıldır?
2. Hastane çalışanlarının sağlık okuryazarlık düzeyleri ile ilişkili faktörler nelerdir?

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma; Konya ilinde bir eğitim ve araştırma hastanesinde çalışanların sağlık okuryazarlık düzeyleri ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla planlanmış kesitsel tipte bir araştırmadır.

2.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırmanın yapıldığı Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 52 branşta 1131 yatak kapasitesi ile hizmet vermektedir. Hastanede 780 hemşire, 492 hekim, 598 sağlık personeli (ebe, psikolog, odyolog....), 1369 sürekli işçi olmak üzere toplam 3239 çalışanı bulunmaktadır. Araştırma Eylül 2018 – Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Veri toplama Aralık 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

2.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın yapıldığı hastanede 780 hemşire, 492 hekim, 598 sağlık personeli (ebe, psikolog, odyolog...), 1369 diğer branşlar olmak üzere toplam 3239 çalışan bulunmaktadır. Çalışanların tamamı evren olarak kabul edilmiştir (3239 kişi).

Örnekleme hacmi hesaplamasında G-Power Analizi kullanılmış etki boyu 0,15, güç (1-beta) 0,95 ve alpha 0,05 olarak kabul edilerek en az 927 çalışana ulaşılması hedeflenmiş; uygulama 1081 kişi ile tamamlanmıştır. Örnekleme belirlemede mesleklere göre tabakalama yapılmış; her tabakayı temsil edecek örnek sayısına ulaşmada basit rasgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır.

2.4. Araştırmaya Katılma Kriterleri

- Araştırmaya katılmaya istekli olmak
- Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışıyor olmak

2.5. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Anket Formu: Anket literatür taranarak araştırmacı tarafından 3 bölüm şeklinde oluşturulmuştur. Birinci bölümde bireylerin kişisel özelliklerine yönelik sorular (8 adet), ikinci bölümde sağlığa ilişkin sorular (4 adet), üçüncü bölümde sağlık okuryazarlığına yönelik sorular (5 adet) yer almaktadır (Abacıgil ve ark., 2019; Kobayashi et al., 2015; Almaleh et al., 2017). Veriler hastane ortamında uygun bir oda ayarlanarak ve veri toplama sırasında mahremiyet gözetilerek, katılımcıların uygun olduğu saatlerde öz bildirim yolu ile elde edilmiştir.

Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği: ASOY-TR, Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeğinin Türkçeye uyarlanmış halidir. Ölçek, Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırma Konsorsiyumu

tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, 15 yaş üzeri kişilerde sağlık okuryazarlığını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. Kavramsal çerçeve, sağlıkla ilgili üç boyut (tedavi, hastalıklardan korunma ve sağlığın geliştirilmesi) ve sağlıkla ilgili karar verme ve uygulamalar ile ilgili bilgi edinme süreçlerini (ulaşma, anlama, karar verme ve uygulama) içermektedir (Abacıgil ve ark., 2016). Hesaplama kolaylığı açısından toplam puan 0-50 arası değer alacak şekilde bir formül ile standardize edilmiştir. Ölçekte 0 en düşük sağlık okuryazarlığını, 50 en yüksek sağlık okuryazarlığını göstermektedir.

Formül=İndeks= (aritmetik ortalama-1) x [50/3]

Ölçeğin alfa katsayısı 0.95 olup; bu çalışmada 0.96'dır.

2.6. Araştırmanın Ön Uygulaması

Araştırma öncesi örneklem grubuna benzeyen bir hastanenin çalışanlarından yaklaşık 30 kişilik bir gruba anketin ön uygulaması yapılmış ve soruların anlaşılabilirliği değerlendirilmiştir. Uygulama sonrasında gerekli görülen düzenlemeler yapılmış ve sonrasında araştırma uygulamasına geçilmiştir.

2.7. Araştırmanın Etik Yönü

SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden kurul izni (05.07.2018-48929119/774), Konya KTO Karatay Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (02.11.2018-E.4646) resmi izinler, gönüllülerden yazılı onam ve araştırmada kullanılan ölçekle ilgili Prof. Dr. Filiz Abacıgil'den izin alınmıştır. Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından HF-18015 proje numarası ile desteklenmiş bir yüksek lisans tezidir.

2.8. Araştırmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler SPSS 21.0 programında ve bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel analizler. Student t test, One Way ANOVA testi kullanılmıştır. Araştırmanın bağımsız değişkenleri bireylerin özellikleri, bağımlı değişkeni ise Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği puanıdır.

Normal dağılım analizi kapsamında; ortalama puan, minimum ve maksimum puan genişliği, Gauss eğrisi değerlendirilmiş, ayrıca Kolmogorov-Smirnov testi anlamlılık düzeyi hesaplanmıştır. Dağılımın normal dağılım özelliği gösterdiği gözlenmiştir.

3. BULGULAR

Katılımcıların %53.7'si erkek, %46.3'ü kadın olup; yaş ortalaması 34.76 ± 7.80 'dir. Katılımcıların %74.3'ü evli, %49.6'sı lisans ve üstü eğitim düzeyine sahip, %49.1'i sürekli işçi kadrosunda, %51.4'ünün geliri giderine denktir ve çalışma yılları 9.81 ± 6.97 'dir. Katılımcıların algıladıkları sosyal statü düzeyi 1 ile 10 arasında değerlendirildiğinde 6.38 ± 2.07 'dir.

Katılımcıların %62.8'i ara sıra kitap okuduğunu, %60.5'i sağlık okuryazarlığı kavramını bilmediğini, %61.4'ü sağlık okuryazarlığının kronik hastalıklar için önemli olduğunu ifade etmişlerdir.

Tablo 1. Katılımcıların Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanlarına göre sağlık okuryazarlığı düzeyleri (n=1081)

Yetersiz Sağlık Okuryazarlığı N (%)	Sorunlu-Sınırlı Sağlık Okuryazarlığı N (%)	Yeterli Sağlık Okuryazarlığı N (%)	Mükemmel Sağlık Okuryazarlığı N (%)
215(19.9)	452(41.8)	250(23.1)	164(15.2)

Katılımcıların %19.9'unun yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine, %41.8'inin sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlık düzeyine, %23.1'inin yeterli sağlık okuryazarlık düzeyine ve %15.2'sinin mükemmel sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olmaları bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 2. Katılımcıların Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği ve alt ölçekleri puanları (n=1081)

Genel X±SS	Tedavi ve Hizmet X±SS	Hastalıklardan Korunma X±SS	Sağlığın Geliştirilmesi X±SS
31.65±10.83	33.78±9.25	28.55±10.66	31.38±11.30

Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği Toplam ve Alt Ölçekleri Puanlarının dağılımına bakıldığında; Genel puanın 31.65 ± 10.83 ; Tedavi ve Hizmet Alt Ölçeği puanının 33.78 ± 9.25 ; Hastalıklardan Korunma Alt Ölçeği puanının 28.55 ± 10.66 ; Sağlığın Geliştirilmesi Alt Ölçeği puanının 31.38 ± 11.30 olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 3. Katılımcıların kişisel özellikleri ile Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR puanlarının karşılaştırılması (n=1081)

Kişisel Özellikler/ASOY-TR Puanları		n	x±SS	Test, p
Cinsiyet	Erkek	581	31.14±11.17	*1.662; 0.097
	Kadın	500	32.24±10.44	
Medeni Durum	Evli	803	31.88±10.31	*1.201;0.230
	Bekar	278	30.98±12.26	
Eğitim Durumu	İlkokul Mezunu	79	28.98±11.53	**8.637; 0.001
	Ortaokul Mezunu	114	27.91±12.91	
	Lise Mezunu	246	30.74±10.44	
	Meslek Yüksekokul Mezunu	106	31.12±11.68	
	Üniversite/Y.O.Mezunu	536	33.35±9.94	
Meslek	Doktor	77	39.23±10.45	**26.478;0.001
	Hemşire/Sağlık Mem.	359	33.69±8.00	
	Sağlık Personeli	114	30.56±9.39	
	Sürekli İşçi	531	29.40±12.06	
Gelir Düzeyi	Gelir giderden az	389	29.71±10.48	**13.570;0.001
	Gelir gidere denk	556	32.19±10.55	
	Gelir giderden fazla	136	34.97±12.04	

*Student-t test, **One Way ANOVA (Post hock Bonferroni testi kullanılmıştır)

Katılımcıların kişisel özellikleri değerlendirildiğinde üniversite mezunlarının ilkökul, ortaokul ve lise mezunlarına göre; doktor ve hemşirelerin sağlık personeli ve sürekli işçilere göre; geliri giderinden fazla olanların geliri giderine denk ve az olanlara göre; geliri giderine denk olanların geliri giderinden az olanlara göre Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanları yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Cinsiyet ve medeni durumla Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Katılımcıların sağlık okuryazarlığına ilişkin özellikleri ile Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanlarının karşılaştırılması (n=1081)

Sağlık Okuryazarlığı Puanlarının	Özellikleri/ ASOY-TR	n	x±SS	Test; p
Kitap Okuma	Hiç Okumam	148	27.75±11.36	**12.193; 0.001
	Ara Sıra	679	31.98±10.26	
	Sıklıkla	254	33.04±11.56	
Sağlık Okuryazarlığı Kavramını Bilme Durumu	Hayır	654	30.39±11.05	*4.780; 0.001
	Evet	427	33.58±10.24	
Sağlık Okuryazarlığı Kavramını İlk Kez Nereden Duyduğu	Hiç Duymadım	237	32.19±8.26	**4.903; 0.001
	Kongre/konferans	149	32.87±11.37	
	Televizyon	173	28.39±12.46	
	Gazete/dergi	76	31.25±10.64	
	İnternet	261	33.18±10.78	
Sosyal Medya	185	31.01±11.31		

*Student-t test, **One Way ANOVA (Post hoc Bonferroni testi kullanılmıştır)

Katılımcıların Sağlık Okuryazarlığı Özellikleri değerlendirildiğinde ara sıra ve sıklıkla okuyanların hiç okumayanlara göre; Sağlık okuryazarlığı kavramını bilenlerin bilmeyenlere göre, internet yoluyla sağlık okuryazarlığını duyduğunu belirtenlerin diğerlerine göre Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanları yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Katılımcıların yaş, çalışma yılı, algılanan sosyal statüsü ile Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanları ilişkisi (n=1081)

		ASOY-TR Ölçeği Puanı
Yaş	r	-0.09
	p	0.002
Çalışma Yılı	r	0.07
	p	0.03
Algılanan Sosyal Statü	r	0.19
	p	0.001

Pearson Correlation analizi

Katılımcıların yaş ile ASOY-TR Ölçeği puanı arasında negatif yönlü; çalışma yılı ve algılanan sosyal statü düzeyi ile ASOY-TR Ölçeği puanı arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlık okuryazarlığı bireylerin okuryazarlık becerileri ve yetenekleri ile sağlık arasında bir köprüdür. Sağlık okuryazarlığı hasta eğitimi ve hastalık yönetiminde önemli bir kavram olarak tanınmaktadır (Shah et al., 2010; Abacıgil ve ark., 2019) Sağlık okuryazarlığı kalite, maliyet kontrolü, güvenlik, sağlık bakımı kararlarına hastaların katılımını da içeren çok yönlü sağlık sistemi öncelikleri için merkezi bir konumdadır. Diğer bir ifade ile sağlık okuryazarlığı sağlık hizmetlerinde hizmet kullanım tarafının en önemli bileşenidir (Sur and Palteki, 2014).

Bu araştırmada katılımcıların %53.7'si erkek, % 46.3'ü kadın olup; %19.9'unun yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine, %41.8'inin sorunlu-sınırlı sağlık okuryazarlık düzeyine, %23.1'inin yeterli sağlık okuryazarlık düzeyine ve %15.2'sinin mükemmel sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olmaları görülmüştür.

Araştırmamızda üniversite mezunlarının ilkökul, ortaokul ve lise mezunlarına göre; doktor ve hemşirelerin sağlık personeli ve sürekli işçilere göre; geliri giderinden fazla olanların geliri giderine denk ve az olanlara göre; geliri giderine denk olanların geliri giderinden az olanlara göre sağlık okuryazarlığı düzeyleri yüksek bulunmuştur. Cinsiyet ve medeni durumla sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Literatürde de sağlık yüksek okuryazarlığının eğitimle pozitif bir ilişkisinin olduğunu, yüksek eğitilmiş kişilerin daha iyi sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Shah et al., 2010; Sorensan et al., 2013; Balçık ve ark., 2014; Ölmez ve Barkan, 2015; Çatı ve ark., 2018). Bununla birlikte Duong ve ark. (2017a) çalışmalarında sağlık okuryazarlığı ile eğitim arasında bir ilişki bulamamışlardır. Elde edilen bulgu ışığında eğitim düzeyi arttıkça bireylerin diğer pek çok alanda olduğu gibi sağlıklarına ilişkin daha olumlu araştırmalar ve daha doğru tercihler yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca eğitim düzeyinin sağlık okuryazarlığını olumlu şekilde etkilemesi bizim açımızdan beklendiği bir sonuçtur.

Kobayashi et al. (2015) ve Matsumoto ve Nakayama (2017) bireylerin meslekleri ile; Aslantekin ve ark. (2013), Chajae et al. (2018) bireylerin çalışma durumları ile sağlık okuryazarlığı arasında fark bulunduğunu bildirmişlerdir.

Literatür bulguları ağırlıklı olarak bireylerin sahip oldukları mesleklerin ya da mesleki sınıflarının sağlık okuryazarlığını etkilediği şeklindedir. Bizim çalışmamızda sağlık alanında en önemli sağlık profesyonellerinden olan hemşire ve doktorların diğer meslek gruplarına göre daha iyi sağlık okuryazarlık düzeyine sahip oldukları bulunmuştur. Bunun sebeplerinin sahip oldukları eğitimler, hasta ile birebir ilişkide olma ve sağlığa ilişkin değişiklikleri düzenli olarak takip etme zorunlulukları nedeni ile bilgilerinin güncel ve doğru olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Literatür çalışmalarında çalışma bulgumuza benzer şekilde sağlık okuryazarlığının gelir durumu ile pozitif bir ilişkisinin olduğu; gelir durumu yükseldikçe sağlık okuryazarlığı düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (Sorensan et al., 2013; Balçık ve ark., 2014; Paasche-Orlow and Wolf, 2007; Silk et al., 2010; Morris et al., 2013; Bilir, 2014). Matsumoto ve Nakayama (2017) ise çalışmalarında sağlık okuryazarlığı düzeyinin kişinin gelir düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir. Gelir düzeyi yaşamın pek çok alanını olduğu gibi sağlık okuryazarlığını da yakından ilgilendiren bir değişkendir. Çalışma bulgumuz alan yazın bulgularını destekler niteliktedir.

Literatürde bazı çalışmalarda kadınların daha yüksek sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu; bazılarında da erkeklerin daha yüksek sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu görülmüştür (Duong et al., 2017b; Tanrıöver ve ark., 2014; Almaleh et al., 2017; Ölmez ve Barkan, 2015). Bununla birlikte bizim çalışmamızda kadın ve erkekler arasında sağlık okuryazarlığı açısından herhangi bir farka rastlanmamıştır. Bu durumun, çalışmamıza dahil edilen her iki cinsiyetin de benzer eğitim düzeylerine sahip olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Tanrıöver ve ark. (2014) ve Morris et al. (2013) ve sağlık okuryazarlığı ile medeni durum arasında fark olduğunu bildirmişler; Akbolat ve ark. (2016) sağlık okuryazarlığının medeni durum açısından anlamlı fark göstermediğini belirtmişlerdir. Çalışma bulgularımız Akbolat ve arkadaşlarının (2016) çalışma bulgularına benzer şekilde medeni durum ile sağlık okuryazarlığını arasında fark olmadığı şeklindedir. Bireylerin medeni durumlarının sağlık, sağlığa ilişkin bilgi ve bilgiye ulaşma biçimlerini etkilemeyeceği düşünülmektedir.

Katılımcıların okuma alışkanlığı-sağlık okuryazarlığı özellikleri değerlendirildiğinde ara sıra ve sıklıkla okuyanların hiç okumayanlara göre; sağlık okuryazarlığı kavramını bilenlerin bilmeyenlere göre, internet yoluyla sağlık okuryazarlığını duyduğunu belirtenlerin diğerlerine göre Avrupa Sağlık Okuryazarlığı-TR Ölçeği puanları yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Demirli (2018), Ölmez ve Barkan (2015) kitap okuma ile sağlık okuryazarlığının olumlu ilişkisinden bahsetmişlerdir. Çalışmamızda da kitap okuyanların hiç okumayanlara göre sağlık okuryazarlığı düzeylerinin yüksek bulunmasının nedeni olarak; okuma alışkanlığı olan bireylerin sağlığa ilişkin kaynaklara ulaşımının daha kolay olması ve okumanın farklı kaynaklardan elde edilen bilgileri karşılaştırabilme olanağı tanınması olarak düşünülmüştür. Genel olarak sağlığın temel belirleyicisi iyi eğitilmiş olmasıdır. Sağlık okuryazarlığı, bireyin kendi sağlığı ile ilgili doğru karar verebilmesi, sağlıkla ilgili mesajları doğru anlaması ve uygulanması hastalıkların tedavisinde ve korunmada önemlidir (Bilir, 2014).

Katılımcıların yaş ile sağlık okuryazarlığı düzeyi arasında negatif yönlü; çalışma yılı ve algılanan sosyal statü ile sağlık okuryazarlığı düzeyi arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 5).

Paasche-Orlow et al. (2007) ve Morris et al. (2013) çalışmalarında yaşlanma ile sağlık okuryazarlığı arasında negatif bir ilişkiden söz etmişlerdir. Katılımcıların yaşı arttıkça sağlık okuryazarlığı düzeyinin azalması beklenilen bir durumdur. Çünkü artan yaşla birlikte harekette kısıtlılık fiziksel olarak bilgiye erişimde zorlayıcı olabilir. Ayrıca son yıllarda bilgiye erişimin büyük oranda dijital ortama taşındığı düşünülürse artan yaşın dijital araç gereçleri kullanmada engelleyici bir faktör olduğu söylenebilir.

Bu araştırma sonuçları doğrultusunda çalışanlarda sağlık okuryazarlığı düzeyinin belirlenmesine yönelik farklı örneklem gruplarında çalışmalar yapılabilir ve elde edilecek sonuçlar üzerinden karşılaştırmalar yapılabilir. Ayrıca araştırma bulguları farklı araştırmalar ile karşılaştırılıp doğrulanırsa sağlık okur yazarlığı ile ilgili farkındalık oluşması, sonrasında halk sağlığı hemşireliği uygulamaları kapsamında girişimsel programların geliştirilmesine rehberlik edecektir.

Kısıtlılıklar:

- Araştırma kapsamı belli bir zaman diliminde bir hastanenin çalışanları ile sınırlıdır.
- Araştırmada kullanılan ölçüm araçları ile sınırlıdır.
- Araştırmanın kavramsal temeli Türkçe ve İngilizce dilinde yapılan makalelerle sınırlıdır.
- Veriler katılımcıların beyanına dayalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Abacıgil, F., Harlak, H., & Okyay, P. (2016). Türkiye sağlık okuryazarlığı ölçekleri güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Ankara Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Abacıgil, F., Turan, S. G., Adana, F., Okyay, P., & Demirci, B. (2019). Rational use of drugs among inpatients and its association with health literacy. *Meandros Medical and Dental Journal*, 20(1), 64. doi:10.4274/meandros.galenos.2018.35119
- Akbolat, M., Kahraman G., Erigüç, G., & Sağlam, H. (2016). Sağlık okuryazarlığı hasta- hekim ilişkisini etkiler mi? Sakarya ilinde bir araştırma. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(4), 354- 362. doi: 10.5455/pmb.1-1455008901
- Almaleh, R., Helmy, Y., Farhat, E., & Hasan, H. (2017). Assessment of health literacy among outpatient clinics attendees at Ain Shams University Hospitals, Egypt: a cross-sectional study. *Public Health*, 151, 137-145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2017.06.024>
- Aslantekin, F., Uluşen, M., Kaplan, B., & Uysal, M. (2013). An evaluation of health literacy situations of patients with type 2 diabetes. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, 21(3), 105-14.
- Balçık, P.Y., Taşkaya S., & Şahin B. (2014). Sağlık okur-yazarlığı. *TAF Prev Med Bull*, 13(4), 321-326. doi: 10.5455/pmb1-1402386162
- Bilir, N. (2014). Sağlık okur-yazarlığı. *Turkish Journal of Public Health*, 12(1), 61-68.
- Chajae, F., Pirzadeh A., Hasanzadeh A., & Mostafavi F. (2018). Relationship between health literacy and knowledge among patients with hypertension in Isfahan province, Iran. *Electronic Physician*, 10(3), 6470-6477. doi: [10.19082/6470](https://doi.org/10.19082/6470)
- Demirli, P. (2018). Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı Üzerine Bir Araştırma: Edirne İli Örneği. (Yükseklisans Tezi). Trakya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Edirne.
- Duong, T.V., Aringazina, A., Baisunova, G., Nurjanah, N.,, Pham, T.V., Pham K.M. Truong T.Q., Nguyen K.T., Oo, W.M., Muhamad E., Su, T.T., Huang H.L., Sorensen, K., Pelikan J.M., Broucke S.V., & Chang P.W. (2017a). Measuring health literacy in Asia: Validation of the HLS-EU-Q47 survey tool in six Asian countries. *Journal Of Epidemiology*, 27(2), 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.09.005>
- Duong, T.V., Chang, P.W., Yang, SH., Chen, MC., Chao, WT., Chen, T., Chiao, P., & Huang, H.L. (2017b). A new comprehensive short-form health literacy survey tool for patients in general. *Asian Nursing Research*, 11(1), 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2017.02.001>
- HLS-EU Consortium. (2012). Comparative report on health literacy in eight EU member states. The European Health Literacy Project 2009–2012. *Maastricht: HLS-EU Consortium*.
- Ishikawa, H. & Yano, E. (2008). Patient health literacy and participation in the health-care process. *Health Expectations*, 11 (2), 113–122. <https://doi.org/10.1111/j.1369-7625.2008.00497.x>
- Kanj, M. & Mitic, W. (2009). Health literacy and health promotion definitions. *7th Global Conference on Health Promotion*, 1(46), 5-13.
- Kobayashi, L.C., Wardle, J., & Wolf, M.S. (2015). Cognitive function and health literacy decline in a cohort of aging English adults. *J Gen Intern Med.*, 30(7), 958-964. doi: 10.1007/s11606-015-3206-9

- Matsumoto, M. & Nakayama, K. (2017). Development of the health literacy on social determinants of health questionnaire in Japanese adults. *BMC Public Health*, 17(1), 48-51. doi: 10.1186/s12889-016-3971-3
- Morris, N.S., Mac Lean, C.D., & Littenberg, B. (2013). Change in health literacy over 2 years in older adults with diabetes. *The Diabetes Educator*, 39(5), 638- 646. <https://doi.org/10.1177/0145721713496871>
- Ölmez, E.H. & Barkan, O.B. (2015). Sağlık okuryazarlık düzeylerinin belirlenmesi ve hasta hekim ilişkisinin değerlendirilmesi. *Balkan Sosyal Bilimler Dergisi*, 4(8), 121-127.
- Paasche-Orlow, M.K., & Wolf, M.S. (2007). The causal pathways linking health literacy to health outcomes. *American Journal of Health Behavior*, 31(1), 19-26.
- Shah, L.C., West, P., Bremmeyr, K., & Savoy-Moore, R.T. (2010). Health literacy instruments in family medicine: the “newest vital sign” ease of use and correlates. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 23(2), 195-203. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2010.02.070278>
- Çatı, K., Karagöz, Y., Yalman, F., & Öcel, Y. (2018). Sağlık okuryazarlığının hasta memnuniyeti üzerine etkisi. *Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 14(1), 87-99.
- Silk, K.J., Sherry, J., Winn, B., Keesecker, N., Horodyski, MA., & Sayir, A. (2010). Increasing nutrition literacy: testing the effectiveness of print, web site, and game modalities. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 40(1), 3-10. doi: 10.1016/j.jneb.2007.08.012
- Sorensan, K., Van den Broucke, S., Pelikan, J.M., Fullam, J., Doyle, G., Slonska, Z, Kondilis, B., Stoffels, B., Osborn, R.H., & Brand, H. (2013). Measuring health literacy in populations: Illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health*, 13(1), 948. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/948>
- Sur, H & Palteki, T. (2014). *Hastane Yönetimi*. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi..
- Tanrıöver, M.D., Yıldırım, H.H., Demiray Ready, N., Çakır, B., & Akalın, E. (2014). *Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması*. 1st ed. Ankara Sağlık-Sen Yayınları.
- Vernon, J.A., Trujillo, A., Rosenbaum, S., & De Buono, B. (2007). *Low Health Literacy: Implications for National Policy*. George Washington University. http://publichealth.gwu.edu/departments/healthpolicy/CHPR/downloads/LowHealthLiteracyReport10_4_07.pdf.2007, Published 2007.
- World Health Organization (WHO). (2005). [World Health Statistics, Indicator compendium. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43241/9241593261.pdf;jsessionid=6E5DD71C5EAE150F45FF329DE32E1B24?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43241/9241593261.pdf;jsessionid=6E5DD71C5EAE150F45FF329DE32E1B24?sequence=1).
- World Health Organization (WHO). (2013). [World Health Statistics, Indicator compendium. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/WHS2013_IndicatorCompendium.pdf?ua=1](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/WHS2013_IndicatorCompendium.pdf?ua=1).
- World Health Organization (WHO). (2016). [World Health Statistics, Indicator compendium. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_TOC.pdf?ua=1](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_TOC.pdf?ua=1).



Kobalt (II) ve Çinko (II) 4-Florobenzoatın 3-Hidroksipiridin Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik ve Sitotoksik Özellikleri

Mustafa SERTÇELİK¹, Giray Buğra AKBABA², Füreyä Elif ÖZTÜRKKAN³

Makalenin Alanı: Kimya

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 14.03.2021	Bu çalışmada Zn(II) ve Co(II) metallerinin 4-florobenzoik asit ve N-donör atom içeren 3-hidroksipiridin ile iki adet kompleksi sentezlendi. Sentezlenen iki kompleksin yapısı elementel analiz ve FT-IR spektroskopisi ile karakterize edildi. Yapıları belirlenen bu iki kompleksin 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksik özellikleri MTT yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.
Kabul Tarihi 24.06.2021	
Anahtar Kelimeler Zn kompleksi Co kompleksi 4-florobenzoik asit 3-hidroksipiridin MTT Sitotoksosite	

Article Info	Abstract
Received 14.03.2021	In this study, two complexes of Zn (II) and Co (II) metals were synthesized with 4-fluorobenzoic acid and 3-hydroxypyridine containing N-donor atom. The structure of the two complexes synthesized was characterized by elemental analysis and FT-IR spectroscopy. The cytotoxic properties of the complexes, whose structures are determined, in the concentration range of 62,5-500 ppm were investigated using the MTT method on lymphocyte cells.
Accepted 24.06.2021	
Keywords Zn complex Co complex 4-fluorobenzoic acid 3-hydroxypyridine MTT Cytotoxicity	

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşikleri geniş uygulama alanlarına sahiptir. Metal organik ağlar, simetri merkezinde bir metal katyon ve metal atomuna bağlanan ligand adı verilen anyon veya moleküllerden oluşmaktadır (Sertcelik vd, 2020; Huseynova vd, 2020; Huseynova vd, 2019). Metal organik ağların oluşturmuş olduğu metal kompleksleri yapılarının çeşitliliği ile uzun yıllardır farklı multidisipliner çalışmalarda ilgi konusu olmuştur (Ozbek vd, 2019; Sertçelik ve

¹ Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100, Kars; e-mail: mustafasertcelik@gmail.com ;
ORCID: 0000-0001-7919-7907 (Sorumlu Yazar)

² Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü-Kars; e-mail: gbugraakbaba@hotmail.com ;
ORCID: 0000-0002-1413-9498

³ Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Bölümü, 36100, Kars; e-mail: fozturkkan36@gmail.com ;
ORCID: 0000-0001-6376-4161

ark., 2018a; Yüksek ve ark., 2020). Organik ligandlar birçok biyolojik ve fiziksel aktiviteye sahiptir (Aktaş ve ark., 2017; Bahçeci ve ark., 2016; Beytur ve ark., 2019; Beytur ve ark., 2021). Metal kompleksler kendisini oluşturan organik moleküllere göre daha yüksek anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-tümör, anti-kanser, anti-enflamatuar gibi biyolojik aktivite sergilemektedir (Sertçelik ve ark., 2018b; Sertçelik ve Durman, 2020; Jaafar ve ark. n.d.; Adly ve ark., 2020; Hassan ve ark., 2020; Deb ve ark., 2020). Yapılan bu çalışmalar metal komplekslerinin biyolojik aktif moleküller olduğunu göstermiştir. Bunun yanında son yıllarda metal komplekslerinin sitotoksik ve genotoksik özellikleri araştırmalara konu olmuştur (Mjos ve Orvig, 2014; Akbaba ve Ozturk, 2019).

Florobenzoik asit ve türevleri ilaç sanayisinde önemli bir yer tutmaktadır. Karbon-flor bağları biyoaktivite, lipit çözünürlüğü ve oksidatif kararlılığı artırmaktadır. Farmasötikler için ara madde olarak kullanılmaktadır (Conte vd, 1998). N-donör atom bulunduran hidrokspiridin komplekslerinin antibakteriyel, antiparazit etkilerinin yanında yumurtalık kanserine karşı aktivite gösterdiği bilinmektedir (Chowdhury vd, 2005; García Liñares vd, 2012; Huq vd, 2004, Hug vd, 2007; Mobinikhaledi vd, 2006). Lenfositler, insan vücuduna giren bakteri, virüs ve kanserli bir hücre tipine dönüşen mevcut hücrelere bir tepki ortaya çıkarabildikleri için bağışıklık sisteminin kritik bileşenleridir. Periferal kandaki lenfosit hücreleri, immüoglobulinler ve çok çeşitli başka proteinlerin sentezinde aktif rol oynamalarından dolayı in vitro ilaç geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, araştırmacılar ve klinisyenler lenfositleri immünoloji, bulaşıcı hastalık, hematolojik maligniteler, aşı geliştirme, transplant tedavisi, kişiselleştirilmiş tıp ve toksikoloji ile ilgili alanlarda kullanırlar. Genel olarak, in vitro lenfosit çalışmaları, hücre fonksiyonu, biyobelirteç tanımlama ve hastalık modelleme ile ilgili araştırmalara katkı sunmaktadır (Smith ve Forbes, 1967; Kammula ve ark., 1999).

Bu çalışmada, Zn(II) ve Co(II) 4-florobenzoatın 3-hidroksipiridinli kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin muhtemel yapıları elemental analiz ve Infrared spektroskopisi (FT-IR) kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin sitotoksik özellikleri lenfosit hücreleri üzerinde MTT test yöntemi ile belirlenmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Komplekslerin sentezinde, çinko(II) sülfat ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$), kobalt(II) sülfat $CoSO_4 \cdot 7H_2O$ (Merck), sodyum bikarbonat, 4-florobenzoik asit (Fluka) ve 3-hidroksipiridin (Merck)

kullanılmıştır. MTT testi için, fosfat tamponlu tuz çözeltisi, antibiyotik antimikotik çözelti, L-glutamin, histopaque-1077 ve dimetilsülfoksit (Sigma-Aldrich), BIOAMF-1 medyum ve BIOAMF-1 supplement (Biological Industries) ve MTT Hücre Proliferasyon Test Kiti (Cayman Chemical) ticari olarak satın alındı.

Bruker Alpha-P FT-IR spektrometresiyle komplekslerin Infrared spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi. LECO CHNS 932 Elementel Analiz cihazı ile C, H ve N elementlerinin miktarları belirlendi. MTT testi için, Nüve Steamart OT 40L otoklav, Nüve BM 101 Su banyosu, ISOLAB vorteks karıştırıcı, HETTICH EBA 200 santrifüj cihazı, Panasonic MCO-170AICUVH-PE CO_2 İnkübatör ve BioTek Epoch UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

2.2. Komplekslerin Sentezi

Sodyum 4-florobenzoat eldesi için 100 mL saf su içerisine 10 mmol 4-florobenzoik asit (1,40 g) ve 10 mmol sodyum bikarbonat (0,84 g) eklendi. 60 °C sıcaklıkta karıştırılarak tepkime esnasında oluşan karbondioksit ortamdan tamamen uzaklaştırıldı.

Daha sonra ayrı bir beherlerde 30 mL saf suda 5 mmol metal(II) sülfat ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1,43 g ve $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1,40 g) çözeltisi hazırlandı ve bir başka beherde de 30 mL saf suda 10 mmol 3-hidroksipiridin (0,95 g) tamamen çözünmesi sağlandı. İlk olarak metal sülfat çözeltisi üzerine 3-hidroksipiridin çözeltisi ilave edildi. Oluşan karışımın üzerine daha önceden hazırlanan sodyum 4-florobenzoat çözeltisi ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında kristallenene kadar bekletildi. Bir hafta sonunda renksiz çinko kompleksi ve pembe renkli kobalt kompleksi tek kristal olarak elde edildi. Oluşan kristaller süzülerek saf suyla yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu.

2.3. MTT Testi

Komplekslerin ve başlangıç ligandlarının 62,5; 125; 250 ve 500 ppm konsantrasyonlardaki çözeltileri DMSO içinde hazırlandı. Lenfosit hücreleri insan tam kan örneğinden izole edildi ve Thoma lamı kullanılarak hücre sayımı yapıldı (Feldman ve Mogelesky, 1987). Kültür medyumunu, 75 mL amniyon hücre kültürü medyumunu, 15 mL supplement, 1,5 mL penisilin + streptomisin + amfoterisin B (Antibiyotik Antimikotik çözelti) ve 2 mL L-glutamin kullanılarak hazırlandı. 96 kuyucuklu mikropalakalara sırasıyla 100 μL Kültür ortamı ve 100 μL hücre süspansiyonu (50000 hücre / kuyucuk) eklendi. Hücrelerin proliferasyon ve adezyonu için 37 °C'de % 5 CO_2 inkübatörde 24 saat boyunca inkübe edildikten sonra, kuyucuklara bileşiklerin hazırlanan her bir çözeltisinden 100 μL kısımlar ilave edildi. Hücre kültürleri 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 10

μL MTT reaktifi eklendi ve mikroplakalar, çalkalayıcı ile yavaşça karıştırıldı. 3 saat inkübasyondan sonra kuyucukların alt kısmında formazan kristallerinin oluştuğu görüldü. Kuyucuklardan kültür medyumu uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200 μL DMSO ilave edildi. 37 ° C'de 24 saat inkübasyondan sonra absorban değerleri UV-Vis spektrofotometre ile 570 nm dalga boyunda kaydedildi.

2.4. İstatistiki analiz

Testlerden elde edilen verilerin istatistiki analizi IBM SPSS istatistik paket programı (v.18.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ile yapıldı. Her bir bileşiğin lenfosit hücre canlılığı/hücre ölümü üzerine etkisinin, kontrolden ve birbirinden istatistiki olarak farklı olup olmadığını değerlendirmek için iki yönlü ANOVA (Tukey) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi % 95 olarak kabul edildi ($p < 0.05$).

3. BULGULAR

3.1. Elementel Analiz

Tablo 1'de sentezlenen komplekslerin elemental analiz sonuçları verilmiştir. Elde edilen sonuçlar teorik ve deneysel verilerin uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Komplekslerin elemental analiz verileri

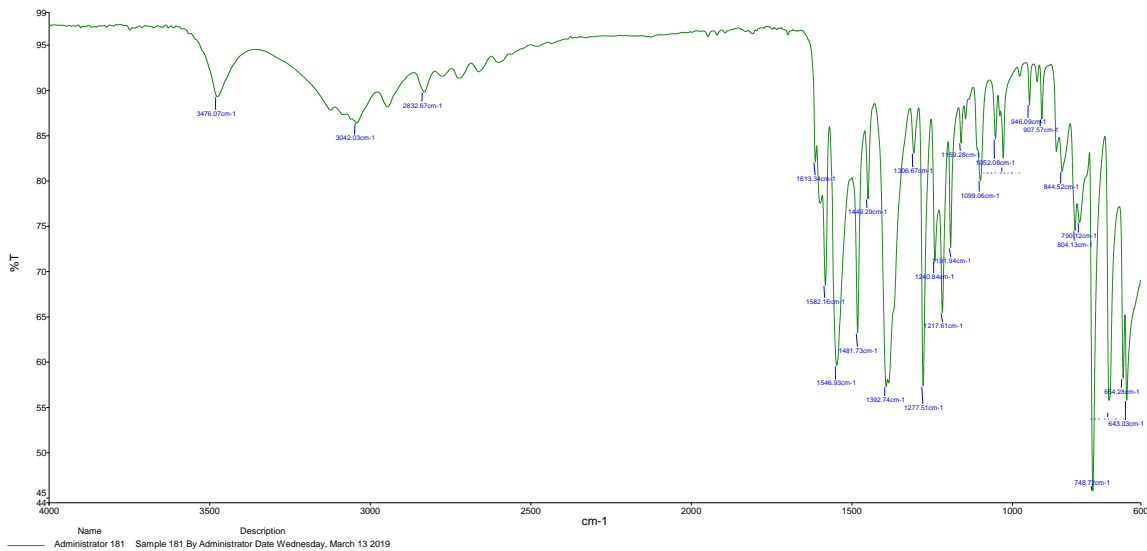
Kompleks	Renk	Deneysel-Teorik (%)		
		C	H	N
$[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Renksiz	50.28-50.59	3.67-3.89	4.45-4.92
$[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Pembe	50.98-51.17	3.75-3.94	4.78-4.97

3.2. Infrared Spektrumu

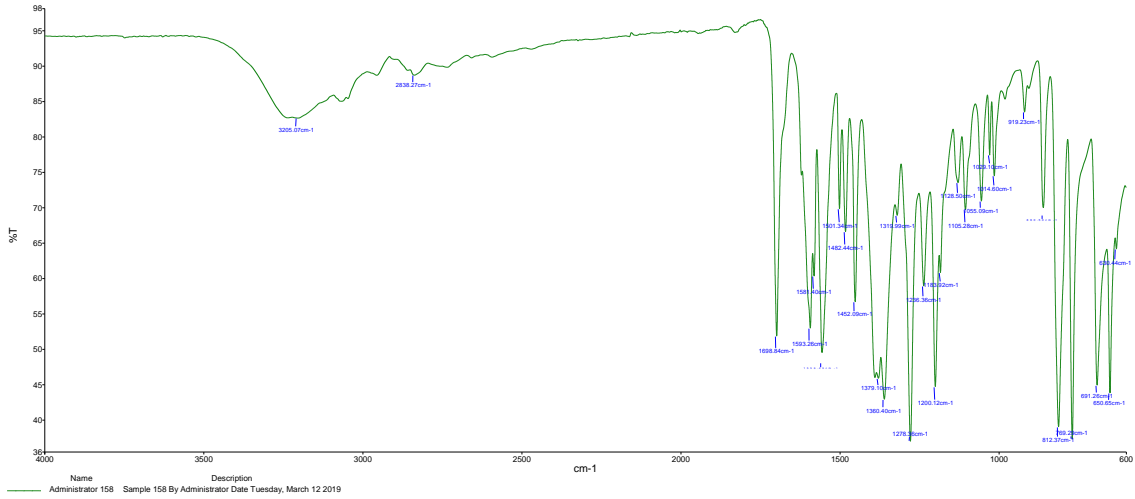
Sentezlenen komplekslerinin FT-IR spektrumları Şekil 1-2'de verilmiştir. Koordine su moleküllerinin ve 3-hidroksipiridin O-H gerilme titreşimleri 3500-3300 cm^{-1} aralığında gözlemlendi. Benzen ve piridin aromatik halkalarının C-H gerilme titreşimleri 3100-2900 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Karboksilik asitlerin C=O titreşimleri yaklaşık olarak 1760 cm^{-1} 'de görülmektedir (Silverstein ve ark., 2015; Pavia ve ark., 2001). Ancak bu çalışma kapsamın sentezlenen iki komplekste bu pik görülmemektedir. $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksleri için karboksilat grubu COO^- asimetric ve simetric titreşimleri sırasıyla 1581-1379 cm^{-1} ve 1582-1392 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir. Karboksilat

grupları monodentat, bidentat-şelat, bidentat köprü gibi farklı koordinasyon özellikleri sergilemektedir.

Karboksilat grubuna ait asimetric ve simetric titreşim frekanslarının farkından hesaplanan $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri kullanılmaktadır. Karboksilat koordinasyon türünü belirlemek için $\Delta\nu_{\text{monodentat}} > \Delta\nu_{\text{iyonik}} \geq \Delta\nu_{\text{köprü}} > \Delta\nu_{\text{şelat}}$ sıralaması kullanılmaktadır. Ayrıca, $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri 200 cm^{-1} 'den büyükse monodentat koordinasyon olduğu rapor edilmiştir (Nakamoto 2006). Komplekslerde için $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ değeri sırasıyla 202 ve 190 cm^{-1} olarak hesaplanmıştır. Karboksilat gruplarının metal atomuna monodentat olarak koordinasyona girdiği düşünülmektedir. Piridin halkası C-N gerilme titreşimleri $1650\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir (Krishnakumar ve ark. 2006). 3-hidroksipiridin ligandının piridin halkası C-N grupları için gerilme bantları $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksi için 1546 cm^{-1} ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksi için 1550 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bu bantlardaki kimyasal kaymanın nedeni piridin halkasının azot atomunun metal atomuna koordine olmasıdır. Florobenzenlerin C-F titreşimlerinin 1226 cm^{-1} 'de görüldüğü bildirilmiştir (Kreienborg ve Merten, 2013) C-F gerilme titreşimleri $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumunda C-F gerilme titreşimleri 1217 cm^{-1} 'de ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumunda C-F gerilme titreşimleri 1200 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bu metal atomuna flor atomu üzerinden herhangi bir koordinasyon olmadığının kanıtıdır. $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_4\text{FO}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{NO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ kompleksleri için Me-O gerilme titreşimleri sırasıyla 650 cm^{-1} ve 643 cm^{-1} olarak gözlemlenmektedir (Necefoğlu vd, 2011).



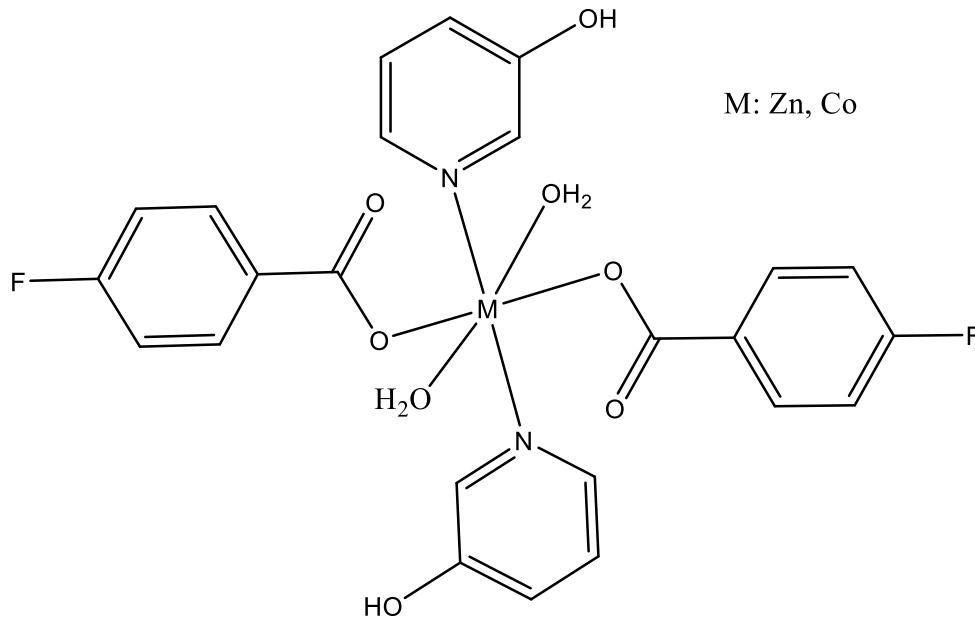
Şekil 1. CoFBA3HPY kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 2. ZnFBA3HPY kompleksinin FT-IR spektrumu

3.3. Yapıların Değerlendirilmesi

Her iki komplekste metal atomu çevresinde iki 4-florobenzoat anyonunun karboksilat grubunun monodentat koordine iki oksijen atomu, iki koordine su molekülünden gelen iki oksijen atomu ve iki 3-hidroksipiridin molekülünden gelen iki azot atomu ile oktahedral koordinasyon koordinasyonunu tamamladığı düşünülmektedir (Şekil 2).

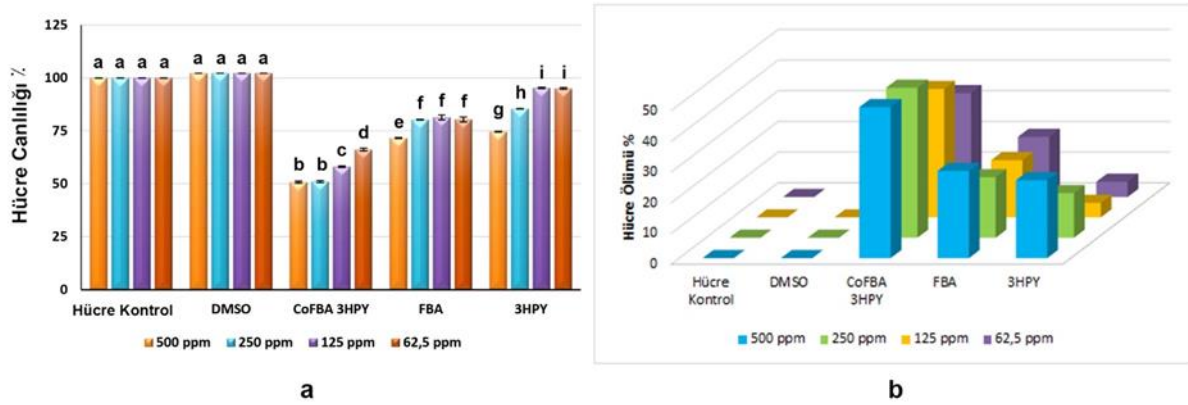


Şekil 3. Komplekslerin muhtemel yapısı

3.4. MTT Test Sonuçları

Hücre canlılığını tespit etmek amacıyla deneyler üç paralel olarak yürütülmüştür. Lenfosit hücre canlılığı/ölümüne ilişkin grafikler Şekil 4-6'da verilmiştir. Hücre canlılığı (%)=

[Optik Yoğunluk(Numune)/Optik Yoğunluk(Kontrol)]x100 formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Komplekslerin ve başlangıç ligandlarının 62,5; 125; 250 ve 500 ppm'de lenfosit hücreleri üzerine etkileri hücre kontrol grubu verileri ile mukayese edilmiştir. Çözücü olarak kullanılan DMSO'nun lenfosit hücreleri üzerinde herhangi bir sitotoksik etkisi olmadığı belirlenmiştir. CoFBA3HPY kompleksinin başlangıç liganları olan FBA ve 3HPY'e göre bütün konsantrasyonlarda daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Kompleksin sitotoksitesi artan konsantrasyonla birlikte artmaktadır. Ancak 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında hücre canlılığını % 50'nin altına düşürmemiştir. FBA, 62,5-500 ppm aralığında ortalama % 21,60 lenfosit hücre ölümüne neden olmuştur. Ko-ligand olan 3HPY ile kıyaslandığında ana ligand olan FBA daha toksiktir (Şekil 4).

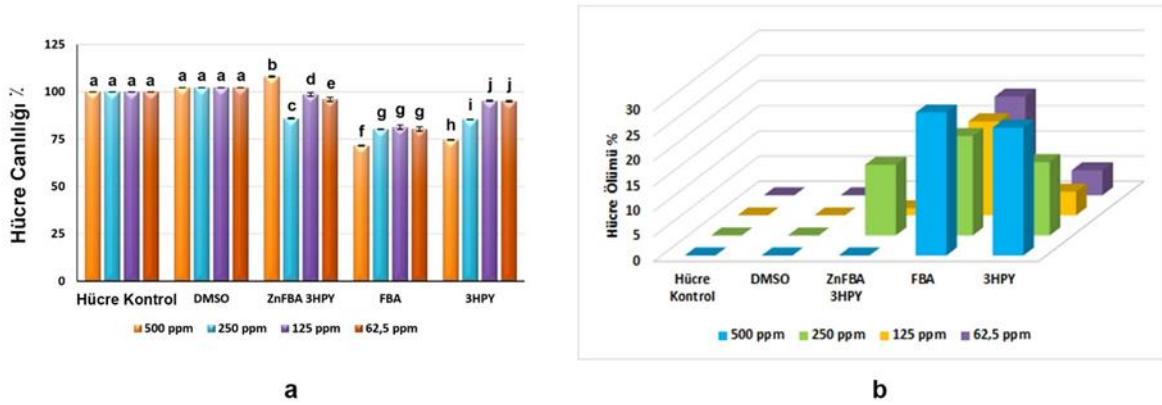


Şekil 4. CoFBA3HPY kompleksinin lenfosit hücrelerine etkisinin başlangıç maddeleri ile kıyaslanması (a) Hücre Canlılığı ve b) Hücre Ölümü)

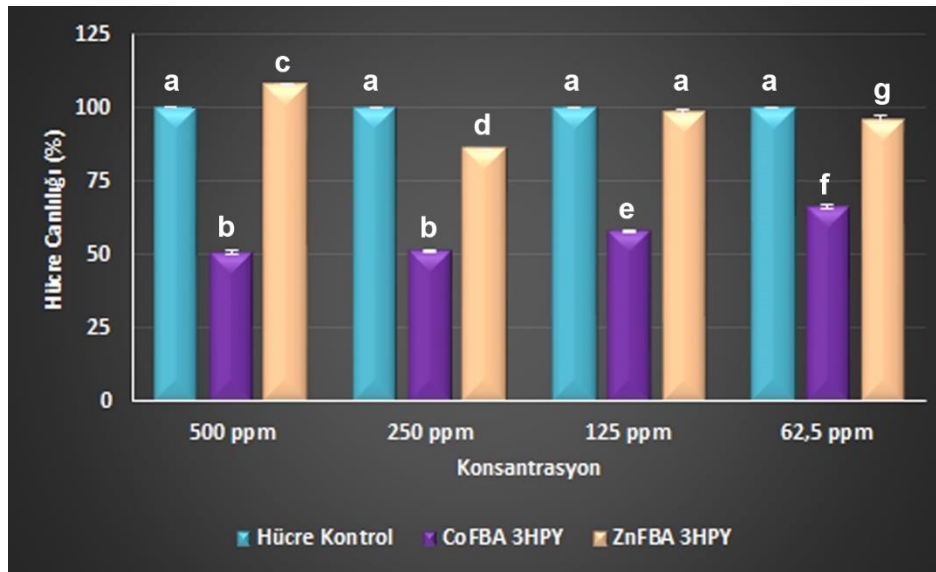
3HPY düşük konsantrasyonlarda (62,5 ve 125 ppm) %4,8 oranında hücre ölümüne neden olmaktadır. Literatüre göre % 10 ve altında olan hücre ölümü ihmal edilebilir toksisite olarak değerlendirilmektedir (Bhattacharyya ve ark. 2019; Nashre-ul-Islam ve ark. 2019). Ancak artan konsantrasyonla birlikte bileşik hücre canlılığını azaltmaktadır. 250 ppm'de %14,57 ve 500 ppm'de %25,38 oranında hücre ölümü meydana gelmektedir.

ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sitotoksik değildir. 500 ppm konsantrasyonda hücre proliferasyonu (çoğalması) meydana gelmiştir. 250 ppm konsantrasyonda ise kompleks %14,02 oranında hücre ölümüne neden olmuştur. Başlangıç bileşenleri olan FBA ve 3HPY komplekse kıyasla daha sitotoksiktir (Şekil 5). Çinko, biyolojik sistemlerde iz element olarak bulunan ve önemli rol oynayan bir geçiş metalidir. Ayrıca

literatürde geçiş metal komplekslerinin birçoğunun bileşiminde bulunan ligandlarla kıyaslandığında onlardan daha biyolojik aktif moleküller olduğu sıklıkla rapor edilmektedir(Arora ve ark. 2020; Liguori ve ark. 2010; Pucci ve ark. 2013). ZnFBA3HPY bileşiğinin de 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sitotoksositeye neden olmamasından dolayı ileri araştırmalarda kullanımını önermekteyiz. 250 ppm konsantrasyonda sentezlenen iki kompleksin sitotoksitesi kıyaslandığında, CoFBA3HPY'nin daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 5. ZnFBA3HPY kompleksinin lenfosit hücrelerine etkisinin başlangıç maddeleri ile kıyaslanması (a) Hücre Canlılığı ve b) Hücre Ölümü)



Şekil 6. CoFBA3HPY ve ZnFBA3HPY komplekslerinin sitotoksik etkilerinin kıyaslanması

Literatürde, kobalt ve çinko arilkarboksilatların piridin türevli komplekslerinin normal lenfosit hücreleri üzerindeki sitotoksitesinin belirlenmesine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çinko 2-florobenzoik asit nikotinamid kompleksinin 1,17-18,67 mM konsantrasyon aralığında artan konsantrasyon ile birlikte hücre canlılığını azalttığı yani sitotoksositeye sebep olduğu rapor edilmiştir (Akbaba ve Ozturk 2019). Abdolmaleki ve arkadaşları kobalt(II) piridin-2,6-dikarboksilik asit kompleksinin 100 µM konsantrasyonda % 47,06 oranında HL60 (insan promyelositik lösemi hücreleri) hücreleri üzerinde sitotoksositeye neden olduğunu rapor etmişlerdir (Abdolmaleki ve ark. 2018). Kumar ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, kobalt(II) N,N-bis(3,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)}(2-aminometil)piridin kompleksinin 100 µM konsantrasyonda % 50 ve 200 µM konsantrasyonda % 40 hücre ölümüne neden olduğu belirlenmiştir(Kumar ve ark. 2012). Bu iki kompleksin antikanserojen ajan olarak kullanımı tavsiye edilmiş ancak herhangi bir sağlıklı hücre hattı üzerinde etkilerine ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, CoFBA3HPY ve ZnFBA3HPY komplekslerinin insan kan lenfositleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT test yöntemi ile incelenmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. CoFBA3HPY kompleksi 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında, artan konsantrasyona bağlı olarak hücre ölümünü artırdığı belirlenmiştir. ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda hücre ölümüne neden olmazken 250 ppm'de %14,02 oranında hücre ölümüne neden olmuştur.

4. SONUÇ

Bu çalışmada kobalt (II) ve çinko 4-florobenzoatın 3-hidroksipiridin ile karışık ligandlı kompleksleri sentezlenmiştir. 4-florobenzoat ve 3-hidroksipiridin metal tomlarına monodentat koordine olmuştur. Metal atomu çevresinde iki 4-florobenzoat anyonundan gelen iki oksijen atomu, iki 3-hidroksibenzoat ligandından gelen iki azot atomu ve iki su molekülünden gelen iki oksijen atomu ile oktahedral geometri meydana gelmiştir. Metal:4-florobenzoat:3-hidroksipiridin oranlarının 1:2:2 olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin MTT testi ile normal lenfosit hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelendi. Sonuç olarak, MTT testi ile normal lenfosit hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenen CoFBA3HPY kompleksinin bu hücreler üzerinde 62,5-500 ppm konsantrasyon aralığında sitotoksositeye neden olduğu için, tedavi amaçlı ilaç olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak ZnFBA3HPY kompleksi 500, 125 ve 62,5 ppm konsantrasyonlarda sağlıklı lenfosit

hücreleri üzerinde sitotoksositeye neden olmaması sebebiyle kanser hücre hatları üzerine etkilerinin inceleneceği farklı çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Abdolmaleki, S., Ghadermazi, M., Ashengroph, M., Saffari, A., & Sabzkohi, S. M. (2018). Cobalt (II), zirconium(IV), calcium(II) complexes with dipicolinic acid and imidazole derivatives: X-ray studies, thermal analyses, evaluation as in vitro antibacterial and cytotoxic agents. *Inorganica Chimica Acta*, 480, 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.04.047>
- Adly, O. M., Shebl, M., Abdelrhman, E. M., & El-Shetary, B. A. (2020). Synthesis, spectroscopic, X-ray diffraction, antimicrobial and antitumor studies of Ni(II) and Co(II) complexes derived from 4-acetyl-5,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinone and ethylenediamine. *Journal of Molecular Structure*, 1219, 128607. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128607>
- Akbaba, G. B., & Ozturk, C. (2019). Investigation of Antibacterial and Cytotoxic Properties of Mix Ligand Complex of Zinc 2-Fluorobenzoate with Nicotinamide. *Hittite Journal of Science & Engineering*, 6(4), 269–274.
- Aktaş Yokuş, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Aytemiz, F., Alkan, M., Beytur, M., Gürsoy Kol, Ö. (2017). In-vitro biological activity of some new 1, 2, 4-triazole derivatives with their potentiometric titrations. *Bulgarian Chemical Communications*, 49(1), 98-106.
- Arora, S., Talwar, D., Singh, M., Sahoo, S. C., & Sharma, R. (2020). Second sphere coordination in orthonitrophenolate binding: Synthesis, biological, cytotoxic and X-ray structural studies of [Co(bpy)2CO3](C6H4NO3)·3H2O. *Journal of Molecular Structure*, 1199, 127017. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127017>
- Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Gürsoy Kol, Ö., Manap, S., Beytur, M., Yüksek, H., (2016). Synthesis, characterization and antioxidant properties of new 3-alkyl (aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-ones. *Rasayan Journal of Chemistry*, 9(3), 494-501.
- Beytur, M., Turhan Irak, Z., Manap, S., Yüksek, H. (2019). Synthesis, characterization and theoretical determination of corrosion inhibitor activities of some new 4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-Triazol-5-one derivatives. *Heliyon*, 5(6), e01809.
- Beytur, M., Avınca, I. (2021). Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations. *Heterocyclic Communications*, 27, 1-16.
- Bhattacharyya, M. K., Gogoi, A., Chetry, S., Dutta, D., Verma, A. K., Sarma, B., ve ark. (2019). Antiproliferative evaluation and supramolecular association in Mn(II) and Zn(II) bipyridine complexes: Combined experimental and theoretical studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 200, 110803. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110803>
- Chowdhury, M. A., Huq, F., Abdullah, A., Beale, P., & Fisher, K. (2005). Synthesis, characterization and binding with DNA of four planaramineplatinum(II) complexes of the forms: trans-PtL2Cl2 and [PtL3Cl]Cl, where

- L=3-hydroxypyridine, 4-hydroxypyridine and imidazo(1,2- α)pyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(5), 1098–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.02.002>
- Conte, L., Napoli, M., Gambaretto, G. P., Carlini, F. M., & Bonini, D. (1998). p-Fluorobenzaldehyde and p-fluorobenzoic acid by oxidation of p-fluorobenzyl derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 87(1), 19–23. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(97\)00105-X](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(97)00105-X)
- Deb, J., Lakshman, T. R., Ghosh, I., Jana, S. S., & Paine, T. K. (2020). Mechanistic studies of in vitro anti-proliferative and anti-inflammatory activities of the Zn(II)-NSAID complexes of 1,10-phenanthroline-5,6-dione in MDA-MB-231 cells. *Dalton Transactions*, 49(32), 11375–11384. <https://doi.org/10.1039/d0dt01721c>
- Feldman, D. L., Mogelesky, T. C. (1987). Use of Histopaque for isolating mononuclear cells from rabbit blood. *Journal of Immunological Methods*, 102(2), 243–249. doi:10.1016/0022-1759(87)90083-4
- García Liñares, G., Parraud, G., Labriola, C., & Baldessari, A. (2012). Chemoenzymatic synthesis and biological evaluation of 2- and 3-hydroxypyridine derivatives against *Leishmania mexicana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(15), 4614–4624. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.06.028>
- Hassan, A. M., Heakal, B. H., Said, A. O., Aboulthana, W. M., & Abdelmoaz, M. A. (2020). Comparative Study for Synthesis of Novel Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) and Zr (IV) Complexes under Conventional Methods and Microwave Irradiation and Evaluation of their Antimicrobial and Anticancer Activity. *Egyptian Journal of Chemistry*, 63(7), 2533–2550. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2020.21048.2255>
- Huq, F., Daghiri, H., Yu, J. Q., Beale, P., & Fisher, K. (2004). Studies on the synthesis and characterization of four trans-planar platinum(II) complexes of the form trans-PtL(NH₃)Cl₂ where L = 2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, imidazole, and imidazo(1,2- α)pyridine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(8), 691–697. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.04.005>
- Huq, F., Tayyem, H., Beale, P., & Yu, J. Q. (2007). Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: Trans-PdL₂Cl₂ where L=2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.08.001>
- Huseynova, M., Farzaliyev, V., Medjidov, A., Aliyeva, M., Taslimi, P., Sahin, O., Yalçın B. (2020). Novel zinc compound with thiosemicarbazone of glyoxylic acid: Synthesis, crystal structure, and bioactivity properties, *Journal of Molecular Structure*, 1200, 127082.
- Huseynova, M. T., Aliyeva, M. N., Medjidov, A. A., Şahin, O., Yalçın, B., (2019). Cu (II) complex with thiosemicarbazone of glyoxylic acid as an anion ligand in a polymeric structure, *Journal of Molecular Structure*, 1176, 895-900.
- Jaafar, A., Fix-Tailler, A., Mansour, N., Allain, M., Shebawy, W. N., Faour, W. H., ve ark. (n.d.). Synthesis, characterization, antifungal and antibacterial activities evaluation of copper (II), zinc (II) and cadmium (II) chloride and bromide complexes with new (E)-1-(3,4-dimethoxybenzylidene)-4-methylthiosemicarbazone ligand. *Applied Organometallic Chemistry*, e5988. <https://doi.org/10.1002/aoc.5988>
- Kammula, U. S., Lee, K. H., Riker, A. I., Wang, E., Ohnmacht, G. A., Rosenberg, S. A., Marincola, F. M. (1999). Functional Analysis of Antigen-Specific T Lymphocytes by Serial Measurement of Gene Expression in

- Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor Specimens. *The Journal of Immunology*, 163(12) 6867-6875.
- Kumar, S. B., Mahendrasinh, Z., Ankita, S., Mohammedayaz, R., Pragna, P., & Suresh, E. (2012). A binuclear chloride bridged copper(II) complex with a modified ligand structure and different coordination environment and mononuclear cobalt(II) complexes with a pyridylpyrazole ligand: Synthesis, structure and cytotoxic activity. *Polyhedron*, 36(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.01.019>
- Kreienborga, N.M. and Merten, C., (2019). How to treat C–F stretching vibrations? A vibrational CD study on chiral fluorinated molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.*; 21, 3506-3511. <https://doi.org/10.1039/C8CP02395F>
- Krishnakumar, V., Dheivamalar S., Xavier, R. J., Balachandran, V. (2006). Analysis of vibrational spectra of 4-amino-2,6-dichloropyridine and 2-chloro-3,5-dinitropyridine based on density functional theory calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; 65(1), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.09.039>
- Liguori, P. F., Valentini, A., Palma, M., Bellusci, A., Bernardini, S., Ghedini, M., ve ark. (2010). Non-classical anticancer agents: synthesis and biological evaluation of zinc(ii) heteroleptic complexes. *Dalton Transactions*, 39(17), 4205. <https://doi.org/10.1039/b922101h>
- Mobinikhaledi, A., Forughifar, N., Shariatzadeh, S. M., & Fallah, M. (2006). Synthesis and antibacterial activity of some N-(3-hydroxy-2pyridyl) benzamides. *Heterocyclic Communications*, 12(6), 427–430.
- Mjos, K. D. and Orvig, C. (2014). Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews*, 114(8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>
- Nakamoto, K. (2006). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. In *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104>
- Nashre-ul-Islam, S. Mohd., Dutta, D., Verma, A. K., Nath, H., Frontera, A., Sharma, P., & Bhattacharyya, M. K. (2019). Antiproliferative evaluation and supramolecular association involving electrostatically enhanced π - π interaction in isostructural coordination solids of Mn(II), Co(II) and Zn(II) chlorobenzoates: Experimental and theoretical studies. *Inorganica Chimica Acta*, 498, 119161. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119161>
- Necefoğlu, H., Özbek, F. E., Öztürk, V., Tercan, B., & Hökelek, T. (2011). Bis-(4-fluoro-benzoato)- κ_2 O,O'; κ O-(4-fluoro-benzoic acid- κ O)bis-(nico-tinamide- κ N1)copper(II). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 67(Pt 7), m887–m888. <https://doi.org/10.1107/S1600536811020897>
- Ozbek, F. E., Sertçelik, M., Yuksek, M., Kucukoz, B., Elmali, A., & Sahin, E. (2019). Two new potential optical materials: Co(II) and Ni(II) 3-fluorobenzoate complexes with pyridine-3-carboxamide. *Journal of Coordination Chemistry*, 72(5–7), 786–795. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1590560>
- Pavia D. L., Lampman G. M., Kriz G. S. (2001). Introduction to spectroscopy: a guide for students of organic chemistry (3. ed.). South Melbourne: Brooks/Cole.
- Pucci, D., Crispini, A., Mendiguchía, B. S., Pirillo, S., Ghedini, M., Morelli, S., & De Bartolo, L. (2013). Improving the bioactivity of Zn(ii)-curcumin based complexes. *Dalton Transactions*, 42(26), 9679. <https://doi.org/10.1039/c3dt50513h>

- Sertçelik, M., & Durman, M. (2020). Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Cd(II) Complexes with 3-/4-Fluorobenzoates and 3-Hydroxypyridine as Co-Ligands. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 65(9), 1351–1359. <https://doi.org/10.1134/S0036023620090168>
- Sertçelik, M., Ozbek, F. E., Yuksek, M., Elmali, A., Aydogdu, O., Necefoglu, H., & Hokelek, T. (2020). Synthesis, spectral, thermal, structural, optical characterization, and Hirshfield surface analysis of N,N'-diethylnicotinamide complexes of Mn(II) and Co(II) 4-cyanobenzoates. *Chemical Papers*, 74(6), 2021–2033. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-01040-0>
- Sertçelik, M., Öztürkkan, F., Sugeçti, S., & Necefoglu, H. (2018a). 4-Formilbenzoat'ın Co(II), Cu(II) ve Zn(II) ile İzonikotinamid Komplekslerinin Sentezi; Spektroskopik, Termik Özelliklerinin ve Antibakteriyel Etkinliklerinin İncelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 4, 189–195. <https://doi.org/10.21597/jist.408109>
- Sertçelik, M., Sugeçti, S., Büyükgüzel, E., Necefoglu, H., & Büyükgüzel, K. (2018b). Diaquabis(N,N'-diethylnicotinamid- N1)bis(4-formilbenzoato- O)kobalt(II) Kompleksinin Model Organizma Galleria mellonella L. (Lepidoptera: Pyralidae) Üzerindeki Toksikolojik ve Fizyolojik Etkileri. *Karalmas Science and Engineering Journal*, 8(1), 359-364–364. <https://doi.org/10.7212/zkufbd.v8i1.1207>
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle, D.J., Bryce, D.L. (Eds.). (2015). Spectrometric identification of organic compounds (8. ed.). Hoboken, NJ: Wiley.
- Smith, J. L., Forbes, I. J. (1967). Use of Human Lymphocytes in Studies of Drug Action. *Nature*, 215(5100), 538–539. doi:10.1038/215538a0
- Yukse, M., OzturkkanOzbek, F. E., Sertçelik, M., Karatay, A., Necefoglu, H., & Hokelek, T. (2020). Linear Optical Absorption, Emission Properties and Ultrafast Carrier Dynamics of Aqua-chloro-bis(1,10-phenanthroline)manganese(II) 4-formylbenzoate Trihydrate. *Chemistryselect*, 5(41), 12721–12726. <https://doi.org/10.1002/slct.202003127>.



Physiological and Anti-obesity Effects of Melatonin and Niacin Supplements in Rat Models

Adem KESKIN¹, Recai ACI², Utku DURAN³, Serkan SUGEÇTİ⁴

Makalenin Alanı: Biyoloji

Makale Bilgileri	Özet
Geliş Tarihi 07.05.2021	Son yıllarda dünyada obezitenin artması obezite ile mücadelede yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu çalışmada, model organizma olarak ratlarda obezite ile mücadelede niasin ve melatonin takviyelerinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ratlara 10 gün süreyle niasin ve melatonin takviyesi yapıldıktan sonra koşu bandı egzersizi yapıldı. Her grupta 10 günlük egzersiz sonunda kilo kaybı gözlemlendi. Bu çalışmada, koşu bandı egzersizi yapan ratlarda kontrol grubuna göre niasin takviyesinin kilo kaybına yol açtığı gözlemlendi. Ayrıca melatonin+niasin takviyesinde gözlenen kilo kaybının sadece niasin takviyesine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak obezite ile mücadele için egzersiz öncesi niasin ve melatonin takviyesi önerilebilir.
Kabul Tarihi 22.06.2021	
Anahtar Kelimeler Egzersiz Beslenme Melatonin Niasin Obezite	
Article Info	Abstract
Received 07.05.2021	In recent years, the increase in obesity in the world has led to the development of new strategies in combating obesity. In the present study, it was aimed to investigate the effect of niacin and melatonin supplements to combat obesity in rats as a model organism. Treadmill exercise was performed on rats after niacin and melatonin supplementation for 10 days. In each group, weight loss was observed at the end of the 10 days exercise. In this study, it was observed that niacin supplementation leading to weight loss in rats that had treadmill exercise when compared to the control group. In addition, it was found that the weight loss observed in melatonin+niacin supplement was higher than niacin supplement only. As a result, niacin and melatonin supplementation can be recommended before exercise to combat obesity.
Accepted 22.06.2021	
Keywords Exercise Nutrition Melatonin Niacin Obesity	

1. INTRODUCTION

Obesity is a global health problem that affects individuals of all ages, gender, ethnic origin, race, and socioeconomic status. In the US alone, about two-thirds of the adult population is overweight, and about a third of those overweight are considered obese, according to the Centers for Disease Control (Ward et al., 2016). The estimated annual cost of

¹ Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Medicine Biochemistry-Aydın; e-mail: ademkeskin78@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1921-2583 (Sorumlu Yazar)

² Samsun Training and Educational Hospital, Biochemistry Department-Samsun e-mail: recai35@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3332-6619

³ Zonguldak Bulent Ecevit University, Çaycuma Food, and Agriculture Vocational School, Department of Veterinary Medicine-Zonguldak e-mail: utku.duran@beun.edu.tr; ORCID: 0000-0002-0002-8893

⁴ Zonguldak Bulent Ecevit University, Çaycuma Food, and Agriculture Vocational School, Department of Veterinary Medicine-Zonguldak e-mail: serkan.sugecti@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3412-2367

medical management of obesity-related diseases in the US is more than \$ 200 billion (Cawley & Meyerhoefer, 2012). The latest guideline published by the American Heart Association and the American College of Cardiology for the management of overweight and obesity in adults recommends weight loss at 3-5 % of baseline body weight to lead to a clinically significant reduction in the risk of developing obesity (Jensen et al., 2014). A common strategy for achieving weight loss; to create a negative energy balance by decreasing energy intake and increasing energy expenditure (Spiegelman & Flier, 2001).

Obesity is associated with an increased prevalence of major health problems, including cardiovascular (CV) disease, diabetes mellitus (DM), and hypertension (Brown et al., 2000; Wormser et al., 2011), and an increased risk of CV mortality (Borrell & Samuel, 2014) and DM (Wilson et al., 2007; Sasai et al., 2010). It has emerged as a strategy with high potential to improve outcomes in obesity treatment with regular exercise. A reduction in body weight of as much as 5% provides clinically significant improvements in markers of metabolic health while reducing health risks and mortality with the disease (Magkos et al., 2016)

Niacin is a precursor to NAD^+ / NADH and NADP^+ / NADPH (Lopez, 2013). The NAD^+ / NADH redox pair is known as a regulator of cellular energy metabolism in glycolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation (Ying, 2008; Cantó et al., 2015). In addition, niacin supplementation has been reported to reduce free fatty acids in serum, as well as suppress Very Low Density Lipoprotein (VLDL) production and complexation with triglycerides (Wang et al., 2001). However, it is stated that niacin supplementation increases NAD content and energy expenditure in skeletal muscles of high-fat-fed mice (Cantó et al., 2012).

It is stated that melatonin contributes to obesity control by protecting thermogenic brown adipose tissue (Fernández Vázquez et al., 2018). In addition, Melatonin has been shown to prevent obesity in mice through modulation of the gut microbiota (Xu et al., 2017). It is also stated that Melatonin stimulates the expression of anorexigenic genes and inhibits the expression of orexigenic genes (Montalbano et al., 2018).

The increase of obesity in the world in recent years has led to the development of new strategies in combating obesity. Therefore, in this study, we aimed to investigate the anti-obesity effect of niacin and melatonin supplementation together with treadmill exercise as physical activity.

2. MATERIAL AND METHOD

The decision of the ethics committee required to study experimental animals was taken from Aydın Adnan Menderes University (ADU) Animal Experiments Local Ethics Committee Center with the decision number 6453101/2018/039 dated 23/03/2018. Experimental animals were provided from ADU Medical Faculty Experimental Animals Center. Transactions carried out with animals, it was in the Faculty of Medicine Experimental Animal Center. In the study, four groups (40 rats in total) consisting of 10 rats (10 rats were used against the risk of death that may occur during the study) weighing between 380-465 grams were used. Rats were Wistar Albino male, 12-13 weeks old. Rats were kept in cages made of transparent polyester. Standard rat food and tap water were given to the rats during the study. There were no restrictions on feed. Rats were randomly divided into four groups (n = 10). Experimental groups were formed as follows.

Group 1: Control group (only exercised),

Group 2: Niacin group (Exercise + Niacin supplement (Orally 360 mg / kg / day Niacin)),

Group 3: Melatonin group (Exercise + Melatonin supplement (5 mg / kg / day Melatonin intraperitoneally (i.p))),

Group 4: Melatonin + Niacin group (Exercise + Melatonin + Niacin supplement (Intraperitoneal (i.p) 5 mg/kg/day Melatonin + Oral 360 mg/kg/day Niacin))

Exercise protocol

To adapt the rats to the treadmill and exercise, a gentle tempo jogging was done for 5 minutes a day at a speed of 1 km/hour for 6 days before the study. The exercise model applied by Gronowska-Senger et al. (2009) was used in rats. According to this model, the rats exercise treadmill jogging at 15 min/day and 20m / min (1.2 km/h) for 10 days without inclination. Dynamic 503 (China) treadmill was used as an exercise device (Gronowska-Senger et al., 2009).

Preparation and administration of the melatonin solution

Melatonin was supplied from Sigma-Aldrich Company as a powder preparation of 1 g. In the preparation of the melatonin solution, it was prepared based on the solution preparation paragraph on the product information page of the relevant company. The product was preserved in the refrigerator at -20 degrees from receipt until the end of the application. Since the melatonin solution is sensitive to light and oxidized in light, it was protected from light from its preparation as a solution to its application to rats. The daily solution was

prepared considering the weight of each animal from a total of 20 animals in two groups where melatonin was applied.

A slightly hazy, pale yellow solution of melatonin in ethanol at least 50 mg / mL was prepared. After melatonin was dissolved in ethanol, it was diluted with the isotonic solution. While determining the dose and the duration of administration; Reiter et al. (2016) were determined based on the previous studies on melatonin applications (Reiter et al., 2016). Each animal was weighed every day 30-45 minutes before exercise, and 5 mg/kg/day was administered intraperitoneally (i.p) to groups 3 and 4.

Preparation and administration of niacin solution

Niacin was supplied from Sigma-Aldrich Company as a 100 g powder preparation. The daily solution was prepared by considering the weight of each animal from a total of 20 animals in two groups where niacin was administered. The solution was prepared by dissolving niacin in distilled water. Solution dosage determination; It was determined based on the study of Kwon et al. (Kwon et al., 2018).

Each animal was weighed every day 30-45 minutes before exercise, and 360 mg/kg/day niacin supplement was given to groups 2 and 4 by oral gavage. Niacin and melatonin supplement a synergistic effect size was calculated in order to see whether the effect of combined administration. To calculate the effect size, it was also created, new groups.

According to this:

Control group = control 1 (control group versus only melatonin supplement with niacin supplement only)

Niacin group = control 2 (comparison of 2 groups receiving melatonin supplement, control group compared to niacin + melatonin group)

Melatonin group = control 3 (comparison of two groups receiving niacin supplement, control group compared to niacin + melatonin group)

Statistical analysis

SPSS for Windows 22.0 program was used for statistical analysis. In the study, p values, values below 0.05 were considered statistically significant. Data were evaluated using the Kolmogorov-Smirnov normality test. It was observed that the data conformed to normal distribution. The weight results of the body weights of the rats in each group on the first and last days of exercise were tested with the dependent sample t-test. Groups with significant weight loss according to the dependent sample t-test were compared with the independent

sample t-test. In addition, in order to see that the weight loss observed in the niacin + melatonin group was synergistically significant; Both melatonin-treated groups and niacin-treated groups were compared with their control groups by independent sample t-test. Effect sizes were calculated based on the obtained t values and Cohen (1988) and Sawilowsky S (2009) studies (Cohen, 1988; Sawilowsky, 2009).

3. RESULTS

In this study, four separate groups were formed. One group received only melatonin, one group only niacin, and one group received both melatonin and niacin supplements. It was formed as a control group in a group. The rats were exercised on the treadmill for 10 days. Weight loss was observed in all groups with 10 days of exercise (Figure 1).

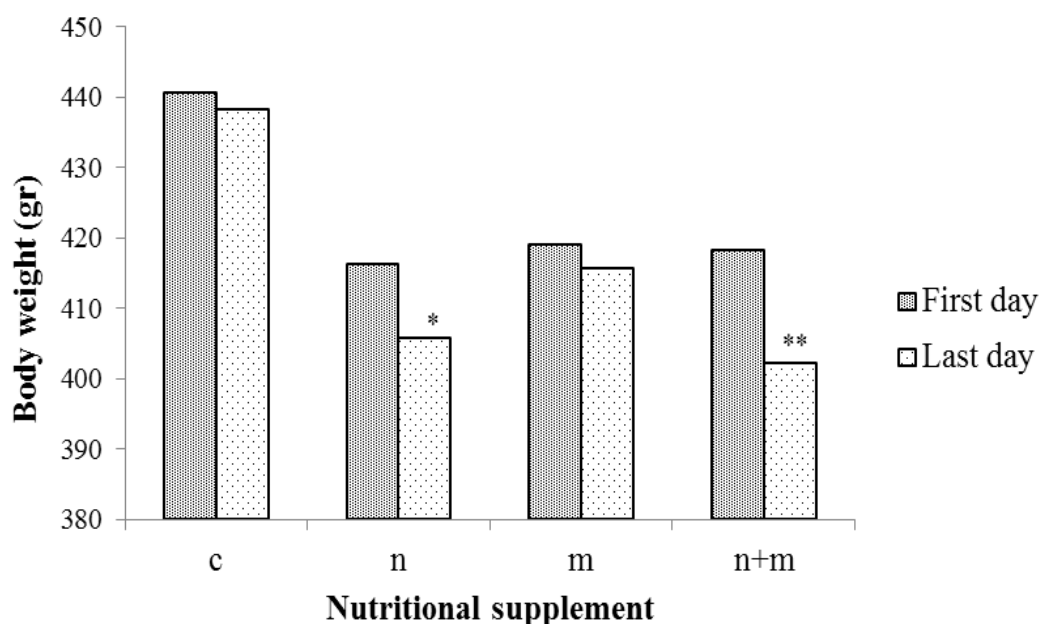


Figure 1. First and last day average body weight values of all groups (gr) (c: control, n: niacin, m: melatonin, n+m: niacin + melatonin group) (*, **: $p < 0.001$)

This weight loss observed in each group was tested with the dependent sample t-test. Considering the total body weight, this weight loss during exercise was found to be significant in the group that received niacin supplement only and the group in which niacin + melatonin supplements were given together ($p < 0.001$) (table 1).

Table 1. Dependent sample t test results of weight loss in the study

	Control	Niacin	Melatonin	Niacin+melatonin
First day av. (gr)	440.70	416.40	419.00	418.30
Last day av. (gr)	438.40	405.90	415.70	402.30
Difference (gr)	2.30	10.50	3.30	16.00
t	1.380	7.070	2.170	11.853
p (sig.)	0.201	<0.001	0.058	<0.001

The difference between the weight loss observed in these two groups was tested by independent sample t-test. It was determined that the weight loss observed in the group in which niacin + melatonin supplements were given together was higher than the weight loss observed in the group given niacin supplement only ($p=0.014$) (table 2).

Table 2. Comparison of groups with significant weight loss in terms of weight loss

Group 1- Group 2	t	p	Effect size
Niacin- niacin+ melatonin	-2.741	0.014	1.226

Melatonin supplemented groups and their own control groups were tested by independent sample t-test. Effect size (d) was calculated with the obtained t values. When the weight loss of the group in which we only gave melatonin was compared with the control 1 group, no difference was observed between them ($p=0.663$, $d=0.198$) (table 3). On the other hand, the weight loss caused by the niacin supplement besides the melatonin supplement was found to be statistically significantly higher than the weight loss of the control 2 group who received niacin supplement ($p=0.014$, $d=1.226$) (table 3). According to Cohen's study on effect size in 1988, this value is considered to be a large effect size (Cohen, 1988).

Table 3. Comparison of melatonin supplemented groups with control groups

Group 1- Group 2	t	p	Effect size
Control 1- melatonin	-0.443	0.663	0.198
Control 2- niacin+ melatonin	-2.741	0.014	1.226

The niacin supplemented groups and their control groups were tested by independent samples t-test. Effect size (d) was calculated with the obtained t values. The weight loss of the niacin group was found to be statistically significantly higher when compared to the control 1

group ($p=0.002$, $d=1.643$) (table 4). On the other hand, the weight loss caused by the administration of melatonin supplement with niacin was statistically significantly higher than the weight loss of the control 3 group who received melatonin supplement. ($p<0.001$, $d=2.793$) (table 4).

Table 4. Comparison of niacin supplemented groups with control groups

Group 1- Group 2	t	p	Effect size
Control 1- niacin	-3.673	0.002	1.643
Control 3- niacin+ melatonin	-6.246	0.000	2.793

The difference between these two effect sizes is greater than "1.20". According to Sawilowsky's study on effect size in 2009, this value is considered to be a very large effect size (Sawilowsky, 2009).

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

In recent years, it has been reported in anti-obesity studies that melatonin or niacin applications limit obesity and regulate physiological and metabolic damage due to obesity (Preuss et al., 2004; Cantó et al., 2012; Mostafavi et al., 2017; Heo et al., 2018; Yin et al., 2018; Ye et al., 2019; Xiang et al., 2020; Mendes et al., 2021). However, there is no study evaluating and comparing niacin and melatonin administration on anti-obesity. The results obtained in this study showed that the combination of niacin supplements with exercise or melatonin-niacin supplements helped weight loss in rats. It has shown that melatonin supplements do not lead to weight loss when administered alone, but when combined with niacin supplements, it aids more weight loss than applying niacin supplements alone. It is stated that niacin supplementation increases the NAD content and energy expenditure (Cantó et al., 2012). NAD^+ / $NADH$ plays an important role in the regulation of energy metabolism (Wang et al., 2001; Ying, 2008). In this study, regular weight loss in niacin and niacin-melatonin supplements along with exercise may be the result of niacin and melatonin regulating energy and lipid metabolism. In another study, they conducted a study with obese mice induced by a high-fat diet. In this study of Ye et al., it was noted that mice lacking the niacin receptor GPR109A had progressive weight gain and hepatic fat accumulation (Ye et al., 2019). Canto et al. (2012) conducted a study with mice supplemented with nicotinamide riboside (a form of

niacin pyridine-nucleoside) (Cantó et al., 2012). They concluded that this supplement increased cellular NAD + levels in skeletal muscle and brown adipose tissue and prevented weight gain and obesity induced by a high-fat diet. In addition, Xiang et al. (2020) concluded that niacin supplementation could improve lipid profiles for patients with T2DM without affecting glycemic levels (Xiang et al., 2020). In addition, Preuss et al. (2004) state that the combination of niacin-bound chromium can be used as a safe weight loss formula (Preuss et al., 2004). Similarly, weight loss was observed in the two groups in which niacin supplement was applied together with exercise in our study.

In this study, it was determined that while melatonin supplementation with regular exercise did not cause weight loss when applied alone, it was determined that it caused weight loss by creating a synergistic effect when applied with niacin. This synergistic effect has been demonstrated as a result of higher weight loss observed in rats administered with melatonin-niacin supplements than when niacin or melatonin supplements were administered alone. In addition, a meta-analysis on the role of melatonin on body weight hypothesizes that melatonin has a role as a buffer on body weight changes (Mostafavi et al., 2017). In a study by Heo et al. (2018) with mice, a 10-week oral melatonin supplement (100 mg/kg/day) was given (Heo et al., 2018). It is noted that with this supplement, the body weight gain observed in the obese mouse model induced by a high-fat diet decreased by one third. In the study conducted by Yin et al. (2018) with mice, it is stated that oral melatonin supplementation improves lipid metabolism and reduces lipid accumulation (Yin et al., 2018). On the other hand, in the study conducted by Mendes et al. (2021) in rats, it is stated that melatonin supplementation causes a small weight increase in body mass (Mendes et al., 2021). In the meta-analysis of Mostafavi et al. (2017), the role of melatonin on body weight was investigated (Mostafavi et al., 2017). Seven clinical studies and a total of 244 patients were included in this meta-analysis. As a result, none of the studies included indicated that melatonin had a strong and significant effect on body weight. However, some studies included in this meta-analysis indicated that melatonin had a decreasing or increasing effect on body weight (Mostafavi et al., 2017). Similarly, in our study, weight loss was observed with exercise only in the group given melatonin, but when body weight was taken into account, it was determined that this weight loss had no statistically significant effect. However, when melatonin was applied with niacin, it created a synergistic effect and caused significant weight loss in rats.

As a result, it was determined that niacin supplementation with exercise has an anti-obesity effect. Melatonin + niacin supplementation was found to cause more weight loss in rats than niacin supplementation alone. This study is a pioneering study investigating the anti-obesity effects of niacin-melatonin supplementation combined with exercise. In addition, this study is very important in terms of researching anti-obesity factors and physiological strategies against increasing obesity in the world.

Author contributions: AK and RA designed the experiment, performed the experiments and drafted the manuscript. SS and UD contributed to the experimental studies and drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the final manuscript.

Conflict of interest disclosure: The authors declare that they have no conflict of interest.

KAYNAKLAR

- Borrell, L. N., & Samuel, L. (2014). Body mass index categories and mortality risk in US adults: the effect of overweight and obesity on advancing death. *American Journal of Public Health, 104*(3), 512–519. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301597>
- Brown, C. D., Higgins, M., Donato, K. A., Rohde, F. C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N. D., & Horan, M. (2000). Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity Research, 8*(9), 605–619. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.79>
- Cantó, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y., Fernandez-Marcos, P. J., Yamamoto, H., Andreux, P. A., Cettour-Rose, P., Gademann, K., Rinsch, C., Schoonjans, K., Sauve, A. A., & Auwerx, J. (2012). The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metabolism, 15*(6), 838–847. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.022>
- Cantó, C., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2015). NAD(+) Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metabolism, 22*(1), 31–53. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.023>
- Cawley, J., & Meyerhoefer, C. (2012). The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *Journal of Health Economics, 31*(1), 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2011.10.003>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press.
- Fernández Vázquez, G., Reiter, R. J., & Agil, A. (2018). Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *Journal of Pineal Research, 64*(4), e12472. <https://doi.org/10.1111/jpi.12472>

- Gronowska-Senger, A., Magdalena, G., & Katarzyna, K. (2009). Tocopherol acetate vs. oxidative stress induced by physical exercise in rats. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 59(3), 263–269. <https://doi.org/10.2165/00128415-200510340-00041>
- Heo, J.-I., Yoon, D. W., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., & Kim, N. H. (2018). Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *Journal of Pineal Research*, 65(2), e12493. <https://doi.org/10.1111/jpi.12493>
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*, 129(25\suppl\2), S102–S138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- Kwon, W. Y., Suh, G. J., Kim, K. S., Jung, Y. S., Kim, S. H., Lee, A. R., You, K. M., & Park, M. J. (2018). Niacin and Selenium Attenuate Brain Injury After Cardiac Arrest in Rats by Up-Regulating DJ-1-Akt Signaling. *Critical Care Medicine*, 46(8), e788–e796. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003198>
- Lopez, J. (2013). Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (5th edition). *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(1), 104–105. <https://doi.org/10.1007/s12291-012-0287-7>
- Magkos, F., Fraterrigo, G., Yoshino, J., Luecking, C., Kirbach, K., Kelly, S. C., de Las Fuentes, L., He, S., Okunade, A. L., Patterson, B. W., & Klein, S. (2016). Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metabolism*, 23(4), 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005>
- Mendes, C., Gomes, G., Belpiede, L. T., do Carmo Buonfiglio, D., Motta-Teixeira, L. C., Amaral, F. G., & Cipolla-Neto, J. (2021). The effects of melatonin daily supplementation to aged rats on the ability to withstand cold, thermoregulation and body weight. *Life Sciences*, 265, 118769.
- Montalbano, G., Mania, M., Abbate, F., Navarra, M., Guerrero, M. C., Laura, R., Vega, J. A., Levanti, M., & Germanà, A. (2018). Melatonin treatment suppresses appetite genes and improves adipose tissue plasticity in diet-induced obese zebrafish. *Endocrine*, 62(2), 381–393. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1653-x>
- Mostafavi, S.-A., Akhondzadeh, S., Reza Mohammadi, M., Keshtkar, A.-A., Hosseini, S., Reza Eshraghian, M., Ahmadi Motlagh, T., Alipour, R., & Ali Keshavarz, S. (2017). Role of melatonin in body weight: A systematic review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design*, 23(23), 3445–3452.
- Preuss, H. G., Bagchi, D., Bagchi, M., Rao, C. V. S., Dey, D. K., & Satyanarayana, S. (2004). Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 6(3), 171–180. <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.00328.x>
- Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D.-X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 61(3), 253–278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>

- Sasai, H., Sairenchi, T., Iso, H., Irie, F., Otaka, E., Tanaka, K., Ota, H., & Muto, T. (2010). Relationship between obesity and incident diabetes in middle-aged and older Japanese adults: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(1), 36–40. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0230>
- Sawilowsky, S. S. (2009). Very large and huge effect sizes. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 8(2), 597–599. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1257035100>
- Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104(4), 531–543. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00240-9)
- Wang, W., Basinger, A., Neese, R. A., Shane, B., Myong, S.-A., Christiansen, M., & Hellerstein, M. K. (2001). Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 280(3), E540–E547. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.3.E540>
- Ward, Z. J., Long, M. W., Resch, S. C., Gortmaker, S. L., Cradock, A. L., Giles, C., Hsiao, A., & Wang, Y. C. (2016). Redrawing the US Obesity Landscape: Bias-Corrected Estimates of State-Specific Adult Obesity Prevalence. *PLoS One*, 11(3), e0150735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150735>
- Wilson, P. W. F., Meigs, J. B., Sullivan, L., Fox, C. S., Nathan, D. M., & D'Agostino, R. B. S. (2007). Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Archives of Internal Medicine*, 167(10), 1068–1074. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1068>
- Wormser, D., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Wood, A. M., Pennells, L., Thompson, A., Sarwar, N., Kizer, J. R., Lawlor, D. A., Nordestgaard, B. G., Ridker, P., Salomaa, V., Stevens, J., Woodward, M., Sattar, N., Collins, R., Thompson, S. G., Whitlock, G., & Danesh, J. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 377(9771), 1085–1095. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0)
- Xiang, D., Zhang, Q., & Wang, Y.-T. (2020). Effectiveness of niacin supplementation for patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 99(29), e21235. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021235>
- Xu, P., Wang, J., Hong, F., Wang, S., Jin, X., Xue, T., Jia, L., & Zhai, Y. (2017). Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *Journal of Pineal Research*, 62(4). <https://doi.org/10.1111/jpi.12399>
- Ye, L., Cao, Z., Lai, X., Wang, W., Guo, Z., Yan, L., Wang, Y., Shi, Y., & Zhou, N. (2019). Niacin fine-tunes energy homeostasis through canonical GPR109A signaling. *The FASEB Journal*, 33(4), 4765–4779. <https://doi.org/10.1096/fj.201801951R>
- Yin, J., Li, Y., Han, H., Chen, S., Gao, J., Liu, G., Wu, X., Deng, J., Yu, Q., & Huang, X. (2018). Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *Journal of Pineal Research*, 65(4), e12524.
- Ying, W. (2008). NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(2), 179–206. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1672>



Gebelik Dermatozları ve Hemşirelik Bakımı

Özlem KARABULUTLU¹, Cuma DEMİR²

Makalenin Alanı: Sağlık

Makale Bilgileri	Özet
Geliş Tarihi 22.05.2021	Gebelikte meydana gelen kompleks fizyolojik değişiklikler gebeliğe özgü bazı deri hastalıklarının başlamasına neden olur. Gebeliğe özel dermatozlar, gebelik ve postpartum dönemde görülen, iyi tanımlanmamış, kaşıntılı heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadırlar. Bazı dermatozlar şiddetli kaşıntı nedeni ile sadece anneyi etkilerken, diğerleri fetal distress, prematürite ve ölü doğum gibi fetal riskler taşır. Bu derlemede çeşitli gebelik dermatozları, tedavileri ve hemşirelik bakımı tartışılmaktadır.
Kabul Tarihi 22.06.2021	
Anahtar Kelimeler Deri Hastalıkları Gebelik Kaşıntı Cilt Değişiklikleri Hemşirelik Bakımı	
Article Info	Abstract
Received 22.05.2021	The complex physiologic changes occurring in pregnancy due to start some specific skin disorders of pregnancy. The specific dermatoses of pregnancy are composed of pruritic, heterogenous group of diseases that are not defined clearly and encountered only during pregnancy and postpartum period. Whereas some dermatoses are distressing only to the mother because of severe pruritus, others are associated with fetal risks, including fetal distress, prematurity and stillbirth. This review discusses the various pregnancy dermatoses, their management and nursing care.
Accepted 22.06.2021	
Keywords Dermatose Pregnancy Pruritus Skin Changes Nursing Care	

1. GİRİŞ

Gebelik, hormonal, immünolojik ve psikolojik değişiklikleriyle insan hayatındaki en özel dönemlerden biridir. Bu özel dönemde gebe kadınların ciltlerinde fizyolojik ve patolojik birtakım süreçler başlar. Bu değişiklikler anne adaylarında ciddi anksiyeteye yol açabilir. Cilt hastalıklarının çoğu gebe ve gebe olmayan kadınlarda eşit sıklıkta izlenir. Fakat gebeliğin neden olduğu hormonal değişiklikler deride belirgin etkiler yapabilir. Bu nedenle gebeliğe özgü ve semptomatik olan dermatozlar da vardır (Bitirgen ve ark., 2016).

¹ Kafkas University, Faculty of Health Sciences Department of Midwifery-Kars; e-mail: okarabulutlu@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5307-5186 (Sorumlu Yazar)

² Kafkas University, Institute of Health Sciences-Kars; e-mail: cumademirmehmetakif@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-3361-8547

Gebelikte görülen cilt hastalıkları üç kategoride izlenir (Bitirgen ve ark., 2016).

1-Hormonal cilt değişiklikleri

2-Daha önceden var olan deri hastalıkları

3-Gebeliğe spesifik hastalıklar (Gebelik dermatozları).

1-Gebelikteki hormonal değişiklikler; Hemen hemen her gebede görülebilecek olan “Olağan veya Fizyolojik” deri değişiklikleridir. Stria gravidarum, hiperpigmentasyon, saç ve tırnak değişiklikleri ve vasküler değişiklikler gibi benign durumları içerir (Bitirgen ve ark., 2016).

2-Daha önceden var olan cilt hastalıkları; Gebelikten önce var olan cilt hastalıkları bazı değişiklik gösterir. Çoğu cilt hastalıkları gebeliğin sonlanması ile gerilerken bazı durumlar tedavi gerektirir (Bitirgen ve ark., 2016). Gebelikte birlikte alevlenen, seyri değişen hastalıklar vardır. Kandida enfeksiyonları, genital siğiller, bowenoid papulosis, trikomonas enfeksiyonları artabilir, alevlenme gösterebilir. Pemfigus vulgaris gebelikte şiddetlenebilir veya başlayabilir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve eritema nodozum gebelikte daha sık ortaya çıkar.

3-Gebelik dermatozları; Yalnızca gebelik ve postpartum dönemde görülen, iyi tanımlanmış, heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Gebelikte gözlenen dermatozların terminolojisi oldukça karmaşıktır ve aynı klinik hastalık için birçok farklı isim ile ifade edilmektedir (Kurien and Badri, 2020; Can Gürkan ve Toraman, 2013).

Gebeliğe özel dermatozlar, karışıklığı gidermek amacıyla ilk olarak 1983 yılında Holmes ve Black tarafından sınıflandırılmış ve dört cilt durumu yaygın olarak kabul görmüştür. Bu sınıflamada, Pemfigoid (Herpes) Gestasyones (PG), Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (GPE), Gebelik Prurigosu (Prurigo Gestasyones (GP) ve Gebeliğin Pruritik Folliküliti (GPF) gebeliğe özel dermatozlar olarak kabul edilmektedir (Holmes and Black, 1982; Holmes and Black, 1983). Shornick 1998'de gebelik dermatozlarını yeniden sınıflandırmıştır. Shornick, tarafından önerilen ikinci sınıflandırmada, PG, GPE ve GP'ye ek olarak gebeliğin intrahepatik kolestazını (GİK) ilk kez gebelik dermatozu sınıflamasına eklenmiştir (Shornick, 1998). Ambros-Rudolph ve ark. 2006 yılında İngiltere ve Avusturya'da iki üniversite hastanesine başvuran 505 kaşıntılı gebe hastayı değerlendirmiş ve olguların %49,7'sinde gebelik egzaması (GE) tespit etmişlerdir (Ambros-Rudolph et al., 2006). Ayrıca, hastalarında GE, Prurigo gestasyones (GP) ve gebeliğin pruritik folikülitinin (GPF) önemli ölçüde örtüşme gösterdiğini ve atopik yatkınlık ile ilişkili olduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle üç tablonun “gebeliğin atopik erüpsiyonu” (GAE) adı altında toplanması gerektiğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak, Ambros-Rudolph ve ark. gebelik

dermatozlarını Pemfigoid gestasyones (PG), gebeliğin polimorfik erüpsiyonu (GPE), gebeliğin intrahapatik kolestazı (GİK) ve gebeliğin atopik erüpsiyonu (GAE) olarak yeniden sınıflandırmışlardır (Vora et al., 2014; Medenica et al., 2008; Sachdeva, 2008).

Chander ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada; 1430 gebe kadın taranmış ve 70 hastada (%5) gebeliğe özgü dermatoz saptanmıştır. Gebeliğe özgü dermatoz saptanan 70 hastanın %54,2'sinde GİK, %38,5'inde GAE, %7,1'inin GPE olduğu belirlenmiştir. PG'ye rastlanmamıştır (Chander et al., 2011).

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK)

Sinonimler: Pruritus gravidarum, Prurigo gravidarum, obstetrik kolestaz ve gebeliğin tekrarlayan/idiyopatik sarılığı olarak da bilinir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), genetik yatkınlığı olan kişilerde, gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan şiddetli kaşıntı ile karakterize reversible kolestazdır. Fetüs için fetal distres, erken doğum ve ölü doğum en ciddi risklerdir (Parlak, 2007).

Epidemiyoloji: Sıklığı, coğrafik bakımdan dramatik farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da insidansı %0,1-2,4 gebelik arasında değişmektedir. En sık Şili'de (%15) görülmektedir (Lammert et al., 2000; Ambros-Rudolph, 2006). Genel olarak insidans 1/1000-1/10000 olarak düşünülmektedir.

Risk faktörleri: Hepatit C, kolelitiazis, kolesistektomi, çoğul gebelik ve anne yaşının ileri olmasıdır (Mullally and Hansen, 2002).

Etyoloji ve Patofizyoloji: Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Safra asit salınımındaki defekte bağlı serum safra asitleri yükselir. Deride biriken safra tuzları annede şiddetli kaşıntıya yol açar. Annede ayrıca steatore nedeniyle nadiren K vitamini eksikliği görülebilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008, Parlak, 2007). Gebeliğin 3. trimesterinde, çoğul gebelikte (östrojen seviyesi yüksek) daha sık görülmesi ve oral kontraseptif alımı ile tekrarlaması hastalık etyopatogenezinde hormonların rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (Shornick, 2008; Kroumpouzou, 2002; Germain et al., 2002).

Belirtileri: GİK, olguların %80'inde 30. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. İntrahepatik gebelik kolestazı tipik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında başlayabilen ancak hızla genelleşen ani şiddetli kaşıntı ile kendini gösterir. Kaşıntı genellikle geceleri artar. Hamilelik boyunca devam edebilir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı, birincil deri lezyonları ile ilişkili değildir. Klinik

özellikler hastalık süresi ile ilişkilidir. Kaşıntı başladığında cilt genellikle tamamen etkilenmez; daha sonra, kaşınmaya bağlı olarak ikincil deri lezyonları genişir ve kaşıntı devam ederken hafif ekskoriyalardan şiddetli prurigo nodüllere kadar değişir. Deri lezyonları genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerini içerir, ancak aynı zamanda kalça ve karın gibi vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilir. Eşlik eden ekstrahepatik kolestaza bağlı sarılık, hastaların yaklaşık %10'unda, genellikle 2-4 hafta sonra ortaya çıkar ve en şiddetli ve uzun süreli nöbetleri, komplike eder. Bu hastalar, K vitamini dahil yağda çözünen vitaminlerin emilim bozukluğu ve olası kanama komplikasyonlarının yanı sıra kolelitiazis ile steatore geliştirme riski altındadır (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008). GİK, gebelerde viral hepatitten sonra en çok sarılığa neden olan ikinci hastalıktır. GİK ile birlikte görülebilecek diğer bulgular koyu renkte idrar, açık renkli gaita, sağ üst kadranda ağrı, öksürük ve üriner enfeksiyondur (Shornick, 2003; Sherard and Atkinson, 2001).

Tanı testleri: Histopatoloji spesifik değildir; doğrudan ve dolaylı immünofloresan negatiftir. Gebelikte intrahepatik kolestaz teşhisi için en hassas gösterge, serum safra asidi seviyelerinin yükselmesidir, rutin karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar dahil) %30'a kadar normal olabilir. Serum safra asitlerinde, özellikle kolik asitte yemek sonrasında artış GİK için sensitif belirteçtir. GİK ayırıcı tanısında viral hepatitler, hepatotoksik ilaçlara maruz kalma hikâyesi ve diğer kaşıntı nedenleri araştırılmalıdır (Parlak, 2007). Sağlıklı gebeliklerde, toplam serum safra asidi seviyeleri hamile olmayan kadınlara göre biraz daha yüksektir ve 11.0µmol / l'ye (normal aralık, 0 ~ 6µmol / l) kadar olan seviyeler, gebeliğin sonlarında normal olarak kabul edilir. Hiperbilirubinemi sadece %10 ~ 20 oranında görülür; bu gibi durumlarda kolelitiazisi dışlamak için karaciğerin ultrason muayenesi gerekli olabilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Prognozu: GİK'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber hormonal, genetik, çevresel, mekanik ve beslenmeyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Anne için prognoz genellikle iyidir. Doğumdan sonra kaşıntı günler ile haftalar içinde kendiliğinden kaybolur ancak sonraki gebelikler ve oral kontrasepsiyon ile tekrarlayabilir. Etyopatogenez tam olarak bilinmemekle birlikte, gebenin kan dolaşımından, safra asitlerini metabolize ve sekrete eden enterohepatik sistemde bozukluk sebebiyle, serum safra asit düzeylerinin yükselmesiyle bu

hastalık tablosunun oluştuğu bilinmektedir. Sarılık ve K vitamini eksikliği durumlarında hem anne hem de çocukta doğum içi ve doğum sonu kanama riski artar. Bununla birlikte, bu hastalıktaki kilit husus, maternal kaşıntı değil, önemli ölçüde bozulmuş fetal prognozudur. Fetal riski önceden gösteren tek yardımcı bulgu mekonyumla kirlenmiş amnion sıvısıdır (Germain et al., 2002). Prematürite (%19-60), intrauterin fetal distres (%22-33) ve ölü doğum (%1-2) oranları oldukça artmıştır (Lammert et al., 2000). Serum safra asit düzeyi 40µmol/L üzerinde bulunan gebelerde fetal komplikasyon oranının arttığı bildirilmektedir. Fetüs kaybedilmeden birkaç gün öncesine kadar nonstres testler normal olabilir. Fetüs kaybı genellikle 37. haftadan sonra olmaktadır (Mullally and Hansen, 2002). Bu nedenle, hızlı tanı, spesifik tedavi ve yakın obstetrik izleme ile özellikle sonraki gebeliklerde beklenen nüks konusunda anne danışmanlığı önemlidir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tedavi: Tedavide amaç serum safra asit düzeyini kontrol altına alarak erken doğum eylemini önlemek ve anne-bebek sağlığını sürdürmektir. S-adenosil-L-metionin, deksametazon, Ursodeoxycholic acid ve kolestiramin tedavi yönetiminde kullanılabilir bununla birlikte Ursodeoksikolik asit (UDCA) sadece maternal kaşıntıyı azaltmakla kalmayıp aynı zamanda fetal prognozu iyileştirdiği gösterilen tek tedavidir. Çin tıbbında 5000 yıldan uzun süredir çeşitli karaciğer hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılan ve günümüzde hepatobiliyer bozuklukların tedavisinde anahtar rol oynayan, doğal olarak oluşan, hidrofilik, toksik olmayan bir safra asididir. Gebelikte intrahepatik kolestazda 15 mg / kg / gün veya vücut ağırlığından bağımsız olarak 1 gr / gün doz ya tek doz olarak ya da genellikle durdurulabilen doğuma kadar 2 ~ 3 doza bölünür. Ara sıra meydana gelen hafif ishal haricinde herhangi bir yan etkisi yoktur. Bununla birlikte, UDCA hamilelikte kullanım için lisanslı değildir ve bu nedenle özel hasta bilgileri gerektirir ("etiket dışı kullanım"). Diğer antihistaminikler, S-adenosil-L-metionin, deksametazon içeren ilaçlar ve kolestiramin fetal prognoz geliştirmek olabilir. Kolestiramin ve diğer safra asidi değişim reçineleri, olası ardışık kanama komplikasyonları ile K vitamininin emilim bozukluğuna katkıda bulunabilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır. UDCA tedavisine ek olarak, yakın obstetrik gözetim endikedir ve en az 34. gebelik haftasından itibaren haftalık fetal kardiyotokografik (CTG) kaydını içerir; Akciğer olgunluğuna ulaşılır ulaşılmaz erken doğum (36 ~ 37 hafta) bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir. Dermatologlar, hepatologlar, jinekologlar ve pediatriklerden tarafından gebelikte

intrahepatik kolestazın disiplinlerarası bir yönetimi kesinlikle zorunludur (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Pemfigoid Gestationis (Synonym: Herpes Gestationis) PG

Tanım: PG nadir, otoimmün, veziko-büllöz şiddetli kaşıntı ile karakterize, genellikle gebeliğin sonlarında veya hemen doğum sonrası dönemde ortaya çıkan, ancak üç trimesterden herhangi birinde görülebilen, nadir görülen, kendi kendini sınırlayan, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Hamileliğin ötesinde çok nadiren trofoblastik tümörler (koryokarsinom, hidatidiform mol) ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. İnsidansı 1:2.000 ila 1:60.000 gebelik arasında değişir. Ayrıca, özellikle Graves hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkları geliştirme riski de artmaktadır. Pemfigoid gestasyon genellikle daha erken başlangıçlı ve artan ciddiyetle sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Belirtiler; Hastalık tablosu sıklıkla gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde görülmeye (ortalama 21. gebelik haftasında) başlar. Fakat vakaların %25'inde birinci trimester ve postpartum periyotta da başlayabilir. Pemfigoid gestasyon, bazen deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce gelebilen yoğun kaşıntı ile kendini gösterir. Başlangıçta, tipik olarak karında eritemli ürtikeryal papüller ve plaklar gelişir, karakteristik olarak umbilikal bölgeyi tutar, ancak tüm cilt yüzeyine yayılabilir. Bu sözde büllöz aşamada, pemfigoid gestasyon ile gebeliğin polimorfik püskürmesi arasındaki ayrım, hem klinik hem de histopatolojik olarak neredeyse imkânsızdır. Tanı, lezyonlar büllöz pemfigoiddekilere benzeyen gergin kabarcıklara ilerlediğinde netleşir. Yüz ve mukoza zarları genellikle korunur (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tanı testleri: Lezyonel deriden histopatolojik bulgular hastalığın evresine ve şiddetine bağlıdır. Prebüllöz evre, lenfositler, histiyositler ve çeşitli eozinofillerden oluşan baskın olarak perivasküler inflamatuvar infiltratın eşlik ettiği üst ve orta dermiste ödem ile karakterize edilirken, büllöz evre, ultra yapısal olarak konumlandırılabilen subepidermal blister oluşumunu ortaya çıkarır.

Pemfigoid gestasyonun tanısında altın standart olan perilezyonel derinin direkt immünofloresansı, dermoepidermal junction (DEJ) boyunca vakaların %100'ünde lineer C3

birikimi ve %30'unda ek IgG birikimi gösterir. Uygulanan tekniğe bağlı olarak, hastanın serumunda dolaşan IgG antikorları, tuz bölünmüş cilt üzerindeki yapay yarığın çatısına bağlanarak vakaların%30-100'ünde dolaylı immünofloresan ile tespit edilebilir. Antikor seviyeleri de modern ELISA ve immüno blot teknikleri kullanılarak izlenebilir ve hastalık aktivitesi ile iyi bir korelasyon gösterebilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Prognoz: Pemfigoid gestasyonun doğal seyri, gebelik sırasında alevlenmeler ve gerilemeler ile karakterizedir, gebeliğin geç dönemlerinde sık sık iyileşme ve ardından doğum sırasında alevlenmeler olur (hastaların %75'i). Doğumdan sonra lezyonlar genellikle haftalar ila aylar içinde düzelir, ancak menstrüasyon ve hormonal kontrasepsiyonla tekrarlayabilir. Nadiren, birkaç yıl boyunca cilt lezyonlarının kalıcı olduğu şiddetli seyirler görülebilir. Fetal prognoz genellikle iyidir ancak prematüre bebek sayısında artış vardır. Anneden fetüse pasif bir antikor transferi nedeniyle, yenidoğanların yaklaşık %10'unda günler ile haftalar arasında kendiliğinden düzelen hafif cilt lezyonları gelişebilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tedavi: Tedavi, hastalığın evresine ve şiddetine bağlıdır ve kaşıntıyı kontrol etmeyi ve kabarcık oluşumunu önlemeyi amaçlar. Pemfigoid gestasyon (PG)'de bül oluşmadan önceki erken dönemde pruritusu azaltmada ılık banyolar, kompres ve emolientler yararlı olabilir. Yine bu dönemde güçlü topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler kullanılır. Sadece hafif ön kabarcıklı pemfigoid vakalarında, oral antihistaminik içeren veya içermeyen topikal kortikosteroidler yeterli olabilir. Diğer tüm vakalar, gebelikte güvenli kabul edilen sistemik kortikosteroidler (prednizolon, genellikle 0.5~1 mg / kg / gün dozunda başlar) gerektirir. Hastalık düzeldiğinde, doz genellikle azaltılabilir, ancak doğumdaki yaygın alevlenmeyi önlemek için zamanla artırılmalıdır. Sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen vakalar immünoaferezden fayda görebilir. Doğumdan sonra gerekirse, immünosüpresif tedavinin tamamı uygulanabilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (GPE)

Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, genellikle strialarda yoğunlaşan, şiddetli kaşıntılı eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile karakterize selim bir gebelik dermatozudur.

Sıklıkla primiparlarda ve gebeliğin üçüncü trimesterinde, nadiren erken postpartum dönemde görülür ve sonraki gebeliklerde genellikle tekrarlamaz (Parlak, 2007; Matz et al., 2006; Ahmadi and Powell, 2005). Sıklığı yaklaşık 1:160 gebeliktir ve durum aşırı anne kilo alımı ve çoğul gebelikler (%13) ile ilişkilidir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Etiyoloji ve patogenezi: GPE'un etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulan görüş, abdominal duvarın aşırı gerilmesi ve bunun sonucu olarak bağdokusunda ortaya çıkan hasarın immunolojik cevabı tetiklediğidir (Polat ve Dönmez, 2008). Lezyonların sıklıkla abdominal duvardaki strialardan başlaması, çoğul gebeliği olan, gebeliği sırasında aşırı kilo alan gebelerde daha sık görülmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardır (Rudolph et al., 2006). Ayrıca hastalığın gebeliğe özel olması ve çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi hormonal faktörlerin rolünü düşündürmüştür.

Belirtiler: İlk gebelikte ve gebeliğin son birkaç haftasında sıklıkla başlamakla birlikte ikinci trimester ve postpartum periyotta da başlayabilir. GPE ortalama altı hafta devam eder ve PG'nin aksine sonraki gebeliklerde tekrarlamaz. Genellikle şiddetli kaşıntı, eritemli papül, plak ve ürtikeryal lezyonlar ile kendini gösteren bir tablodur. Polimorfik gebelik döküntüsü tipik olarak karın bölgesinde, stria distensae içinde başlar, şiddetli kaşıntılı ürtikeryal papüllerle birleşerek kalçalara ve proksimal uyluklara yayılır. Çoğunlukla püskürme bu bölgelerde kalır, ancak ciddi vakalarda hızla genelleşebilir. Pemfigoid gestasyonun aksine göbek bölgesinin korunması karakteristik bir bulgudur. Daha sonra morfoloji daha polimorfik hale gelir ve hastaların yarısında veziküller (1 ~ 2 mm boyutunda) yaygın ürtikasyonsuz eritem, targetoid ve ekzematöz lezyonlar gelişir. Döküntü genellikle doğumdan bağımsız olarak 4 ~ 6 hafta içinde geçer (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Prognoz: Hastalık süresi genellikle 6 haftayı aşmaz ve spontan iyileşir (Rudolph et al., 2006). Şiddetli kaşıntının anneye verdiği sıkıntı dışında prognoz iyidir. Maternal ve fetal prognoz bozulmamıştır ve yenidoğanın kutanöz tutulumu yoktur. Lezyonlar kendi kendini sınırlar ve hastalık tekrarlamama eğilimindedir; Bunun istisnası hem erken prezentasyon hem de sonraki bir gebelikte tezahürün meydana gelebileceği çoğul gebeliklerdir (Snarskaya et al.,

2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tanı testleri: Histopatoloji spesifik değildir ve hastalığın evresine göre değişir. Eozinofillerle iç içe geçmiş yüzeysel ve orta dermal perivasküler lenfositik infiltratın yanı sıra, erken biyopsiler belirgin bir dermal ödem gösterirken, daha sonraki biyopsiler spongiöz, hiper ve parakeratoz gibi sık epidermal değişiklikleri ortaya çıkarır. Doğrudan ve dolaylı immüno Floresan incelemeleri, gebeliğin polimorfik püskürmesinde esasen olumsuzdur (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tedavi: Antihistaminik içeren veya içermeyen topikal kortikosteroidlerle semptomatik tedavi genellikle kaşıntı ve deri lezyonlarını kontrol etmek için yeterlidir. Şiddetli jeneralize vakalarda, kısa bir sistemik kortikosteroid kürü (prednizolon, birkaç gün boyunca dozları azaltarak 40 ~ 60 mg / gün) gerekli olabilir ve genellikle çok etkilidir. Hafif vakalarda eğer sınırlı bir alan etkilenmişse, hafif topikal steroidli kremler kullanılabilir. Ciddi vakalarda potent topikal steroidler ve oral steroidler kullanılabilir. Oral antihistaminikler genellikle faydasızdır. (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu (GAE)

Gebelikte atopik erüpsiyon, gebeliğin diğer dermatozları dışlandıktan sonra atopik diyetlezi olan hastalarda ekzematöz veya papüler lezyonları içeren iyi huylu bir kaşıntılı gebelik bozukluğudur. Gebelikte en sık görülen dermatozdur, hastaların%50'sini oluşturur, genellikle erken başlar, %75'inde üçüncü trimesterden önce başlar ve atopik sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir. Genellikle kaşıntılı gebelik dermatozlarının %30-50'sini oluşturur (Ambros-Rudolph et al., 2006; Ambros-Rudolph, 2011).

GAE patogenezinin gebeliğe özgü immünolojik değişikliklerle tetiklendiği düşünülmektedir; atopik kişilerde deri bulgularının ilk kez ortaya çıkması, tipik olarak gebelikte T helper 2 (Th2) immün cevabının baskın hale gelmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, önceden var olan atopik dermatitin alevlenmesi ve atopik deri değişikliklerinin ilk tezahürü, hamilelik için tipik olan baskın bir Th2 bağışıklık tepkisi ile açıklanabilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Etyoloji ve Patogenez: Mevcut atopik dermatitin kötüleşmesinin yanı sıra, atopik kişilerde deri bulgularının ilk kez ortaya çıkması, tipik olarak gebelikte Th2 immün cevabının baskın hale gelmesi ile ilişkilidir.

Belirtileri: Atopik deri bulguları hastaların %80'inde ilk defa ortaya çıkarken, %20'sinde ise var olan atopik dermatitin alevlenmesiyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Ayrıca hastaların %20'si, tipik bir klinik tabloyla birlikte önceden var olan atopik dermatitin alevlenmesinden yoksunken, kalan%80'i ilk kez veya uzun bir remisyondan sonra (örneğin çocukluktan beri) atopik cilt değişiklikleri yaşar. Bunlardan üçte ikisi, genellikle yüz, boyun, dekolte ve ekstremitelerin bükülme yüzeyleri gibi tipik atopik bölgeleri etkileyen yaygın ekzematöz değişiklikler (E-tipi GAE) ile mevcutken, üçte birinde papüler lezyonlar (P-tipi GAE) ikincisi, gövde ve uzuvlara yayılan küçük eritemli papülleri içerir ve çoğunlukla kollarda bulunan tipik prurigo nodülleri görülür (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Tanı testleri: Histopatoloji spesifik değildir ve hastalığın klinik tipi ve evresine göre değişir. Doğrudan ve dolaylı immüno Floresans negatiftir. Laboratuvar testleri, Serum total IgE seviyesi yüksek bulunabilir yani yüksek serum IgE düzeylerini %20 ~ 70 ortaya çıkarabilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; Can Gürkan ve Toraman, 2013; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Prognoz: Deri lezyonları genellikle tedaviye hızlı yanıt verir ve çoğunlukla gebelik sırasında belirgin düzelme olur. Sonraki gebeliklerde tekrarlama yaygındır. Fetal prognoz etkilenmez, ancak daha sonra bebekte atopik cilt değişiklikleri geliştirme riski olabilir (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008; Parlak, 2007).

Tedavi: Topikal kortikosteroidlerle birlikte birkaç gün süren temel tedavi, genellikle cilt lezyonlarında hızlı bir iyileşme sağlar. Şiddetli vakalarda kısa süreli sistemik kortikosteroidler ve antihistaminikler gerekebilir; fototerapi (UVB), özellikle erken gebelikte şiddetli vakalar için güvenli bir ek araçtır (Snarskaya et al., 2019; Ambros-Rudolph and Sticherling, 2017; Bitirgen ve ark., 2016; İnan Yüksel ve ark., 2011; Ambros-Rudolph, 2011; Polat ve Dönmez, 2008).

Gebelik Dermatolojilerinde Hemşirelik Bakımı

Kadının yaşam kalitesini ve fetüs sağlığını olumsuz etkilemesi nedeni ile gebelik dermatolojili kadının bakımında hemşire, ayrıntılı öykü almalı, değerlendirme yapmalı ve uygun bakım planı hazırlayarak kadını izlemelidir. Bunun yanı sıra kadınların eğitimi son derece önemlidir. Dermatolojili kadınlar, hastalığın gebelik ve fetüste meydana getirebileceği olası riskler hakkında eğitilmeli, doğum sonrası kadınların bebeklerini emzirmede herhangi bir sorun olmayacağı da açıklanmalıdır. Dermatolojili gebelerde hemşirelik bakımı, gebelik boyunca anne ve fetüsün sağlığının korunması amacıyla anne ve fetüsün sürekli ve dikkatle izlenmesi ve oluşabilecek riskli durumların engellenmesini içerir (Can Gürkan ve Toraman, 2013). Gebelik dermatolojilerinde olumsuz sonuçlar aşağıdaki hemşirelik girişimleri ile azaltılabilir veya giderilebilir.

Sonuç olarak; gebelik dermatolojili tanısı konan gebelerin fiziksel ve psikososyal gereksinimleri vardır. Tüm gebelik dermatolojilerinde, hastaların tedavi ve bakımında dermatolog, hepatolog, jinekolog, pediatrist ve hemşireler iş birliği içinde olmalıdır. Tanı hızla konmalı, anne ve fetüs sağlığı yakından izlenmelidir (Güleç ve Sevil 2013).

KAYNAKLAR

- Ahmadi S, Powell FC. (2005). Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol*, 46(2), 53-58.
- Ambros-Rudolph C.M. Müllegger R.R. Vaughan-Jones S.A. Kerl H. Black M.M. (2006). The Specific Dermatoses of Pregnancy Revisited and Reclassified: Results of A Retrospective Two-Center Study on 505 Pregnant Patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(3), 395-404.
- Ambros-Rudolph C.M. (2011). Dermatoses Of Pregnanc-Clues To Diagnosis, Fetal Risk And Therapy. *Annals of Dermatology*, 23(3): 265-275.
- Ambros-Rudolph C.M. Sticherling M. (2017). Spezifische Schwangerschaftsdermatosen [Specific Dermatoses of Pregnancy]. *Der Hautarzt*, 68(2): 87-94.
- Bitirgen E. Köşüş A. Namlı Kalem M., Duran M., Köşüş N. (2016). Gebelikte Cilt Hastalıkları (Skin Diseases In Pregnancy). *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 13(2), 79-83.
- Can Gürkan Ö., Toraman B. (2013). Gebelik Dermatolojileri ve Hemşirelik Bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 8(22), 19-35.
- Chander R. Garg T. Kakar S. Jain A. (2011). Specific Pregnancy Dermatoses In 1430 Females From Northern India, *Journal of Dermatological Case Reports*, Dec 12, 5(4), 69-73.
- Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato C S, Williamson C. (2002). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy-Specific Disorder. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 9, 10-14.

- Güleç D., Sevil Ü. (2013). Gebelik İntrahepatik Kolestazi Ve Hemşirelik Bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 29 (2), 95-103.
- Holmes RC, Black MM. (1982). The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clinical and Experimental Dermatology*, 7(1), 65-73.
- Holmes R.C. Black M.M. (1983). The Specific Dermatoses of Pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8(3), 405–412.
- İnan Yüksel E. Turgut Erdemir A. Turan E. Kiremitçi Ü. Gürel M.S. (2011). Gebeliğe Özgü Dermatozlar ve Tedavileri (Pregnancy Dermatoses and Treatments). *İstanbul Tıp Dergisi*, 12(1), 30-35.
- Kroumpouzou G. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new ? *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV*, 16, 316-318.
- Kurien G. Badri T. (2020). Dermatoses of Pregnancy. Jun 27. In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2021 Jan-. Pmid: 28613614.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. (2000). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 33(6), 1012-1021.
- Matz H, Orion E, Wolf R. (2006). Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP). *Clinical Dermatology*, 24(2), 105-108.
- Medenica L. Vesic S. Sretenovic-Vukicevic J. (2008). Specific Dermatoses of Pregnancy-New Classification and Differential Diagnosis. *Med Pregl*, 61(11-12), 586-590.
- Mullally B.A, Hansen W.F. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 57(1), 47-52.
- Parlak AH. (2007). Gebeliğe Özel Dermatozlar. *Türkderm*, 41 (Özel sayı 1): 1- 17.
- Polat P. Dönmez E.M. (2008). Gebelik Dermatozları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 5(4), 241- 247.
- Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F, Nishikawa T, Black MM. (2005). Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol*, 141, 705-710.
- Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM. (2006). Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *The British Journal of Dermatology*, 154(1), 54-60.
- Sachdeva S. (2008). The Dermatoses of Pregnancy. *Indian Journal of Dermatology*, 53(3), 103-105.
- Sherard GB, Atkinson SM. (2001). Focus on Primary care Pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 56(7), 427-432.
- Shornick JK. Pregnancy dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, eds *Dermatology*. 2nd ed. Vol 1. New York: Mosby, 2008; 395- 402.
- Shornick J.K. (1998). Dermatoses of Pregnancy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 17(3), 172–181.
- Snarskaya E.S. Olisova O.Y. Makatsariya A.D. Kochergin N.G. Radetskaya L. Bitsadze, V. et al. (2019). Skin Pathologies In Pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*, May 27, 47(4), 371-380.

Vora R.V. Gupta R. Mehta M.J. Chaudhari A.H. Pilani A.P. Patel N. (2014). Pregnancy And Skin. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 3(4), 318-324.



Yüksek Riskli Gebeliklerde Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Sıklığının Değerlendirilmesi

Özlem KARABULUTLU¹, Canan YAVUZ²

Makalenin Alanı: Sağlık

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 22.05.2021 Kabul Tarihi 16.06.2021	<p>Yüksek riskli gebelik; anne, fetüs ya da yenidoğanın hayatını ve sağlık durumunu tehlikeye sokan, morbidite ve mortalite risklerini arttıran, fizyolojik, ekonomik ve psikososyal durumlardır. Yüksek riskli gebeliklerde anne veya fetüse ait sorunların olması nedeniyle yaşanan stres, travma, endişe normal gebeliklere kıyasla daha fazla orandadır ve uzun vadeli bir psikolojik stres oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu nedenle, bu araştırma yüksek riskli gebeler ile normal gebeliği olan bireylerin depresyon ve anksiyete düzeylerini bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi ve yüksek riskli gebelik durumunda, ebelik/hemşirelik bakım kalitesini arttıracak öneriler sunmak amacıyla planlanmıştır. Nisan-Ekim 2016 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Poliklinikleri'nde gerçekleştirilen bu tanımlayıcı araştırmanın örneklemini yüksek riskli gebe grubuna 95 ve kontrol grubuna 95 gebe olmak üzere 190 gebe dahil edilmiştir. Araştırmanın verileri amacına uygun hazırlanmış sosyodemografik bilgi formu ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) kullanılarak toplandı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma), ki kare testi, t testi, Mann Whitney U testi ve basit doğrusal regresyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Bu çalışmada yüksek riskli gebelerin %28,4'ünde depresyon, %32,6'sında orta ve şiddetli düzeyde anksiyete tespit edildi. Yüksek riskli gebelerde depresyon ve anksiyete görülme oranı, normal gebelerle benzer bulundu ($p>0,05$). Yüksek riskli gebelerde gebelik öncesi psikiyatrik tedavi alanların depresyon ortalamalarının yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Depresyon belirtilerinin gözlemlendiği gebelerin anksiyete ortalamalarının da yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Bu çalışmada yüksek riskli gebeler diğer gebelere benzer oranda anksiyete ve depresyon yaşamakta ve gebeliğin yüksek riskli olması bu oranları etkilememektedir. Araştırmaya göre yüksek riskli gebelerin yaşadığı gebelik öncesi veya gebelik sırasında oluşan risk faktörlerinin anksiyete ve depresyon oluşmasında etkili olmadığı söylenebilir. Bu sonuçlara dayanarak yüksek riskli gebelerde anksiyete ve depresyon düzeylerinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, görev alan tüm ebe/hemşirelerin bakım ve danışmanlık uygulamalarının yeri ve önemi kanıta dayalı olarak yeniden sorgulanmalıdır.</p>
Anahtar Kelimeler Gebe Riskli gebe Depresyon Anksiyete Ebelik/hemşirelik bakımı	

Article Info	Abstract
Received 22.05.2021	High-risk pregnancy; These are the physiological, economic and psychosocial conditions that endanger the life and health of the mother, fetus or newborn and increase the

¹ Kafkas University Faculty of Health Sciences Department of Midwifery-Kars; e-mail: okarabulutlu@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5307-5186 (Sorumlu Yazar)

² Midwife Çerkezköy İstasyon Family Health Center-Tekirdağ; e-mail: cnn.yvz@hotmail.com;
ORCID: 0000-0003-4661-2929

Accepted
16.06.2021

Keywords

Pregnant
Risky pregnant
Depression
Anxiety
Midwifery/nursing
care

morbidity and mortality risks. In high-risk pregnancies, stress, trauma, and anxiety due to maternal or fetal problems are higher than normal pregnancies and contribute to the formation of long-term psychological stress. Therefore, this study was planned to investigate depression and anxiety levels of high-risk pregnant women and individuals with normal pregnancy and their relationship with each other, and to provide recommendations to improve midwifery / nursing care quality in case of high-risk pregnancy. The sample of this descriptive study which was carried out in Gynecology and Obstetrics Policlinics of Kars Harakani State Hospital between April and October 2016 included 95 pregnant women in high risk group and 95 pregnant women in control group. Data were collected by using sociodemographic form and Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI). Descriptive statistics (frequency, percentage, mean, standard deviation), chi-square test, t test, Mann Whitney U test and simple linear regression test were used for data analysis. Results were evaluated at 95% confidence interval. In our study, 28.4% of high-risk pregnant women had depression and 32.6% had moderate and severe anxiety. The rate of depression and anxiety in high-risk pregnant women was similar to that of normal pregnant women ($p>0.05$). In high risk pregnant women, it was determined that pre-pregnancy psychiatric treatment patients had higher depression ($p<0.05$). It was determined that the anxiety levels of the pregnant women with depression symptoms were also high ($p<0.05$). In our study, high-risk pregnant women experience anxiety and depression at a similar rate to other pregnant women, and high-risk pregnancies do not affect these rates. According to our study, it can be said that risk factors that occur before or during pregnancy in high-risk pregnant women are not effective in the formation of anxiety and depression. Based on these results, regular evaluation of anxiety and depression levels in high-risk pregnant women and the importance and place of care and counseling practices of all midwives /nurses should be re-questioned based on evidence-based evidence.

1. GİRİŞ

Gebelik ve perinatal dönem, bir kadının yaşamında fertilizasyonla başlayan ve hem kadının vücudunu hem de diğer kısımlarını ilgilendiren birçok değişikliğe neden olan ve bu anlamda hem fiziksel hem psikolojik hem de sosyal adaptasyonu gerektiren stres yaşanmasına neden olabilecek özel olaylardır (Satyapriya et al., 2013; Koss et al., 2016). Yüksek riskli gebelik; anne, fetüs ya da yenidoğanın hayatını ve sağlık durumunu tehlikeye sokan, morbidite ve mortalite risklerini arttıran, fizyolojik, ekonomik ve psikososyal durumlardır (Özkan ve ark., 2004). Yüksek riskli gebelikler, kadının gebelik öncesine ait bir sağlık sorunundan (kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon gibi) kaynaklı gelişebildiği gibi, gebelik sürecinde (preeklampsi, eklampsi, kanama gibi) de ortaya çıkabilmektedir. Yüksek riskli gebeliklerde anne veya fetüse ait sorunların olması nedeniyle yaşanan stres, travma, endişe normal gebeliklere kıyasla daha fazla orandadır (Shin and Kim, 2011) ve uzun vadeli bir psikolojik stres oluşumuna katkıda bulunurlar (Kossakowska, 2016). Yüksek riskli gebeliklerde stresörlerin farkında olunup, uygun danışmanlık ve stresle baş etme yöntemleri kullanılması ile anne, fetüs veya bebeğin sağlık durumunun daha iyi olması sağlanabilir (Ölçer ve Oskay, 2015). Gebe

kadınlar, genetik faktörlere, kişilik özelliklerine, geçmiş tecrübelerine, aile ve sosyal çevre desteğine göre yüksek riskli gebeliğe farklı tepkiler verebilmektedir (Satyapriya et al., 2013; Ölçer ve Oskay, 2015; Serçekuş ve Okumuş, 2004). Uyum sağlamaya çalıştığı bu dönem kendisini hem kadın hem de anne olarak yetersiz ve başarısız hissetmesine, düşük benlik algısına ve de annelik becerisine güvenmemesine sebep olabilir (Ölçer ve Oskay, 2015). Duygularını da öfke, kaygı, korku, saldırganlık, çaresizlik, içe dönüklük gibi benzeri davranışlarla sergileyebilir (Ölçer ve Oskay, 2015). Bu belirtilerin yoğun olması, kadının çocuğun doğumuna eşlik eden biyolojik, psikolojik ve sosyal değişiklikleri düzenleme yetisini, prenatal bakım almayı ve obstetrik süreci olumsuz etkileyebilir. Bu belirtilerin doğum öncesi dönemde uygun şekilde ele alınmayıp, doğum sonrası dönemde de sürmesi, anne-bebek ilişkisini ve bu yolla da bebeğin bilişsel-davranışsal gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir (Özkan et al., 2004; Gümüşdağ ve ark., 2014; Dugalic, 2013). Bu sonuçlar antenatal dönemde psikiyatrik bozukluğun erken dönemde tanı ve tedavisinin önemli olduğunu gösterir (Özkan et al., 2004). Anksiyete ve depresyon, gebeliğin sağlıklı ilerlemesini etkileyebilecek stres yüklü durumlara karşı iki genel yanıttır (Satyapriya et al., 2013). Gebenin anksiyete düzeyinin artması depresif semptomları arttırarak depresyona neden olabileceği gibi depresyon düzeyindeki artma anksiyeteyi arttırabilmektedir (Şahin ve Kılıçarslan, 2010). Farklı toplumlarda gebelik sürecinde depresyon ve anksiyete görülme sıklığını araştıran çalışmalarda depresyon ve depresif belirtilerin görülme sıklığı Macaristan'da %17,9 anksiyete görülme sıklığı 14.6, Finlandiya'da depresyon %30 anksiyete %16, Sırbistan'da depresyon görülme sıklığı %21,7 olarak bulunmuştur. Türkiye'de Beck Depresyon Ölçeği'ne göre yapılan çalışmalar da gebelik sürecinde depresyon ve depresif belirti görülme sıklığını; Erdem ve arkadaşları (2010) %31, Karaçam ve Ançel (2009) %27,9 olarak bulmuşlardır (Erdem ve ark., 2010; Karaçam ve Ançel, 2009). Tunç ve arkadaşları (2012) gebelerin %32'sinin anksiyete, %47'sinin depresyon yaşadığını bulmuşlardır (Tunç ve ark., 2012). Riskli gebeliğe sahip olgularda anksiyete ve depresyon ortalamaları, gebeliğinde risk faktörü saptanmayan olgulara göre yüksek bulunmuştur (Pişirgen, 2011). Ayrıca Paşalak (2016) çalışmasında yüksek riskli gebelerin gebeliğe uyum sağlamada sorun yaşadıklarını saptamıştır (Paşalak, 2016).

Gebelik dönemindeki fizyolojik tepkiler kadar olumsuz psiko-sosyal tepkilerin de tanınarak önlenmesi, anne-bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin azaltılarak ve koruyucu ruh sağlığı hizmetlerinin geliştirilebilmesi yönüyle önemlidir (Marakoğlu ve Şahsivar, 2008). Bütüncül bir yaklaşım açısından gebelik izlemlerinde tıbbi değerlendirme yapılırken, fiziksel

değerlendirme ile birlikte psiko-sosyal değerlendirme yapılması ve risk etmenlerinin de değerlendirilmesi önemli olup normal, az riskli, riskli ve yüksek riskli olan gebeler ruhsal yönden bilgilendirilmelidir. Ebe ve hemşireler doğum öncesi bakım hizmeti sürecinde, risklerle ilgili bilgileri değerlendirerek, tanımlayıp, uygun girişimleri planlayabilmelidir (Taşkın, 2016). Gebeliğin anne ve fetüs sağlığını etkileyen depresyon semptomlarına neden olabileceği ve yüksek riskli gebelikleri olan kadınların bu değişikliklere karşı daha savunmasız olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar göz önüne alındığında, burada bildirilen çalışma ebelerin ve hemşirelerin; yüksek riskli gebelik durumunda, anne adaylarını ve yaşayabileceği sorunları erken tanımlanmasını, gerekli destek ve bakımın zamanında yapılmasını sağlayarak ebelik/hemşirelik bakım kalitesini arttıracaktır.

Bu araştırmada, yüksek riskli gebeler ile normal gebeliği olan bireylerin sosyodemografik özellikleri, depresyon ve anksiyete düzeyleri ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, Kars Harakani Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Poliklinikleri'ne doğum öncesi bakım hizmeti almak için gelen gebeler ile 15 Nisan-15 Ekim 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir

2.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Araştırmanın evrenini, Kars Harakani Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniklerine başvuran gebeler oluşturmuştur. Hastane kayıtlarına göre 2015 yılında, Harakani Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran yüksek riskli gebe sayısı 338'dir. Araştırmanın yüksek riskli gebe grubunu polikliniğe başvuran, araştırmaya katılmayı kabul eden ve yüksek riskli gebelik tanısı alan 95 gebe, sağlıklı gebe grubunu ise yüksek riskli gebelik tanısı olmayan 95 gebe oluşturmuştur. Gebeler araştırmacının veri toplama tarihlerinde polikliniğe başvuran gebeler arasından gelişigüzel yöntem ile seçilmiştir.

Gebelik izlemi sırasında saptanan yüksek risk faktörleri olarak alınan durumlar; hipertansif hastalıklar, şiddetli hiperemesis gravidarum, kilo alımında problemler, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), polihidramnios veya oligohidramnios, prezentasyon anomalileri, diabetes mellitus, preterm veya postterm eylem, çoğul gebelik, akut cerrahi problemler, Rh izoimmünizasyonu, antenatal kanama olarak belirlenmiştir.

2.3. Veri Toplama Araçları

Veri toplama araçları olarak anket formu, depresif belirtileri araştırmak için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve anksiyete belirtilerini araştırmak için de Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) kullanılmıştır.

Anket formunda gebelerin yaşları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, eşlerinin eğitim düzeyleri ve çalışma durumları, önceki gebelikleri ve doğum öyküleri, gebelik izlemi sırasında saptanan risk faktörleri, bu risk başlamadan önce önemli bir stres, psikiyatrik hastalık ve tedavi öyküsü, bebeğin istenme durumu gibi sorular yer almaktadır. Toplamda 24 sorudan oluşmaktadır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), ilk kez 1961'de Aeron T. Beck tarafından geliştirilmiş olup 1971'de tekrar gözden geçirilmiştir. 1988'de Hisli tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, geçerliliği yapılmış ve 1989'da geçerlilik güvenilirliği gösterilmiştir. BDÖ, 21 maddelik bir kendi kendini değerlendirme ölçeği olup, depresif semptomları ve karakteristik yaklaşımları ölçmektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hastalar ölçeğin üzerine işaretleyerek yanıt verirler. Her madde 0-3 arasında giderek artan puanlar alır ve bunların toplanması ile toplam puan elde edilir. Toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Hisli, 1988; Hisli, 1989).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), 1988'de Aeron T. Beck tarafından geliştirilmiş olup 21 maddelik bir kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. Türkçe'ye Ulusoy ve arkadaşları tarafından 1998'de çevrilmiştir. BAE'deki maddelerde anksiyetenin subjektif, somatik ve panikle ilgili belirtileri tarif edilmektedir. Her madde 0'dan 3'e kadar puanlanan 4 seçenek içermektedir. 21 maddenin toplamında da 0-63 puan elde edilir ve toplam skorun artması anksiyete semptomlarının da arttığını gösterir (Ulusoy ve ark., 1998).

2.4. Veri Toplama Yöntemi

Veriler, araştırmacı tarafından katılımcılara araştırmacının amacı açıklanıp bilgi verilerek sözel onamları alındıktan sonra veri toplama araçları verilerek veri toplama formlarını doldurması ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak 20 dakikada toplanmıştır.

2.5. Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın uygulanabilmesi ve verilerin toplanabilmesi için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30/03/2016 tarih ve 04 numaralı oturumda etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmanın Kars Harakani Devlet Hastanesi Kadın Doğum Poliklinikleri'nde yapılabilmesi için Kars Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği'nden 14/04/2016 tarihinde

yazılı izin alınmıştır. Ayrıca bu çalışmada kullanılacak olan ölçekler için de elektronik posta yoluyla onay alınmıştır. Araştırmaya dâhil edilen gebeler araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş, bireysel bilgilerinin korunacağı ve istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri sözel belirtilerek gönüllü olanlar araştırmaya dahil edilmiştir. Böylece 'Gizlilik ve Gizliliğin Korunması', 'Aydınlatılmış Onam' ve 'Özerkliğe Saygı' ilkelerini içeren etik ilkeler yerine getirilmiştir.

2.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada kullanılan veriler sadece araştırmaya katılan gebeleri temsil etmektedir. Bu nedenle, araştırma sadece bir hastanede yapılmış olmasından dolayı yalnızca o gruba genellenebilir.

2.7. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizinde, SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Verilerin ilk olarak tanımlayıcı istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) hesaplanmış, ardından kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler için ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test için Kolmogorov-Smirnov Testi'nden faydalanılarak normal dağılım gösteren sürekli değişkenleri analizde Independent Sample t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenleri analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırmada yaş gruplarına bakıldığında; yüksek riskli gebelik tanısı olan olguların %48,4'ünün 25-34 yaş aralığında, %31,6'sının ilkokul mezunu, %80'inin çalışmadığı ve %20'sinin eşile akraba olduğu belirlenmiştir. Yüksek riskli gebelerin %30,5'inin eşinin ilkokul mezunu ve %88,4'ünün eşinin çalıştığı belirlenmiştir. Yüksek riskli gebelerin %47,4'ünün gelirlerinin giderinden az, %35,8'inin köyde yaşadığı, %51,6'sının eşi ve çocuğu ile yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Yüksek riskli gebelik tanısı alan ve almayan gebelerin demografik özelliklere göre dağılımı (n=190)

Demografik Özellikler		Yüksek Riskli Gebe		Sağlıklı Gebe		Test anlamlılık değeri p
		n	%	n	%	
Yaş	18 ve altı	8	8.4	7	7.4	0.987
	19-24	30	31.6	31	32.6	
	25-34	46	48.4	45	47.4	
	35 ve üzeri	11	11.6	12	12.6	
Eğitim düzeyi	Okuryazar değil/okuryazar	10	10.5	13	13.7	0.044
	İlkokul	30	31.6	19	20.0	
	Ortaokul	25	26.3	42	44.2	
	Lise	10	10.5	10	10.5	
	Üniversite	20	21.1	11	11.6	
Çalışma durumu	Çalışmayan	76	80.0	81	85.3	0.444
	Çalışan	19	20.0	14	14.7	
Meslek	Ev hanımı	76	80.0	83	87.3	0.418
	İşçi	2	2.1	1	1.1	
	Memur	13	13.7	10	10.5	
	Serbest	4	4.2	1	1.1	
Eş eğitim düzeyi	Okuryazar değil/okuryazar	3	3.2	4	4.2	0.706
	İlkokul	29	30.5	30	31.6	
	Ortaokul	27	28.4	32	33.7	
	Lise	17	17.9	17	17.9	
	Üniversite	19	20.0	12	12.6	
Eş çalışma	Çalışmayan	11	11.6	9	9.5	0.636
	Çalışan	84	88.4	86	90.5	
Eş meslek	İşçi	34	38.6	38	44.2	0.756
	Memur	12	13.6	11	12.8	
	Serbest	42	47.7	37	43.0	
Evlenme yaşı	18 ve altı	34	35.8	45	47.4	0.103
	19-25	46	48.4	43	45.3	
	26 ve üzeri	15	15.8	7	7.3	
Kaçınıcı evlilik	1	95	100	94	98.9	0.316
	2	--	--	1	1.1	
Akrabalık	Evet	19	20.0	27	28.4	0.175
	Hayır	76	80.0	68	71.6	
Yaşadığı yer	Köy	34	35.8	50	52.6	0.060
	Kasaba	16	16.8	10	10.5	
	İlçe	15	15.8	7	7.4	
	İl	30	31.6	28	29.5	
Ailenin gelir durumu	500-1000 TL	45	47.4	59	62.1	0.115
	1000-2000 TL	23	24.2	15	15.8	
	2000 TL ve üzeri	27	28.4	21	22.1	
Birlikte yaşadıkları kişiler	eş+çocuk	49	51.6	45	47.4	0.488
	eş+eşinin ailesi	45	47.4	50	52.6	
	eş+kendi ailesi	1	1.1	--	--	

Kontrol grubundaki gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin %47,4'ünün 25-34 yaş aralığında, %44,2'sinin ortaokul mezunu, %87,4'ünün çalışmadığı ve %28,4'ünün eşiyle akraba olduğu belirlenmiştir. Gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin %33,7'sinin eşinin ortaokul mezunu ve %90,5'inin eşinin çalıştığı belirlenmiştir. Gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin %62,1'inin gelirlerinin giderinden az, %52,6'sının köyde yaşadığı, %52,6'sının eşi ve eşinin ailesi ile yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2. Yüksek riskli ve sağlıklı gebelik gruplarının obstetrik öykülerine göre dağılımı

Obstetrik Öykü		Yüksek Riskli Gebe		Sağlıklı Gebe		Test Anlamlılık Değeri p
		n	%	n	%	
Gravida	1	34	35.8	21	22.1	0.124
	2	21	22.1	24	25.3	
	3	21	22.1	20	21.1	
	4 ve üstü	19	20.0	30	31.6	
Parite	0	43	45.3	28	29.5	0.046
	1	18	18.9	25	26.3	
	2	22	23.2	19	20.0	
	3 ve üstü	12	12.6	23	24.2	
Yaşayan	0	44	46.3	28	29.5	0.050
	1	19	20.0	26	27.4	
	2	21	22.1	20	21.0	
	3 ve üstü	11	11.6	21	22.1	
Abortus	0	64	67.4	65	68.4	0.985
	1	23	24.2	22	23.2	
	2 ve üstü	8	8.4	8	8.4	
Gebelik haftası	0-12 hafta	17	17.9	12	12.7	0.021
	13-27 hafta	27	28.4	14	14.7	
	28 hafta ve üstü	51	53.7	69	72.6	
Planlı gebelik durumu	Evet	76	80.0	62	65.3	0.023
	Hayır	19	20.0	33	34.7	
Gebelik öncesi psikiyatrik tedavi	Evet	2	2.1	5	5.3	0,248
	Hayır	93	97.9	90	94.7	

Katılımcıların obstetrik öykülerine göre dağılımları incelendiğinde; yüksek riskli gebelik tanısı olan olguların %35,8'inin ilk gebeliği, %32,6'sının bir ve üzerinde düşük yaptığı, %80'inin istenilen gebelik yaşadığı belirlenmiştir. Yüksek riskli gebeliklerde planlı gebelik oranı kontrol grubundaki gebeliğinde risk olmayan gruptan yüksek bulunmuştur ($p=0,0230<0.05$). Yüksek riskli gebelerin %97,9'unun gebelikten önce psikiyatrik tedavi almadığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Kontrol grubundaki gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin %22,1'inin ilk gebeliği, %31,6'sının bir ve üzerinde düşük yaptığı, %65,3'ünün planlı gebelik yaşadığı belirlenmiştir.

Gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin %94,7'sinin gebelikten önce psikiyatrik tedavi almadığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 3. Yüksek riskli grup tanı dağılımı (n:95)

	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
Hipertansiyon	17	17.9	78	82.1
Şiddetli hiperemezis	12	12.6	83	87.4
Kilo Alımında Problemler	10	10.5	85	89.5
İntrauterin Gelişme Geriliği	4	4.2	91	95.8
Polihidramnios/ Oligohidraamnios	5	5.3	90	94.7
Prezentasyon Anomalileri	5	5.3	90	94.7
Diabetes Mellitus	14	14.7	81	85.3
Preterm/Postterm	18	18.9	77	81.1
Çoğul Gebelik	8	8.4	87	91.6
Akut Cerrahi Problemler	4	4.2	91	95.8
Rh İzoimmunizasyonu	14	14.7	81	85.3
Antenatal Kanama	24	25.3	71	74.7
Risk faktörlerinin tespit edildiği hafta				
0-12 hafta	32	33.7		
13-27 hafta	35	36.8		
28 hafta ve üstü	28	29.5		

*Birden fazla riskli olan birey sayısı olduğu için n katlanmıştır

Yüksek riskli gebeliğe sahip olgularda hipertansiyon (%17,9), şiddetli hiperemezis (%12,6), kilo alımında problemler (%10,5), intrauterin gelişme geriliği (%4,2), polihidramnios veya oligohidraamnios (%5,3), prezentasyon anomalileri (%5,3), diabetes mellitus (%14,7), preterm veya postterm eylem (%18,9), çoğul gebelik (%8,4), akut cerrahi problemler (%4,2), Rh izoimmunizasyonu (%14,7), antenatal kanama (%25,3) oranında görüldüğü bulunmuştur. (Tablo 3). Tabloda gösterilmemekle birlikte yüksek riskli gebelerin %36,8'inde iki ve daha fazla sayıda risk faktörü tespit edilmiştir. Risk faktörlerinin tespit edildiği gebelik haftasına bakıldığında; yüksek riskli gebelerin %36,8'inin gebelikte risk faktörlerinin ikinci trimesterde tespit edildiği belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4. Gruplara göre Beck depresyon ve Beck anksiyete puanlarının değerlendirilmesi

	Yüksek Riskli (n:95)	Risk Faktörü Olmayan (n:95)	t	p
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Beck Depresyon	12.14±10.04	10.38±7.1	0.57	0.567
Beck Anksiyete	13.23±10.85	14.23±13.16	-1.40	0.166

Yüksek riskli gebeliği olan olgular ile gebeliğinde risk faktörü olmayan olguların Beck anksiyete ve depresyon puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Yüksek riskli gebeliklerde gebelik öncesi psikiyatrik tedavi alma durumuna göre Beck depresyon ve Beck anksiyete puanlarının değerlendirilmesi (n:95)

Puanlar	Psikiyatrik Tedavi	n	Ort±Ss	t	p
Beck Depresyon	Evet	2	25.50±0.70	11.95	0.000*
	Hayır	93	11.85±9.95		
Beck Anksiyete	Evet	2	11.00±7.07	-0.444	0.728
	Hayır	93	13.28±10.94		

Yüksek riskli gebeliğe sahip olan gebelerin gebelik öncesi tedavi durumları ile depresyon puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p=0.000<0,01$). Yüksek riskli gebeliği olan gebelerin gebelik öncesi tedavi durumları ve anksiyete puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.728>0,05$) (Tablo 5). Tabloda gösterilmemekle birlikte sağlıklı gebeliğe sahip olan gebelerin gebelik öncesi psikiyatrik tedavi alma durumları ve depresyon puanları ($p= 0,325$) ve anksiyete puanları ($p= 0,922$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İstenmeyen gebeliklerde, yüksek riskli ve gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelik olgularının depresyon ve anksiyete puanları ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Beck depresyon ve Beck anksiyete puan ortalamaları arasındaki ilişki (n:190)

Puan ortalaması	p	r
Beck Depresyon	0.000	0.624
Beck Anksiyete	0.000	0.624

Gebelerin Beck depresyon ve Beck anksiyete puanları arasında pozitif yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin anlamlı olduğu bulunmuştur. Beck depresyon puanı arttıkça ya da azaldıkça Beck anksiyete puanı da artmakta veya azalmaktadır ($r:0,624$ $p:0,000$) (Tablo 6).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmaya dahil olan 190 gebenin 95'i yüksek riskli gebelik tanısı alan grubu 95 gebe ise normal gebeliği olan kontrol grubunu oluşturdu. Araştırmamızda yüksek riskli gebelik tanısı olan olguların 46'sı (%48,4) 25-34, gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin 45'i (%47,4) 25-34 grubundadır (Tablo 1). TNSA (2018) verilerinde Türkiye'de kadınların en yüksek doğurganlıkları yirmili yaşlarında olmaktadır ve yaşa özel en yüksek doğurganlık hızı 25-29 yaş grubunda bulunmaktadır. Kölgeliler ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada, gebelerin %54,8'i 26-35 yaş grubundadır. Bektaş'ın (2008) çalışmasında 25-34 yaş grubu gebeler %54,5'i oluşturmaktadır. Pişirgen'in (2011) çalışmasında gebelerin 89'u (%59,3) 25-34 yaş grubundadır. Çoğu çalışma bulgusu bizim çalışmamızdaki bulguyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda yüksek riskli gebeler ile gebeliğinde risk faktörü olmayan gebelerin yaş ortalamaları kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0,987$, $p>0,05$). Şahsivar'ın (2007) çalışmasında da benzer şekilde yüksek riskli gebe ve kontrol grubu yaş ortalamaları açısından değerlendirilmiş ancak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,302$).

Gebelerin eğitim durumları incelendiğinde (Tablo 1), yüksek riskli gebeliği olan olguların 10'u (%10,5) okuryazar değil/okuryazar, 30'u (%31,6) ilkokul, 25'i (%26,3) ortaokul, 10'u (%10,5) lise, 20'si (%21,1) üniversite mezunudur. Yüksek riskli gebeliği olmayan kontrol grubundaki gebelerin 13'ü (%13,7) okuryazar değil/okuryazar, 19'u (%20,0) ilkokul, 42'si

(%44,2) ortaokul, 10'u (%10,5) lise, 11'i (%11,6) üniversite mezunudur. Yüksek riskli gebeliği olanlara göre riskli gebeliği olmayanlarda ortaokul mezunu eğitim oranı yüksek bulunmuştur ($p:0,044$). Pişirgen'in (2011) çalışmasında ise riskli gebelik tanısı almış gebelerin %46,7'si ilköğretim mezunu, %24'ü lise mezunu ve %29,3'ü üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada riskli gebeliği olmayan olguların %29,3'ü ilköğretim, %40,0'ı lise, %30,7'si üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Pesavento ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında, risksiz gebelerin %6'sı, risklilerin %24'ü ilköğretim, risksiz gebelerin %58'i, risklilerin %58'i lise, risksiz gebelerin %36'sı, risklilerin %18'i üniversite-yüksekokul düzeyinde eğitim almış oldukları görülmüştür.

Yüksek riskli gebelerin 19'u (%20,0) bir işte çalışmaktadır. Yüksek riskli gebeliği olmayan gebelerin 12'si (%12,6) bir işte çalışmaktadır. Yüksek riskli gebeliği olan olguların 76'sı (%80,0) ev hanımı, sağlıklı gebelerin 83'ü (%87,4) ev hanımı olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Pişirgen'in (2011) yaptığı çalışmada %58,6'sının ev hanımı olduğu bulunmuştur.

Gebelerin gebelikteki risk durumlarını eşlerinin eğitim düzeylerine göre incelediğimizde yüksek riskli ve sağlıklı gebelik grubundaki gebe eşlerinin öğrenim durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p:0,706$) (Tablo 1). Kılıç ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada, gebelerin gebelikteki risk durumları eşlerinin eğitim düzeylerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,49$). Pişirgen'in (2011) çalışmasında da benzer sonuç bulunmuş ve gebe eşlerinin eğitim düzeyleri açısından bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,254$). Çalışmaya dahil olan gebeler eş mesleği açısından değerlendirildiğinde iki grup gebe eşleri meslek açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0,756$) (Tablo 1). Şahsivar'ın (2007) yaptığı çalışmada eşleri memur olan gebelerde riskli gebelik görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir ($p=0,038$). Pişirgen'in (2011), Kılıç ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,112$).

Çalışmamıza katılan gebelerin evlenme yaşlarına göre risk durumlarına bakıldığında; 18 yaş ve altı gebelerin 34'ü (%35,8) risk taşıırken, 45'inde (%47,4) risk faktörü bulunmamıştır. 19-25 yaş aralığındaki gebelerin 46'sı (%48,4) risk taşıırken, 43'ünde (%45,3) risk tespit edilmemiştir. 26 yaş ve üstü gebelerin 18'i (%15,8) riskli gebelik iken 7'sinin (%7,4) risk taşımadığı belirlenmiştir. Sağlıklı ve yüksek riskli iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p:0,103$) (Tablo 1). Şahsivar'ın (2007) ve Pişirgen'in (2011) çalışmasında

da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Evlenme yaşının gebeliğin risk durumu üzerine etkisi olmadığı düşünülmüştür.

Araştırmaya katılan yüksek riskli gebelerin %20'sinin, kontrol grubu gebelerin %28,4'ünün eşleriyle akrabalıkları olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Tekbaş ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışmalarında katılımcıların %14,9'u anne-babasının akraba olduğunu belirtmiştir. Pişirgen'in (2011) çalışmasında her iki grubunda akrabalık oranı %12 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmediği belirtilmiştir. Köksal'ın (2016) çalışmasında kontrol grubu gebelerin %5,1'i, yüksek riskli gebelerin ise %11'i akraba olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Gebeler ailelerinin gelir durumları açısından karşılaştırıldığında yüksek riskli gebe grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,115$) (Tablo 1). Pişirgen'in (2011) çalışmasında yüksek riskli gebelik tanısı alan olguların gelir düzeyi, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p=0,027$). Köksal'ın (2016) çalışmasında gebelerin gebelikteki risk durumları toplam aylık gelir düzeylerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Kılıç ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde gebelerin gebelikteki risk durumları toplam aylık gelir düzeylerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,28$).

Gebeler birlikte yaşadıkları kişiler açısından gruplandırıldıktan sonra karşılaştırılmış ve benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,488$) (Tablo 1). Pişirgen'in (2011) ($p=0,843$) ve Şahsivar'ın (2007) ($p=0,474$) çalışmalarında gebelerin birlikte yaşadıkları kişiler açısından yapılan karşılaştırmada çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Araştırmada gebelerin obstetrik özellikleri değerlendirildiğinde; gebelerin %57,9'unun ilk gebeliğidir. Yüksek riskli gebelerin %35,8'i ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerin %22,1'inin ilk gebeliğidir (Tablo 2). Kılıçarslan'ın (2008) yaptığı çalışmada katılımcıların %56,5'inin ilk gebeliğidir. Yüksek riskli ve kontrol grubu gebelerin toplam gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı, düşük sayısı ortalamaları bakımından grupların benzer olduğu saptanmıştır. Fakat canlı doğum sayısı özelliklerinde hiç canlı doğumu olmayan yüksek riskli gebeliklerde, kontrol grubundaki gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,046$) (Tablo 2). Pişirgen'in (2011) çalışmasında parite 3 ve üstü olma oranı, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Şahsivar'ın (2007) çalışmasında ise parite ile riskli gebelik

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Gebelik haftası kontrol grubundaki gebelerde yüksek riskli gebeliklere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yüksek riskli gebeliklerde, kontrol grubundaki gebelere göre istenilen gebelik ortalaması anlamlı olarak yüksek iken, kontrol grubundaki gebeliklerde istenmeyen gebelik oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Gebeliğin istenme durumu BDÖ ve BAÖ ortalama puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Pişirgen'in (2011) çalışmasında gebeliğin istenip istenmediği incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Şahsivar'ın (2007) yaptığı çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Araştırmada yüksek riskli gebeliği olanlarda hipertansiyon (%17,9), şiddetli hiperemesis (%12,6), kilo alımında problemler (%10,5), intrauterin gelişme geriliği (%4,2), polihidramnios veya oligohidramnios (%5,3), prezentasyon anomalileri (%5,3), diabetes mellitus (%14,7), preterm veya postterm eylem (%18,9), çoğul gebelik (%8,4), akut cerrahi problemler (%4,2), Rh izoimmunizasyonu (%14,7), antenatal kanama (%25,3) görüldüğü bulunmuştur (Tablo 3). Pesavento ve arkadaşlarının (2005) İtalya'da riskli gebeliği olan 50 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, riskli gebelik tanıları incelendiğinde; %32'sinde preterm eylem, %12'sinde hipertansif hastalıklar, %10'unda plasentanın erken ayrılması, %8'inde erken membran rüptürü, %8'inde düşük tehdidi, %6'sında oligohidroamnioz, %4'ünde plasenta previa, %4'ünde intrauterin gelişme geriliği, %2'sinde şiddetli hiperemesis gravidarum, %2'sinde gestasyonel diyabetes mellitus bulunmuştur. Kossakowska'nın (2016) Polonya'da sağlıklı ve riskli gebelik grupları arasında yaptığı ve 112 riskli gebenin alındığı bir çalışmada %20,5'inde preterm eylem, %40,2'sinde düşük tehdidi, %15,2'sinde gestasyonel hipertansiyon, %24,1'inde gebeliğinde toksoplazma-hipertroidi-diyabet tanıları belirtilmiştir. Köksal'ın (2016) çalışmasında %18,9'u preterm eylem, %17,3'ü gebeliğin indüklediği hipertansiyon, %15'i intrauterin gelişme geriliği, %12,6'sı amniyon mayi bozuklukları, %11,8'i çoğul gebelik, %11'i makrozomi, %3,9'u plasenta previa, %3,1'i gestasyonel diyabet, %1,6'sı malrotasyon, %1,6'sı fetal anomali, %1,6'sı karaciğer fonksiyon bozukluğu, %0,8'inde derin ven trombozu ve %0,8'inde trombositopeni saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ve yapılan diğer araştırmalarda olduğu gibi, bu gebeler risk durumlarına göre seçilerek bu araştırmalara alındıkları için, gebelikte görülen risk etkenlerinin toplumdaki dağılımı sıklıklarını göstermemektedir. Literatürde daha önce komplikasyonlu gebelik geçiren gebelerin sonraki gebeliklerinde de

komplikeasyon yaşama olasılıklarının, riski olmayan gebelere göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (Taşkın, 2016).

Yüksek riskli grubundaki gebelerin %36,8'inin risk faktörü ikinci trimesterde tespit edildi (Tablo 3). Bu gebelerin %12,6'sında risk faktörü başlamadan önce stresli bir durum mevcut idi. Çalışmamızdaki riskli gebelerin %80'i eş desteği almaktaydılar. Arslan ve Korkmaz'ın (2005) yüksek riskli gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada ise gebelerin %80,76'sının eşlerinden destek aldıkları saptanmıştır. Pişirgen'in (2011) çalışmasında riskli grubundaki gebelerin %36'sının risk faktörü üçüncü trimesterde tespit edildiği saptanmıştır. Bu gebelerin %21,3'ünde risk faktörü başlamadan önce stresli bir durum olduğu ve riskli gebelerin %84'ünün eş desteği aldıkları saptanmıştır.

Gebelerin psikiyatrik tedavi durumlarına göre BDÖ ve BAÖ'nden aldıkları puan ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yüksek riskli gebelerden gebelik öncesi psikiyatrik tedavi alan kişi sayısı 2'dir ve BDÖ ortalama puanları (25.50 ±0.70) arasındaki fark anlamlı bulundu (p:0,000) (Tablo 5). Arslan'ın (2010) çalışmasında daha önce psikiyatrik tedavi alma öyküsü anksiyete için bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan gebelerin %46,3'ünde BDÖ düzeyleri 17 ve üzeri, %66,2'sinde BAÖ düzeyleri 16 ve üzeri olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda gebelikte depresyon ve depresif semptom görülme sıklığının %5-51 arasında değiştiği bulunmuştur. Türkiye'de bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte, BDÖ puanı göre (kesme puanı 17 ve üzeri) yapılan çalışmalar da gebelikte depresif belirti görülme sıklığını; Karaçam ve Ançel (2009) %27,3, Sevindik (2005) %36,3 olarak bulmuşlardır. Farklı ölçeklerle yapılan çalışmalarda; Nicholson ve arkadaşları (2006) depresif belirtilerin prevalansını %15, Bödecs ve ark. (2009) gebelik depresyonu sıklığını %17,9, Kurki ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada %30 olarak bulmuşlardır. Yılmaz'ın çalışmasında (2013) gebelerde depresyon sıklığı %25,5 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli gebelerin ise %28,4'ünde BDÖ düzeyleri 17 ve üzeri bulundu. Yüksek riskli gebelerin %32,6'sında BAÖ düzeyleri 16 ve üzeri bulundu. Çalışmamıza katılan gebelerin ortalama BDÖ ve BAÖ düzeyleri, kontrol grubu ve yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yüksek riskli gebelerin anksiyete toplam puan ortalaması 13.23±10.85, depresyon toplam puan ortalaması 12.14±10.04 iken, kontrol grubu için anksiyete toplam puan ortalaması 14.23±13.16, depresyon toplam puan ortalaması 10.38±7,1 olarak saptanmıştır (Tablo 4). Gebelerin BDÖ ve BAÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Tablo 6). Pişirgen'in (2011) yaptığı çalışmada BDÖ ortalaması, riskli

gebelerde risksiz gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Şahsivar'ın (2007) çalışmasında ortalama depresyon düzeyleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Pesavento ve arkadaşlarının (2005) çalışmalarında gebelerin %12,0'ında (tamamı riskli grupta), riskli gebelerin ise %24,0'ında BDÖ düzeyleri 17 ve üzeri olarak bulunmuştur. Kurki ve arkadaşları (2000), depresyonun preeklampsi riskini 2,5 kat arttırdığı, depresyon ve anksiyetenin ise bu riski 3,1 kat arttığını bulmuşlardır. Literatürdeki çalışma sonuçları gebelerde depresyonun arttığını ve özellikle riskli gebeliği olanlarda artışın daha belirgin olduğunu göstermektedir. Gümüldaş ve arkadaşları (2014) yaptıkları çalışmada riskli olan ve riski olmayan gebelerin psikososyal sağlıklarını karşılaştırarak riskli olan gebelerde stres, kaygı ve bunlara bağlı depresyon gelişme durumunun risksiz gebelere oranla daha yüksek olduğunu bulmuştur

Sonuç olarak; bu araştırmada yüksek riskli gebelerin %28,4'ünde depresyon, %32,6'sında orta ve şiddetli düzeyde anksiyete tespit edildi. Yüksek riskli gebelerde depresyon ve anksiyete görülme oranı, normal gebelerle benzer bulundu ($p > 0,05$). Yüksek riskli gebelerde gebelik öncesi psikiyatrik tedavi alanların depresyon ortalamalarının yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Depresyon belirtilerinin gözleendiği gebelerin anksiyete ortalamalarının da yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Çalışmamızda yüksek riskli gebeler diğer gebelere benzer oranda anksiyete ve depresyon yaşamakta ve gebeliğin yüksek riskli olması bu oranları etkilememektedir. Çalışmamıza göre yüksek riskli gebelerin yaşadığı gebelik öncesi veya gebelik sırasında oluşan risk faktörlerinin anksiyete ve depresyon oluşmasında etkili olmadığı söylenebilir.

Araştırmadan elde edilen verilere dayalı olarak; Ebelerin/hemşirelerin doğum öncesi gebe izlemlerinde tüm gebelere risk değerlendirmesi yapmanın yanında anksiyete ve depresyon değerlendirmesi yapmalıdır. Ebeler/hemşireler gebelikte kaygı ve stresin sıklıkla endişe ve depresyonla birleştiğini ve tablonun daha olumsuz bir hal aldığı bilmeli, gebelere bu bilinçle yaklaşmalı ve gerekirse yüksek riskli gebelerin daha fazla desteklenmesi için aile üyeleri ile iş birliği yapmalıdır. Yüksek riskli gebelerde anksiyete ve depresyon düzeylerinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, görev alan tüm ebe/hemşirelerin bakım ve danışmanlık uygulamalarının yeri ve önemi kanıta dayalı olarak yeniden sorgulanmalıdır. Araştırmada yüksek riskli ve kontrol grubu gebelerin anksiyete ve depresyon ölçeklerinden aldığı puanların benzer olduğu dikkate alındığında Türkiye'nin farklı bölgelerinde daha büyük ve farklı gebe gruplarıyla çalışmanın tekrarlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Arslan B. (2010). Gebelerde Anksiyete ve Depresyonla İlişkili Sosyodemografik Özellikler. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta.
- Arslan H., Korkmaz N. (2005). Kısmi Yatak İstirahati İle Hastanede Yatan Yüksek Riskli Gebelerin Yaşadığı Fiziksel ve Psikolojik Sorunlar. *Perinatoloji Dergisi*, 13(2), 1-11.
- Bektaş E. (2008). Hastanemiz Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Normal Doğum ve Tercihi ve Nedenleri İle İlgili Anket Çalışması. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Bödecs T., Horvath B., Kovacs L., Diffellne Nemeth M., Sandor J. (2009). Prevalence of Depression and Anxiety in Early Pregnancy on a Population Based Hungarian Sample. *Orvosi Hetilap*, 150(41),1888-1893.
- Dugalic M. G. (2013). Frequency of Perinatal Depression İn Serbia and Associated Risk Factors. *Journal of Women's Health Care*, 2(2), 122.
- Erdem Ö., Bucaktepe G. E., Özen Ş., Kara İ.H. (2010). Prepartum ve Postpartum Dönemde Annelerin Depresyon ve Kaygı Düzeylerinin İncelenmesi. *Düzce Tıp Dergisi*, 12(3), 24-31.
- Gümüüşdaş M., Apay S. E., Özorhan E. Y. (2014). Riskli Olan ve Olmayan Gebelerin Psiko-Sosyal Sağlıklarının Karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi*, 1(2), 32-42.
- Hisli N. (1988). Beck Depresyon Envanteri'nin Geçerliliği Üzerine Bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 6(22), 118-126.
- Hisli N. (1989). Beck Depresyon Envanteri'nin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliliği, Güvenirliği. *Psikoloji Dergisi*, 7(23), 8-13.
- Karaçam Z., Ançel G. (2009). Depression, Anxiety and İnfluencing Factors in Pregnancy: A Study in A Turkish Population. *Midwifery*, 25(4), 344-356.
- Kılıç S., Uçar M., Temir P., Erten Ü., Şahin E., Karaca B., Yüksel S., Özkır F. (2007). Hamile Kadınlarda Doğum Öncesi Bakım Alma Sıklığı ve Bunu Etkileyen Faktörler. *Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 6(2), 91-97.
- Kılıçarslan S. (2008). Edirne Şehir Merkezindeki Son Trimester Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri, Yaşam Kaliteleri, Kaygı Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Edirne.
- Koss J., Bidzan M., Smutek J. And Bidzan L. (2016). Influence of Perinatal Depression on Labor-Associated Fear and Emotional Attachment to The Child İn High-Risk Pregnancies and The First Days After Delivery. *Medical Science Monitor*, 22, 1028–1037.
- Kossakowska K. (2016). Incidence and Determinants of Postpartum Depression Among Healthy Pregnant Women and High-Risk Pregnant Women. *Advances in Psychiatry and Neurology*, 25, 1-21.
- Köksal H. K. (2016). Sosyodemografik Verilerin Yüksek Riskli Gebelikler Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas.
- Kölgelir S., Demir Arslan H., Kayaş B., Güler G. (2009). Gebelerde Toxoplazma Gondi Seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(3), 170-172.
- Kurki T., Hiilesmaa V., Raitasalo R., Mattila H., Ylikorkala O. (2000). Depression and Anxiety in Early Pregnancy and Risk For Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 95(4), 487-490.

- Marakoğlu K., Şahsivar M. Ş. (2008). Gebelikte Depresyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 28, 525-532.
- Nicholson W. K., Setse R., Hill-Briggs F., Cooper L. A., Strobino D., Powe N. R. (2006). Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life in Early Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 107(4), 798-806.
- Ölçer Z., Oskay U. (2015). Yüksek Riskli Gebelerin Yaşadığı Stresörler ve Stresle Baş Etme Yöntemleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 12(2), 85-92.
- Özkan M., Kaçmaz N., Anuk D., İbrahimoğlu L. (2004). Yüksek Riskli Gebeliklerde Psikiyatrik Morbidite. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 67(4), 210-217.
- Paşalak Ş. İ. (2016). Yüksek Riskli Gebelik Nedeniyle Hastanede Yatak İstirahatinde Olan Gebelerin Gebeliğe Uyum Düzeyleri ve Etkileyen Bazı Faktörlerin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, İstanbul.
- Pesavento F., Marconcini E., Drago D. (2005). Quality Of Life and Depression in Normal and in High-Risk Pregnancy. Analysis of A Sample Of 100 Women. *Minerva Ginecologica*, 57(4), 451-60.
- Pişirgen T. N. (2011). Riskli Gebeliklerde Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Satyapriya M., Nagarathna R., Padmalatha V., Nagendra H.R. (2013). Effect of Integrated Yoga on Anxiety, Depression and Well Being in Normal Pregnancy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 19(4), 230-236.
- Serçekuş P., Okumuş H. (2004). Yüksek Riskli Gebelerde Uzun Süre Hastanede Yatmanın Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 3(7), 107-111.
- Sevindik F. (2005). Elazığ İlinde Gebelikte Depresyon Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Shin H. S., Kim J. H. (2011). Music therapy on anxiety, stress and maternal-fetal attachment in pregnant women during transvaginal ultrasound. Asian attachment in pregnant women during transvaginal ultrasound. *Asian Nursing Research*, 5(1), 19-27.
- Şahin E. M., Kılıçarslan S. (2010). Son Trimester Gebelerin Depresyon ve Kaygı Düzeyleri ile Bunları Etkileyen Etmenler. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(1), 51-58.
- Şahsivar Ş. M. (2007). Riskli Gebeliklerde Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya.
- Taşkın L. (2016). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Ankara. Koç Yayınları.
- Tekbaş F. Ö., Oğur R., Uçar M. (2005). Genç Erişkin Erkekler Arasında Akraba Evliliği Sıklığının ve Nedenlerinin Araştırılması. *Türk Silahlı Kuvvetleri Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 4(3), 120-128.
- TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA_2018_ana_Rapor.pdf, (25.12.2019).
- Tunç S., Yenicesu O., Çakar E., Özcan H., Pekçetin S., Danışman N. (2012). Antenatal Dönemde Anksiyete ve Depresyonun Görülme Sıklığı ve İlişkili Faktörler *The Journal Of Gynecology-Obstetrics and Neonatology*, 9(35), 1431-1435.

Ulusoy M., Şahin H.N., Erkmen Hüsnü., (1998). Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 12(2), 163-172.

Yılmaz A. E. (2013). Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara’da Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniği’ne Başvuran Gebelerde “Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği” İle Depresyon Sıklığı ve İlişkili Etmenler. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara



Acırga/Bayır Turpu (*Armoracia rusticana*/Horseradish) Bitki Kökünün Bazı Gram Negatif ve Gram Pozitif Bakterilere Karşı Etkinliğinin İncelenmesi

Hicran ALKAN¹, Perihan AKBAŞ², Seda DURHAN³, Olcay ÖZTÜRKLER⁴

Makalenin Alanı: Biyoloji

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 25.05.2021	Son zamanlarda hastalıkların tedavisinde bitkilerin yaygın olarak kullanımının artması ve tıp alanında da alternatif tıp çalışmalarının yaygınlaşması dikkat çekmektedir. Ülkemizde de özellikle endemik bitki niteliğinde olup, geleneksel tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısı oldukça fazladır. Bu sebeple, endemik bitkilerin bulunduğu yörelerdeki akademik kurumların bu tip çalışmalara ağırlık vermesi gerekmektedir. Bu çalışmada Kars Yöresinde bolca yetişen Acırga/bayır turpu (<i>Armoracia rusticana</i> /Horseradish)'nın gram negatif ve gram pozitif çeşitli bakterilere karşı etkinliğinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada gram pozitif bakterilerden <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i> , gram negatif bakterilerden <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> standart suşları kullanılmıştır. Acırga/Bayır turpu (<i>Armoracia rusticana</i> /Horseradish) bitkisinin doğrudan kesiti, posası ve ekstraktı çıkarılarak üç farklı kısımda incelenmesi planlanmıştır. Böylece kökün hangi şekilde kullanılmasının daha fazla antibakteriyal etkiyi ortaya koyduğunu tespit etmek amaçlanmıştır. Agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan bu çalışmada, gram pozitif bakterilerin tamamında ve beş tane gram negatif bakteriden sadece <i>K. pneumoniae</i> ' de antibakteriyal etki elde edilmiştir.
Kabul Tarihi 22.06.2021	
Anahtar Kelimeler <i>Armoracia rusticana</i> Antibakteriyal etki Agar kuyucuk difüzyon yöntemi	
Article Info	Abstract
Received 25.05.2021	Recently, it is noteworthy that the use of herbs in the treatment of diseases has increased and alternative medicine studies have become widespread in medicine. It is an endemic plant in our country and the number of plants used for traditional treatment is quite high. For this reason, academic institutions in the regions where endemic plants are found should focus on these type studies. The aim of this study to investigate the effectiveness of <i>Armoracia rusticana</i> (Horseradish), which grows abundantly in Kars Region (Turkey), against Gram negative and Gram positive various bacteria strains. In this study, standard strains of gram positive bacteria <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> , and gram negative bacteria <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> were used. It is planned to examine the selected <i>Armoracia rusticana</i> (Horseradish) plant in three different parts by extracting direct section, pulp and extract. Thus, it is aimed to determine which way the root is used reveals more antibacterial effect. Thus, it was aimed to determine which part on the root exerts its antibacterial effect. Agar well diffusion method was used in this study. Antibacterial effects were obtained in all
Accepted 22.06.2021	
Keywords <i>Armoracia rusticana</i> Antibacterial effect Agar well diffusion method	

¹ Kafkas Üniv. Sosyal Bilimleri Meslek Yüksekokulu-Kars; e-mail: hicran61alkan@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8720-465X (Sorumlu Yazar)

² Kafkas Üniv. Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu-Kars; e-mail: perihanakbas36@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5977-7621

³ Kafkas Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Kars; e-mail: sedaadurhan@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-6040-6569

⁴ Serbest Veteriner Hekim-Kars; e-mail: olcayozturkler@hotmail.com;
ORCID: 0000-0003-0004-2633

gram-positive bacteria and only *K. pneumoniae* had an antibacterial effect of the five gram negative bacteria.

1. GİRİŞ

Eski Mısır dönemine ait yazıtlarda, bitkilerin baharat şeklinde gıdalarda kullanımına ilişkin resimler belirlenmiştir. Milattan önceki dönemlerde ölümlerin mumyalanması amacıyla nane öncelikli olmak kaydı ile farklı bitki özütlerinin cesetlere sürülmesi ile vücut bütünlüğünün korunmasına ve uzun süre saklanmasına katkıda bulunulmuştur. Yine bu döneme ait yazıtlarda bitkiler, tedavi sağlayıcı maddeler olarak tabletlerdeki yazıtlarda yer almaktadır (Başoğlu, 1982).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine bakıldığında tedavi amacıyla yaklaşık 20000 bitkinin kullanıldığı bildirilmiştir. *Salvia* (ada çayı), *Rosmarinus* (biberiye), *Ocimum* (fesleğen), *Mentha* (nane) gibi esansiyel yağ içeren *Lamiaceae* ailesine ait bitkiler, bakteri ve mayaların oluşumunu engellediği için doğal besin koruyucu olarak kullanılmıştır. Kaydedilen 20000 civarındaki bitkinin 500'e yakını ticari olarak dünyada üretilmektedir. Türkiye'de ise bu sayı 140 civarındadır. Farmakolojik açıdan bakıldığında halkın kullandığı tıbbi amaçlı bitki sayısı bilimsel amaçlı kullanılan bitki sayısından daha fazladır. Bu durum, Türkiye'de alternatif tedavi yöntemlerinin gerekli öneme sahip olmadığı yönünde değerlendirilmektedir (Yiğit ve Benli, 2005; Çenet ve Toroğlu, 2006).

Günümüzde önemli bir sorun olarak ortaya çıkan antibiyotik ve antifungal ilaç direnci, yeni tedavi arayışlarını da beraberinde getirmektedir. Özellikle *Candida* mantarları, *Pseudomonas*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* gibi bakterilerde sıklıkla görülen bu direncin aşılması için alternatif tıp çalışmalarına hız verilmiştir (Mann, 2012). Bu çalışmalardan birinde ada çayı, kekik, lavanta ve papatyadan elde edilen etken maddelerden mantar ve bakteri mekanizmasını bozan antifungal ve antibakteriyal etki sonuçları elde edilmiştir (İlkinen ve Gülbandılar, 2018).

Özellikle 2000'li yıllara gelindiğinde, doğal içerikli ürün ve bitkilere antioksidan özelliklerinden dolayı artan bir ilgi söz konusu olurken, aynı zamanda antimikrobiyal etkinin de varlığı ile dikkatler daha da yoğunlaşmıştır (Smid ve Gorris, 1999). Alternatif tıp çalışmalarının önemli bir kısmını kapsayan bitki içerikli tedavi yöntemleri hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaya başlamış olmasının yanı sıra bitkilerin yaprak, kök, gövde, reçine vb. gibi farklı kısımlarının antimikrobiyal etkiye sahip olup olmadığı

farklı bir uğraş alanı olmuştur (Kalpaklıoğlu, 2006; Set, 2011). Bu nedenle bitkilerin kök, yaprak, meyve, reçine vb. gibi kısımlarından elde edilen doğal antimikrobiyal bileşenlerin arayışları sürekli devam etmektedir.

Üzüm çekirdeği ve yeşil çay özütlerinde bulunan kateşinlerin antimikrobiyal özelliği yakın zamanlardaki bir çalışma ile tespit edilmiştir (Yılmaz, 2006). Alkan ve arkadaşları (2016) çam, vişne ve kayısı reçinelerinin kullanıldığı bir çalışmada hem gram (-) hem de gram (+) bakteriler üzerinde önemli antibakteriyal etkiler tespit etmişlerdir. *Trigonella foenum-graecum* L. (Çemen) tohum ekstraktının antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği bir çalışmada da önemli bir etkinin varlığı tespit edilmiştir (Akbaş vd, 2017).

Tıbbi önem taşıyan bitkilerden elde edilen ekstraktlar veya bunlardan çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemlerle elde edilen esansiyel maddelerin antimikrobiyal etki gösterdiği farklı çalışmalar da vardır (Kırca vd, 2007). Bu çalışmalardan birinde peptik ülserin etkeni olan ve gastrik hastalıkları tetikleyen *H. pylori* üzerinde çalışmıştır. Standart *H. pylori* suşu ve sekiz farklı klinikten elde edilmiş *H. pylori* izolatu üzerinde *Centaurea solstitialis subsp. solstitialis* (Çakırdikeni=Güneş çiçeği=Zerdali diken) kullanılmış ve sonuç olarak hem standart suşa karşı hem de kliniklerden elde edilen izolatlarla karşı antibakteriyal etki gözlemlenmiştir. Standart suşlara karşı çok düşük konsantrasyonlarda bile iyi sonuçlar alınması daha da heyecanlandırıcı bir sonuç olmuştur (Yeşilada vd, 1999).

Bu çalışmanın esasını oluşturan *Armoracia rusticana/Horseradish* (Acırğa/bayır turpu) bitkisinin kökünden elde edilen izotiyosiyanatların antibakteriyal etkisi oral bakterilere karşı denenmiş ve kullanılan 6 bakteriye karşı etki gözlemlenmiştir (Park, Choi, Shin, 2013).

Yine *Armoracia rusticana/Horseradish* (Acırğa/bayır turpu) bitkisinin kökünde elde edilen izotiyosiyanatların metisilen dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA), çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* (MRAB) ve çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA) ve 3 normal patojenik suş olan *S. aureus*, *A. baumannii* ve *P. Aeruginosa'* ya karşı antibakteriyal etkileri incelenmiş ve yaban turpu kökünden elde edilen izotiyosiyanatların antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı antibakteriyal ajan adayı olabileceği bildirilmiştir (Hee-Yun, Sarinnart, Shik, 2015).

Bu çalışmanın amacı; kök kısmında bulunan allil izotiyosiyanat ile hayvanlarda iştah artırıcı etkisi bulunan (Şengezer ve Güngör, 2008) ve Kars yöresinde doğal olarak yetişen *Armoracia rusticana/Horseradish* (Acırğa/bayır turpu) bitki kökünün üç farklı fiziksel uygulama ile parçalanması sonucu elde edilen özütlerin *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus*

aureus gibi gram pozitif bakterilere ve *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica* gibi gram negatif bakterilere karşı etkinliğinin incelenmesidir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma için kullanılan bakteri şuşları Fransa'dan Microbiological Environmental Protection Laboratuvarından temin edilmiştir. Kullanılan bakteri şuşlarına ait kodlar ise *B. subtilis* (ATCC-11774), *B. cereus* (ATCC-11778), *S. aureus* (ATCC-6538), *P. aeruginosa* (ATCC-27853), *K. pneumoniae* (ATCC-4352), *E. coli* (ATCC-25922), *S. marcescens* (ATCC 10231) ve *Y. enterocolitica* (ATCC 11175) şeklindedir.

Çalışmada antibakteriyal etki incelemelerin tespit edilmesi için agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Numune olarak ise Acırğa/Bayır Turpu (*Armoracia rusticana/Horseradish*) bitkisinin kök kısmı alınmıştır. Kökleri alınan bitki numunesi 3 parçaya ayrılmıştır. Birinci kısımda; kök kısmından 1 mm kalınlığında 8 farklı bakteri için kesit alınmıştır. İkinci kısımda; kök parçaları doğrayıcı yardımı ile posa şekline dönüştürülmüştür. Üçüncü kısımda ise; kök parçası presleme makinesi yardımı ile yüksek basınçta ezilerek sıvı ekstrakt elde edilmiş ve santrifüjleme yapılarak pellet kısmından numune alınmıştır. Kullanılan Acırğa/Bayır Turpu (*Armoracia rusticana/Horseradish*) bitkisinin kök kesiti (1 numara), posa numunesi 2 numara ve sıvı ekstrakt kısmı ise 3 numaralı bölge olarak düzenlenmiştir. Yapılan uygulamaya ilişkin petri kabı görüntüsü Şekil 1'de verilmiştir.



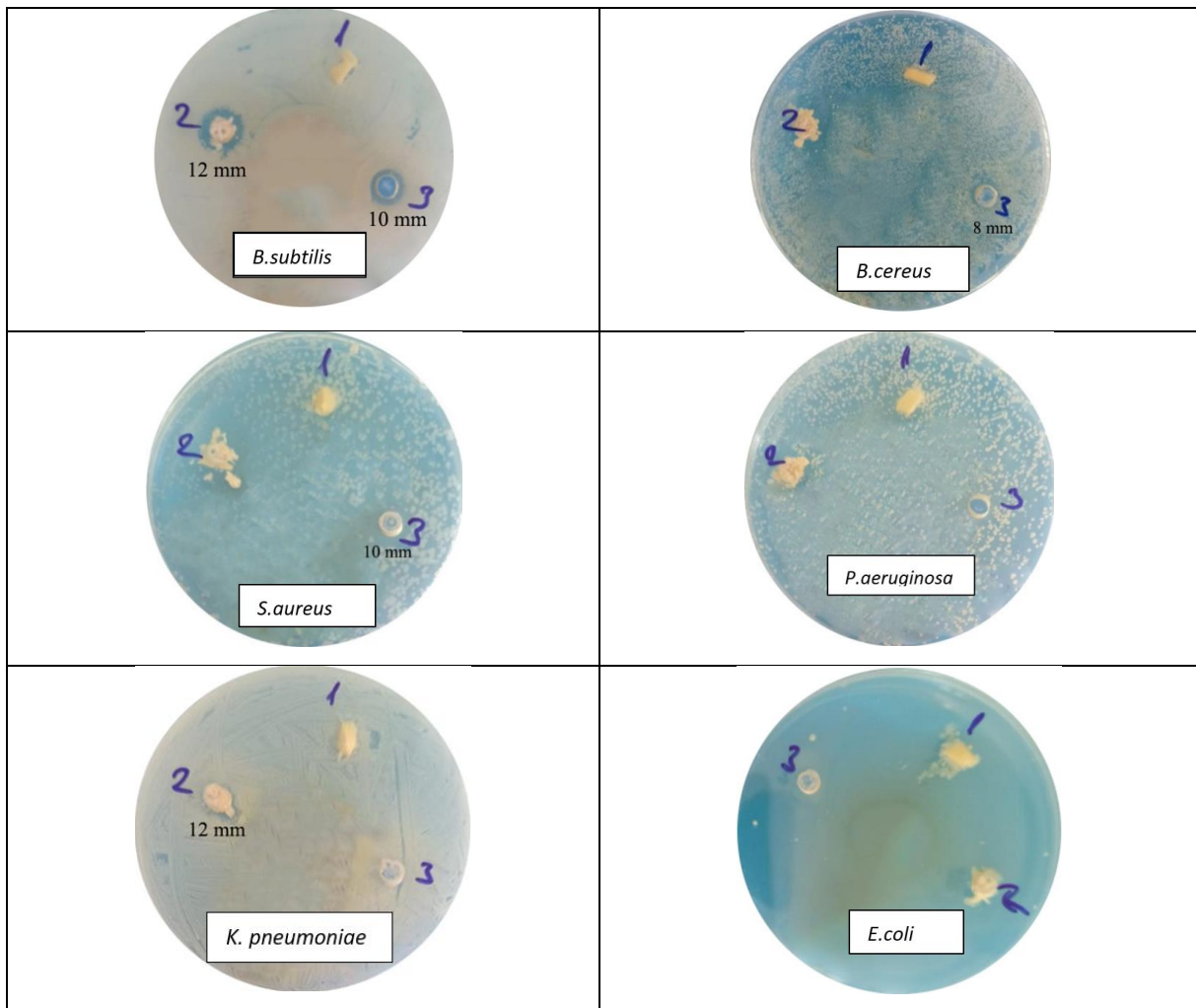
Şekil 1. Agar kuyucuk difüzyon yöntemine göre petri kabındaki numune yerleşim planı

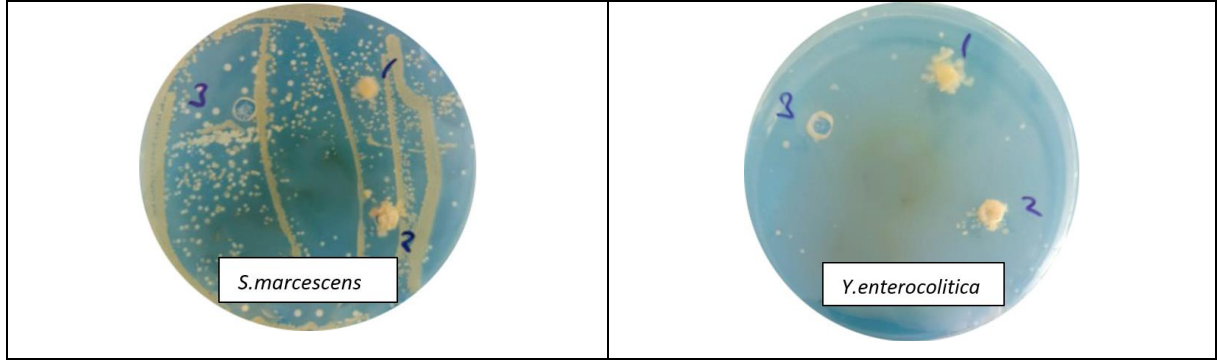
Agar kuyucuk difüzyon yöntemine göre; bakteri süspansiyonunun yoğunluğu 10^8 cfu/ml olacak şekilde ayarlandıktan sonra Mueller Hinton Agar içeren petri kaplarına 100'er μ L aktarılmış ve steril eküvyon ile yayılarak ekilmiştir. Tüm petri plakları 5-15 dakika

süre ile oda ısısında kurumaya bırakılmıştır. Süre sonunda agar üzerine 5 mm çapında açılan kuyucuklara kesit ve posa direkt olarak konulmuş, ekstrakt ise 50 µL olarak aktarılmıştır. Bakterilerin inoküle edildiği plaklar uygun atmosferik şartlarda 37 °C’de 24 saat, inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda kuyucukların çevresinde oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülmüştür.

3. BULGULAR

Çalışmada 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda elde edilen petri kabı görüntüleri ve ölçülen zon çapları Şekil 1’de verilmiştir.





Şekil 1. Acırğa/Bayır Turpu bitkisinin kök kesiti, posa numunesi ve sıvı ekstrakt kısmına ait petri kabı görüntüleri

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Acırğa/Bayır turpunun hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde denenmesi ile her iki bakteri türünün bu bitkiden nasıl etkilendiği ortaya koyulmuştur. Bakterilere karşı elde edilen zon çapları (mm) ve etki değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Seçilen bakterilere karşı Acırğa/Bayır turpunun verdiği zon çapları (mm) ve etki değerleri

	<i>B. subtilis</i>		<i>B. cereus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Y. enterocolitica</i>		<i>S. marcescens</i>	
	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki	Zon	Etki
1 (kesit)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 (posa)	12	++	-	-	-	-	12	++	-	-	-	-	-	-	-	-
3 (sıvı)	10	+	8	+	-	-	-	-	10	+	-	-	-	-	-	-

Derecelerine göre inhibisyon alanları: (-): <5,5 mm; (+): 5.5-10 mm; (++): 11-16 mm; (+++): >17 mm (Demirbaş vd, 2004).

Çalışma sonucunda elde edilen bulgulara göre Acırğa/Bayır turpunun en fazla etki gösterdiği bakteri *B. subtilis* olmuştur. Bu bakteriye karşı posa şeklindeki numune orta düzeyde etki gösterirken (12 mm), sıvı ekstrakt kısmının etki değeri düşük seyretmiştir (10 mm). Diğer sporlu bakteri türü olan *B. cereus*'a karşı sıvı ekstraktın düşük değerinde etki gösterdiği belirlenmiştir (8 mm). Bu sonuç, sporlu bakterilere karşı Acırğa/Bayır turpunun etki potansiyelinin olduğu yönünde değerlendirilmiştir.

Diğer önemli antibakteriyel etki ise *K. pneumoniae* suşuna karşı elde edilmiştir. Bu bakteri akciğerlere solunması durumunda yıkıcı hasarlara neden olabilen bir bakteridir. Bu

bakteri üzerinde posa şeklindeki numune ile elde edilen 12 mm'lik (orta düzeyde) zon çapı dikkate değer bir sonuçtur. Elde edilen bu değer, gram negatif bakterilere karşı da bir etkinin gözlenebileceği şeklinde algılanmıştır.

Seçilen bir diğer gram (+) bakteri ise *S. aureus*'tur. Bu bakteri suşuna karşı elde edilen 10 mm'lik (düşük etki) etki değeri oksasiline direnç özelliği yüksek olan bu bakteri için önemli bir etkidir.

Çalışmanın genel olarak değerlendirilmesi yapıldığında ise elde edilen sonuçlar, hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde bir etkinin olduğu yönündedir. Seçilen üç gram pozitif bakterilerinin üçünde de çeşitli oranlarda etki elde edilirken, gram negatif beş bakteriden sadece 2 tanesinde etki gözlenmiştir. Bitkinin kök kısmından elde edilen bu sonuçlar çok ciddi değerler olarak kabul edilmelidir. Akbaş ve arkadaşları (2018) aynı yörede yetişen bu bitkinin yaprakları üzerinde bir çalışma yapmış ve *B. subtilis*, *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. multocida*, *Y. enterocolitica*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* bakterileri ve *C. albicans* üzerinde önemli etkiler tespit etmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında yapılan iki çalışmanın sonuçlarının uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Yine 1998 yılında Japonya ve Kore'de yapılan bir çalışmada Acırğa/Bayır Turpunun kök kısımları kullanılmış ve gram pozitif *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı bu çalışma ile uyumlu antibakteriyel etki gözlenmiştir. Ancak aynı çalışmada kullanılan gram negatif *E. coli* suşuna karşı etki gözlemlenirken, bu çalışmada *E. coli*'ye ilişkin bir etki değeri elde edilememiştir. Bu durum kullanılan bitkinin bölgelere göre farklı bileşenlere sahip olabileceği yönünde değerlendirilmiştir. Bu veriyi destekleyen diğer bir kanıt ise Japonya ve Kore evreninden elde edilen sonuçların biraz daha yüksek etkili olması ile açıklanmaktadır (Shin ve Lee, 1998).

5. ÖNERİLER

Bu çalışma ve bu çalışmada kullanılan literatürlerin değerlendirilmesi sonucunda bitkiler üzerinde antimikrobiyal çalışmalar yapılırken aşağıda hususlara dikkat edilmesi önemli görülmüştür.

1- Bitkiler üzerinde yapılan antimikrobiyal çalışmalarda sadece belirli kısımların değil, bitkinin tüm kısımlarının ayrı ayrı çalışılması daha yararlı sonuçlar verecektir. Zira bitkinin hangi kısmından nasıl bir etki ortaya çıkacağı ancak bu incelemelerle mümkün olabilmektedir.

2- Üzerinde araştırma yapılan bitkinin kesit şeklinde çalışılması yerine ezilerek posasını çalışmak veya presleme ile sıvı ekstraktını çalışmak yüzey alanını artırdığı için daha kaliteli sonuçlar verecektir.

3- Bitkiler üzerinde belirli bir mevsimde değil, tüm sezon boyunca çalışmalar yapılarak en iyi numuneyi yakalamak için çalışılmalıdır. Zira, bitkinin ne zaman ve hangi kalitede salgı ve esansiyel yağları salgıladığını tespit etmek önemli olmaktadır.

4- Elde edilen sonuçlar hangi düzeyde olursa olsun araştırmacılar, bu tür çalışmalara ara vermeden devam etmeli doğal tedavi süreçlerine katkıda bulunmalıdır. Zira ilaç kullanılarak elde edilen tedavinin doğal tedaviden daha ciddi yan etkileri vardır.

5. Özellikle sıvı ekstraktların kullanılmasında mutlaka santrifüjleme yapılmalı ve sıvının alt kısmından numune alınmalıdır.

6- Bitkiler üzerinde çalışma yaparken sadece bir yöreden değil, bu bitkinin bulunduğu çeşitli bölgelerden örnek almak daha yararlı olacaktır. Bu durumda karşılaştırma yapmak veya bitkinin iklimlere göre içerdiği bileşenler arasındaki farklılığı görmek gerekmektedir.

7- Özellikle sıvı ekstraktların kullanımında presleme ilk basamak olarak uygun olmaktadır. Ancak antibakteriyal etkinin gözlenmesinden sonra esansiyel yağların ve diğer bileşenlerin de antibakteriyal etkisini görmek tavsiye edilmektedir.

Not: Bu çalışma 14. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresinde (13-16 Ekim 2020) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Akbaş, P., Alkan, H. ve Şahin, M. (2018, Mayıs). *Armoracia rusticana (acırga, bayır turpu) yaprağının farklı ekstraktlarının antimikrobiyal etkisinin araştırılması*. ICRES, Sözel Bildiri, Marmaris.
- Akbaş, P., Atila, G., Uslu, H. ve Alkan, H. (2017). *Trigonella foenum-graecum* L. (çemen) tohum ekstraktının antimikrobiyal aktivitesinin tayini. *Caucasian Journal of Science*. 1(2), s. 57-62.
- Alkan, M., Alkan, H., Albayrak, Ö. ve Önel, A. (2016). Çam, vişne ve kayısı reçinelerinin antibakteriyal özelliklerinin incelenmesi. *Caucasian Journal of Science*. 1(1), s. 52-57.
- Başoğlu, F. (1982). Gıdalarda kullanılan bazı baharatların mikroorganizmalar üzerine etkileri ve kontaminasyondaki rolleri. *Gıda*. 7(1), s. 19-24.
- Çenet, M. ve Toroğlu, S. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), s. 12-20.
- Demirbaş, N., Karaoğlu, A. Ş., Demirbaş, A., Sancak, K. (2004). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4] thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-Thioxo-

- [1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo- [1,2,4]triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, p. 793–804.
- Hee-Yun, K., Sarinnart, P. and Shik, S. (2015). Antibacterial Activities of Isothiocyanates Extracted from Horseradish (*Armoracia rusticana*) Root against Antibiotic-resistant Bacteria, *Food Sci. Biotechnol.* 24(3): 1029-1034.
- İlkimen, H. Ve Gülbandırlar, A. (2018). Lavanta, Ada Çayı, Kekik ve Papatya ekstratlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi.* 48(4), s. 241-246.
- Kalpaklıoğlu, A. F. (2006). Astımda alternatif tedaviler, *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.* 1(41), s. 64-72.
- Kırca, A., Bilişli, A., Demirel, N.N., Turhan, H. Ve Arslan, E. (2007). Çanakkale florasındaki bazı tıbbi ve aromatik bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri. TÜBİTAK Proje No: 104 0 292. Çanakkale.
- Mann, A. (2012). Evaluation of antimicrobial activity of *Anogeissus leiocarpus* and *Terminalia avicennioides* against infectious diseases prevalent in hospital environments in Nigeria. *J Microbiol Res*, 2(1), p. 6- 10.
- Park, H. W., Choi, K. D. and Shin, I. S. (2013). Antimicrobial Activity of Isothiocyanates (ITCs) Extracted from Horseradish (*Armoracia rusticana*) Root against Oral Microorganisms. *Biocontrol Science*, 18(3), 163–168.
- Set, T. (2011). Ağrı ile baş etmede tamamlayıcı ve alternatif tedaviler, *Türkiye Klinikleri J. Fam. Med-Special Topics.* 2(2), s. 79-82.
- Shin, S. and Lee, J. M. (1998). Study and Antimutagenic Activity of Horseradish (*Wasabia japonica*) Root Extracts, *J. Korean Fish Soc.* 31(6), p. 835-841.
- Smid, E. J., and Gorris, L. G. M. (1999). Natural antimicrobials for food preservation. In M. Shafiurr Rahman (Ed.), *Handbook of food preservation* (pp. 285–308). New York: Marcel Dekker.
- Şengezer, E ve Güngör, T. (2008). Esansiyel yağlar ve hayvanlar üzerindeki etkileri, *Lalahan Hayvan Araştırmaları Enstitüsü Dergisi.* 48(2), s. 101-110.
- Yeşilada, E., Gürbüz, İ. ve Shibata, H. (1999). Screening of Turkish antiulserogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* Activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 66, p. 289- 293.
- Yılmaz, Y. (2006). Novel uses of catechins in foods, *Trends in Food Science and Technology*, 17, s. 64- 71.
- Yiğit, N. ve Benli, M. (2005). Ülkemizde yaygın kullanımı olan kekik (*thymus vulgaris*) bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3(8), s. 1-8.



Boyaya Duyarlı Güneş Pillerinde Trifenilamin Tabanlı Organik Boyaların Kuantum Kimyasal Hesaplamaları

Zeynep Şilan TURHAN¹

Makalenin Alanı: Kimya

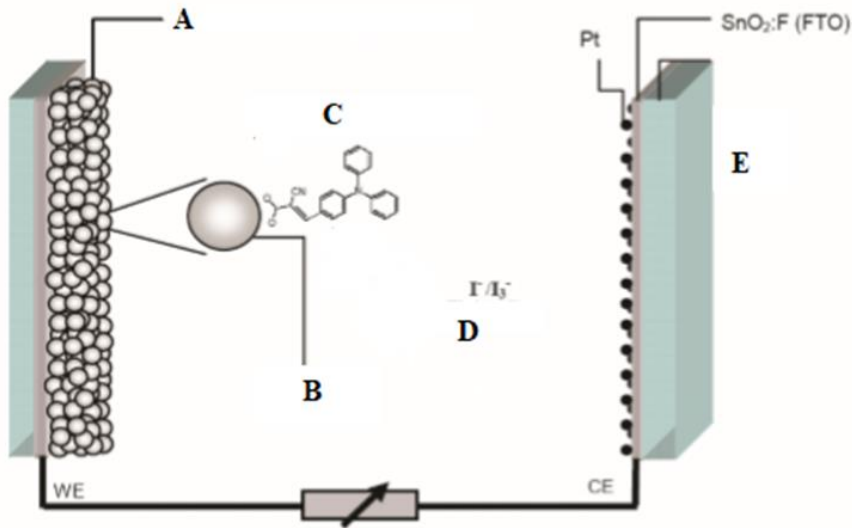
Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 26.05.2021	Bu çalışmada organik boya esaslı güneş pili hücrelerinde (DSSC) kullanılmak üzere trifenilamin (TFA) tabanlı organik moleküllerin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmış ve yorumlanmıştır. DSSC molekülleri elektronu itme-çekme sistemi ile çalıştığı için TFA-1 bileşimini donör-akseptör (D-A), TFA-2 ve TFA-3 bileşiklerinin dizilimi donör- π köprü-akseptör (D- π -A) şeklinde tasarlanmıştır. Daha sonra çalışılan moleküller donör kısımlarına farklı ikame gruplarla zincir uzatma yapılarak TFA1a'dan TFA3c'ye genişletilmiştir. Tüm moleküllerin yapılarını ve absorpsiyon spektrumlarını araştırmak için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ve zamana bağımlı yoğunluk fonksiyonel teorisi (TD-DFT) hesapları kullanılmıştır. Sonuçta; geometriler, TFA tabanlı boyalarda kuvvetli eşleşmenin olduğunu; elektronik yapılar, donörden akseptöre molekül içi yük transferinin gerçekleştiğini göstermektedir.
Kabul Tarihi 22.06.2021	
Anahtar Kelimeler Organik boya Trifenilamin DSSC Donör Akseptör	
Article Info	Abstract
Received 26.05.2021	In this study, quantum chemical calculations of triphenylamine (TPA) based organic molecules for use in organic dye based solar cell (DSSC) have been made and interpreted. Since DSSC molecules work with the electron push-pull system, the TPA1 compound is designed as donor-acceptor (D-A), and the sequence of TPA2 and TPA3 compounds is donor- π bridge-acceptor (D- π -A). Later, the studied molecules were extended from TPA1a to TPA3c by chain extension with different substitution groups on the donor side. Density functional theory (DFT) and time dependent density functional theory (TD-DFT) calculations are used to investigate the structures and absorption spectra of all molecules. In the event; geometries show that there is a strong match in TPA based paints; electronic structures show that intramolecular charge transfer takes place from donor to acceptor.
Accepted 22.06.2021	
Keywords Organic dye Triphenylamine DSSC Donor Acceptor	

1. GİRİŞ

Geniş bant aralıklı yarıiletkenler, yüzeylerinde organik boyalar adsorplanarak görünür bölgeye duyarlı hale getirilebilirler. Daha önce, geniş bant aralıklı yarı iletkenlerin boya kullanarak görünür bölgeye duyarlı hale getirilmesi Fujihira (Fujihira et al., 1977) tarafından rapor edilmiştir. Organik boya esaslı güneş pili, diğer bir ifadeyle Grätzel pili, herhangi bir kimyasal dönüşüme gerek duymaksızın foton enerjisini elektrik enerjisine dönüştüren yarıiletken, boya ve elektrolit gibi üç ayrı katmanı bir araya getiren bir yapıdır (Grätzel, 2005).

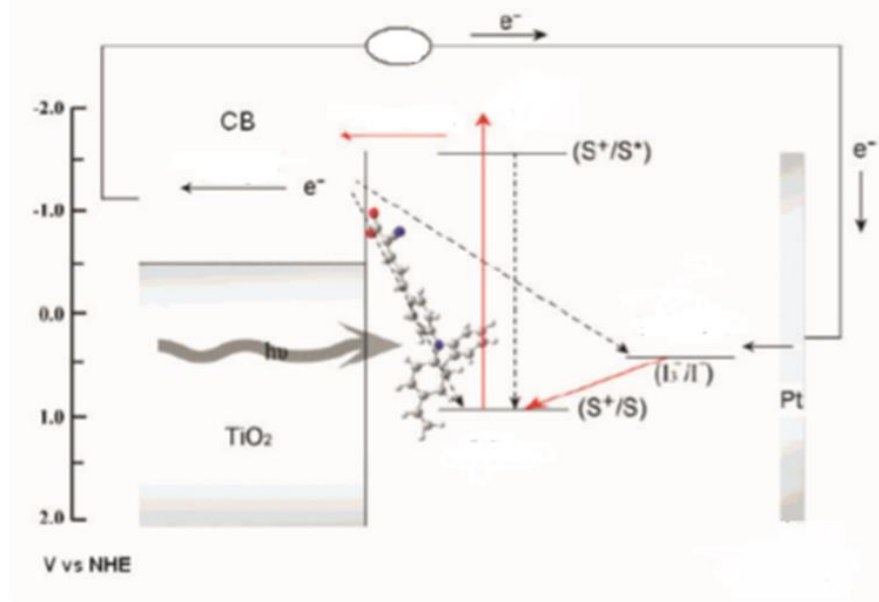
¹ İğdır Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü-İğdır; e-mail: zeynepilanturhan@hotmail.com;
ORCID: 0000-0002-3587-2576 (Sorumlu Yazar)

Boya sensörlü güneş pili, iletken cam yüzeyine kaplanmış nanokristal yapının (genelde TiO_2) organik boya ile duyarlaştırılması ile oluşturulan yarıiletken film (çalışma elektrotu), platin kaplı iletken cam (sayıcı elektrot) ve çalışma elektrotu ile sayıcı elektrotu birbirine bağlayan ve TiO_2 tabakasının gözeneklerini dolduran boşluk iletken malzemeden meydana gelmektedir. Sıvı elektrolitli pillerde, boşluk iletken malzeme, organik çözügen içerisinde (genelde nitriller) iyodür /triiodür (I^-/I_3^-) redoks çiftinden meydana gelmektedir. Uçuculuğu yüksek çözgenli elektrolitlerde iyi bir yalıtım gerekmektedir. Şekil 1’de organik boya sensörlü güneş pilinin şeması verilmiştir. TiO_2 ’e alternatif olarak, ZnO (Rensmo et al., 1997) ve SnO_2 yarıiletkenleri de (Stergiopoulos et al., 2003) sıklıkla kullanılmaktadır. Hangi yarıiletkenin kullanılacağı kullanılan boya ile de doğrudan ilişkilidir. Ancak, verim açısından şu ana kadar en iyi sonucu TiO_2 vermiştir.



Şekil 1. Organik boya esaslı güneş pilinin şematik gösterimi.

Şekil 2, organik boya esaslı güneş pili içerisinde meydana gelen elektron transfer sürecini göstermektedir. Organik boya esaslı güneş pilini meydana getiren malzemelerin indirgenme (LUMO) ve yükseltgenme (HOMO) enerji seviyeleri, elektron göçünün istenilen yönde ve istemli olarak gerçekleşmesine uygun olacak şekilde seçilmektedir.



Şekil 2. DSSC'nin çalışma prensibi

Organik boya esaslı güneş pilinin çalışmaya başlaması, ışığın nanokristal titanyum dioksit üzerine adsorblanmış olan boya molekülleri tarafından soğurulması ile olmaktadır. Işığı soğuran boya uyarılmış hale geçmektedir. Uyarılan boya molekülü bir elektronunu titanyum dioksit'in iletkenlik bandına (CB) enjekte etmektedir. Enjekte edilen elektronlar, TiO₂ filmindeki nanokristal yapılı ağ boyunca ilerleyerek saydam elektroda ulaşmakta, buradan da dış devreye geçmektedirler. Bir elektronunu TiO₂'in iletkenlik bandına aktarmasıyla oluşan boya kationları redoks çifti içeren elektrolit tarafından nötral hale indirgenmektedir (Zafer, 2006). Yükseltgenen elektrolit ise dış devre üzerinden platin ile kaplanmış elektroda gelen elektron tarafından indirgenmektedir. Bu şekilde organik boya esaslı güneş pilinin çalışması sırasında net yük her zaman sıfırdır ve kimyasal olarak bir değişme meydana gelmemektedir (Zafer, 2006). Bu elektron aktarım süreçleri sonunda foto-akım meydana gelmektedir. Organik boya esaslı güneş pilinde sürekli akım elde etmek için bu redoks reaksiyonlarının devamlı tekrarlanması gerekmektedir. Grätzel ve grubunun (2005) yapmış olduğu çalışmalarda (Nazeeruddin et al., 1993), Ru (DCBPY)₂ (NCS)₂ esaslı TiO₂ güneş pili performansında belirgin bir düşme meydana gelmeden en az 107 adet devir yaptığı ölçülmüştür.

Organik boya esaslı güneş pillerinin yapımında kullanılmak amacıyla çok değişik boya sentezleri yapılmaktadır. Bu boyaların organik güneş pillerinde verimli olabilmesi için bazı temel özelliklere sahip olması gerekir (Kim et al., 2006). Boyanın, görünür bölgede (400-700 nm) soğurma yapması gerekmektedir. Enerji kayıplarını azaltmak ve foto-voltajı mümkün olan

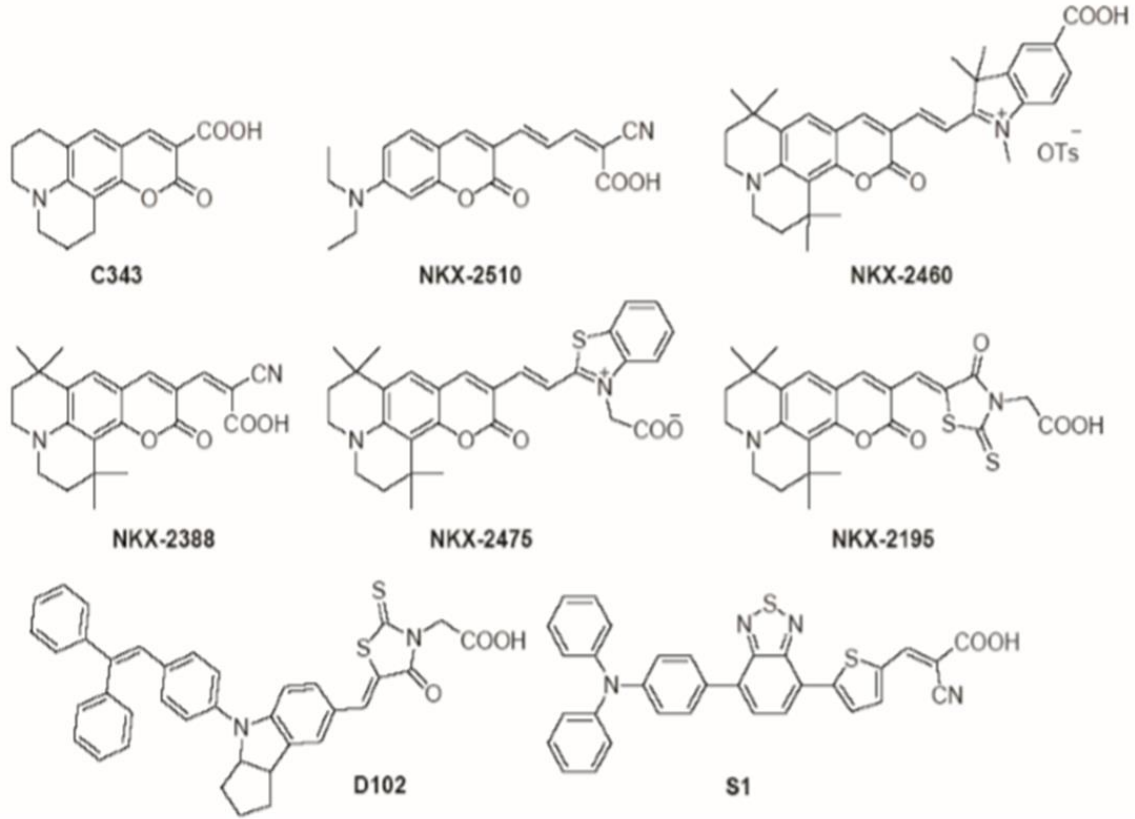
en yüksek seviyede tutmak için boyanın uyarılmış hal enerjisi (LUMO), TiO_2 'in iletkenlik bandının çok az üzerinde (daha negatif) ve enerji farkı da elektron transferine izin verecek yeterlilikte olmalıdır (Bignozzi et al., 2000). Aynı şekilde boyanın rejenere edilebilmesi için temel hal enerji düzeyi (HOMO) de elektrolitin redoks potansiyelinden daha pozitif olmalıdır (Qin et al., 2007). Boyanın uyarılmış halinden TiO_2 'in iletkenlik bandına yapılan elektron transferi, floresans, fosforesans veya karanlık süreç gibi sönmeme reaksiyonlarına imkan vermemek için çok hızlı olmalıdır. TiO_2 yüzeyine adsorplanmış olan boya, çalışma koşullarında (yarıiletken-elektrolit ara yüzeyinde) 20 yıl süreyle kararlı olmalıdır. Yarıiletken yüzeyine kuvvetli adsorpsiyon yapabilmelidir. Boya yüksek çözünürlüğe sahip olmalıdır ve yarıiletken yüzeyine tutunabilecek bağlayıcı grup içermelidir.

Boya duyarlaştırıcılı güneş hücreleri için boya tasarımında göz önüne alınması gereken birçok parametre vardır: Boya geniş bir absorpsiyon spektrumu içermeli ve mümkünse IR bölgesinde absorpsiyon yapmalıdır. Tasarlanan boya yüksek sönmeme katsayısına sahip olmalıdır (bu özelliğe sahip boya, ince yarı iletken film kullanımında dahi yüksek foton absorpsiyonu sağlar. Tasarlanan boya, metal oksit yarı iletkenin yüzeyine kuvvetlice bağlanabilmelidir. Dolayısıyla, tasarlanan boyada $-COOH$, $-H_2PO_3$, $-SO_3H$ gibi bağlayıcı grupların bulunması gereklidir. Boyanın enerji seviyeleri, anorganik yarı iletkenin iletkenlik bandı ve boşluk iletim malzemesi görevi de gören redoks çifti ile uyumlu olmalıdır. Olası büyük ölçek üretimi için, kolay ve anlaşılabilir sentez prosedürüne sahip olmalıdır. Geri dönüşüm kolaylığına ve düşük toksisiteye sahip olmalıdır. Tasarlanan boya yarıiletken yüzeyinde çökme yapmamalıdır. Boya, elektrokimyasal kararlılıkta olmalıdır. Kullanımının uzun ömürlü olması açısından, ışığa ve ısıya karşı dayanıklı olması gerekir.

Uchida'nın internet sayfasında boyalar genel olarak metal içeren organik boyalar (organometalik kompleksler) ve metal içermeyen organik boyalar olmak üzere iki grupta toplanmıştır. Organometalik kompleksler grubuna dahil olan rutenyum boyaları şimdiye kadar organik güneş pillerinde en yüksek verimliliğin sağlandığı boyalardır. Bilindiği gibi konjüge sistemin artmasıyla birlikte absorpsiyon bandı genişler (Chatterjee et al., 2010). Rutenyum polipiridil boyaları bugüne kadar en yüksek verim gösteren boyalar olmalarına rağmen ideal boyalar değildirler. Bu boyaları sınırlayan faktörler arasında sentezlerinin zor olması, çıkış maddelerinin pahalı olması, molar soğurma katsayılarının düşük olması ve güneş spektrumunun çok dar bir aralığında soğurma yapmaları sayılabilir.

Metal kompleksleriyle ilgili bahsedilen sınırlayıcı sebeplerden dolayı son yıllarda metal içermeyen organik kromoforlara olan ilgi artmıştır. 2000 yılında Sayama ve grubu "Mb(18)-N" olarak adlandırılan %4.2 lik verim gösteren bir merosiyanin türevi yayınlamıştır (Sayama et al.,

2000). Bilindiği gibi bu çalışmadan önce sentezlenen organik boyaların verimi %1,3 ü geçememiştir (Tsubomura et al., 1976; Rao et al., 1997; Nasr et al., 1996; Ferrere et al., 1997; Sayama et al., 1998). Bu boyalar; Ftalosiyanın boyaları, kumarin boyaları, indolin boyaları, triarilamin boyaları, karbazol boyaları, perilen boyalarıdır. Organik boyaların Rutenyum tabanlı kromoforlara göre bazı üstünlükleri vardır. Öncelikle daha yüksek molar soğurma katsayısına sahiptirler ve kısa sentez yöntemlerinden dolayı daha kolay modifiye edilebilirler.

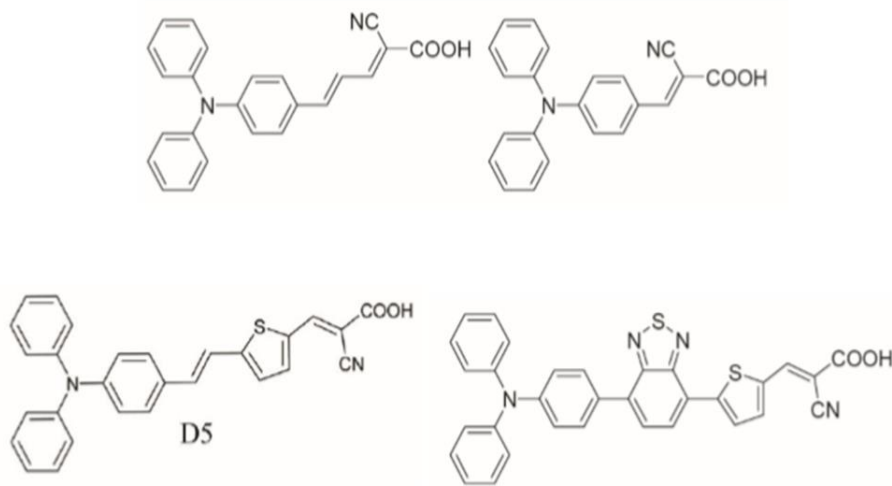


Şekil 3. Metal içermeyen organik boya örnekleri.

Organik boyalar üç temel yapıdan oluşurlar: donör (elektron verici) grubu, bağlayıcı (köprü) grup, akseptör (elektron çekici) grubu. Işık ile uyarılma sonucu donör ve akseptör grupları arasında molekül içi yük dağılımı meydana gelir, bu itme-çekme (push-pull effect) etkisi olarak da ifade edilebilir. Bağlayıcı grup absorpsiyon spektrumundaki daha uzun dalga boyuna kayma etkisini; yani batokromik etkiyi arttırmalı ve kararlı olmalıdır. Tahmin edileceği gibi farklı donör, akseptör ve bağlayıcılardan oluşan çok değişik moleküller sentezlemek mümkündür ancak deneme yanılma yöntemi zaman ve para kaybına yol açacaktır. Donör-Akseptör güneş pillerinin tasarımı için, yük transferi ve eksiton ayrışmasına izin verecek uygun malzeme bileşimi gerekmektedir. Eğer kullanılacak malzemelerin kimyasal yapıları göz

önünde bulundurulması sistem tasarımı yapılırsa daha fazla zaman ve malzeme tasarrufu yapılır. Organik fotovoltaiik malzemelerin D/A özelliklerinin yanısıra diğeri ilgili özellikleri hakkında da fikir yürütmenin yolları vardır.

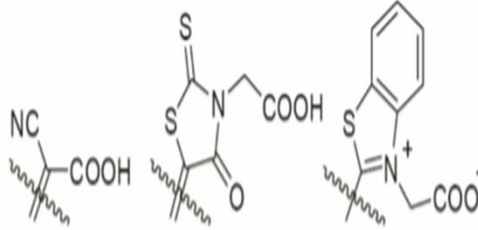
Yapılan çalışmada, trifenilaminlere dayalı donör-köprü-akseptör yapısındaki moleküllerin kuantum mekaniksel metotlar kullanılarak hesaplamaları yapılmıştır. Trifenilamin grupları donör grup ve siyanoakrilik asit akseptör uç olarak belirlenmiş ve bu gruplar birbirine vinil köprüsü ile bağlanmıştır. En basit yapıdaki TFA-1 molekülü diğeri türevlerle karşılaştırma yapmak amacıyla çalışılmıştır. Trifenilaminler elektron verici (donör) özelliklerinden dolayı, organik alan etkili transistörlerde (OFET), ışık yayan diyotlarda (OLED), katı hal güneş pillerinde (Tang, 1986; Saricifci et al., 1992; Bach et al., 1998; Peumans et al., 2001; Thelakkt et al., 2002), fotorefraktif sistemlerde, elektrofotografide vb. uygulamalarda boşluk iletken maddesi (hole transport material) olarak yaygın bir şekilde kullanılırlar (JustinThomas et al., 2001; Spraul et al., 2004; Cho et al., 2005; Li et al., 2008; Facchetti et al., 2005). Triarilaminlere dayalı bazı maddelerin uzun süreli yük transferi ve çoklu foton absorplama özellikleri daha önceden açıklanmıştır (Bonho'te et al., 1999; Belfield et al., 2000). Son yıllarda trifenilaminlere dayalı boyalar içeren fotovoltaiik pillere olan ilgi artmıştır (Kitamura et al., 2004; Velusamy et al., 2005; Jung et al., 2007; Liang et al., 2007).



Şekil 4. Donör olarak trifenilamin gruba sahip organik boya örnekleri

Karboksilik asit şimdiye kadar yarıiletken yüzeyine en iyi bağlanma özelliği gösteren gruptur. Bağlanma durumları Galoppini ve grubu tarafından incelenmiştir (Rochford et al., 2007). Akseptör görevi gören farklı moleküller dikkate alındığında siyanoakrilik asit kuvvetli elektron çekme özelliğinden dolayı şimdiye kadar en yaygın olarak kullanılan gruptur. Şimdiye

kadar bir dizi akseptör grubu yayınlanmıştır ve bunlardan bazıları ümit verici sonuçlar sergilemektedir. (Hara et al., 2001; Horiuchi et al., 2004; Otake et al., 2004).



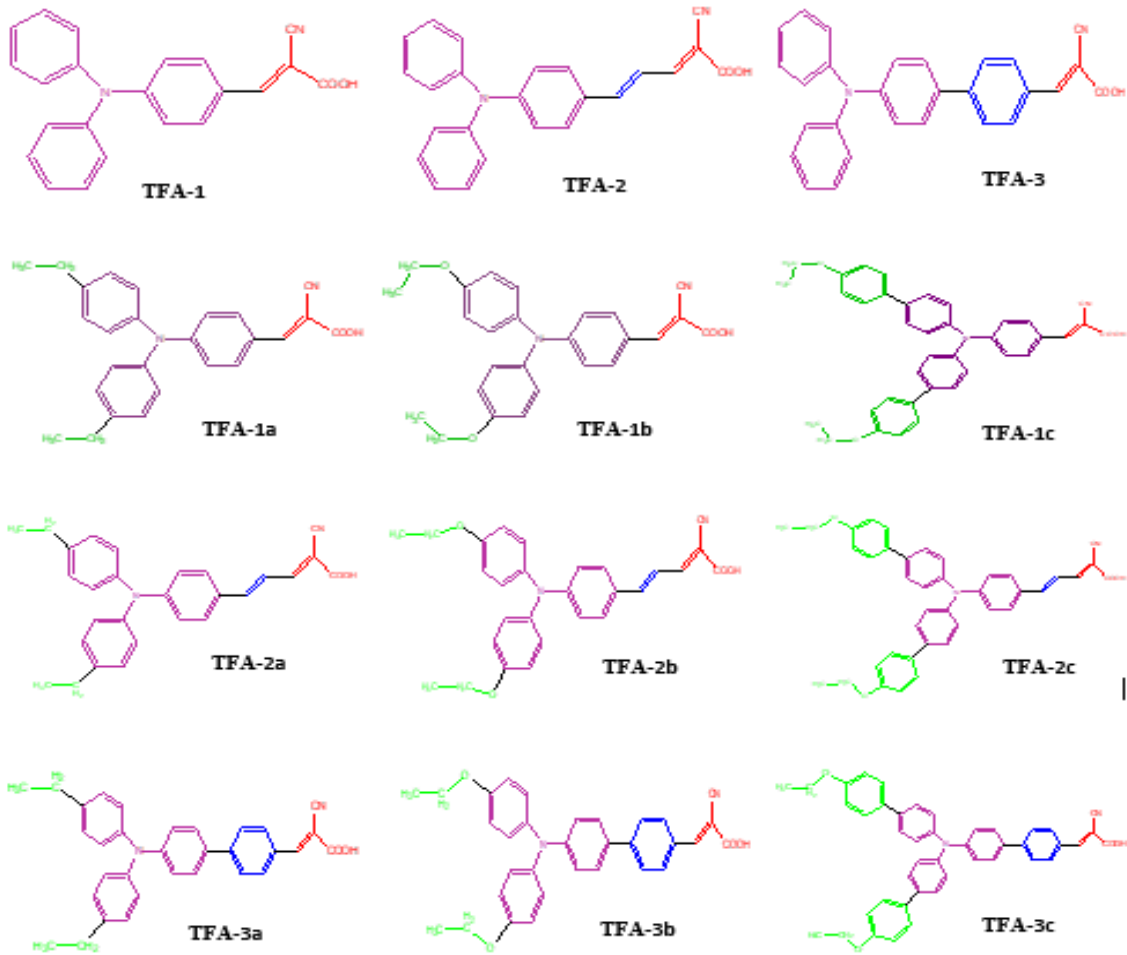
Şekil 5. Farklı akseptör grup örnekleri.

3. BULGULAR

Tüm hesaplamalar Gaussian 09W paketi aracılığıyla yapıldı (Frisch et al, 2009). Temel durum gaz fazı optimizasyonu için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi kullanılırken, uyarılmış durum hesaplamaları Zamana Bağlı DFT (TD-DFT) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. DFT, 6-311 ++ G(d,p) temel seti ile hibrid fonksiyonel B3LYP'de (Becke3-Lee Yang-Parr hibrid fonksiyonel) hesaplanmıştır (Becke, 1993; Beytur et al., 2019; Beytur and Avınca, 2021). Temel durumdaki optimize edilmiş geometride en düşük 10 singlet-singlet geçişleri için uyarma enerjileri, osilatör güçleri ve yörünge katkısı, geometri minimizasyonu ile aynı temel seti kullanılarak TD-DFT hesaplamalarıyla elde edildi.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Boya duyarlılaştırıcı güneş pilleri için çeşitli donör bağlayıcı akseptör grupları kullanılarak pek çok farklı kromofor sentezi yapmak mümkündür. Bu çalışmada donör olarak trifenilamin grupları içeren farklı π -bağlayıcı gruplarının sisteme ilavesiyle organik güneş pillerinde kullanılabilecek organik boyaların özellikleri kuantum kimyasal olarak çalışılmıştır. Bu bağlamda elektron sağlayıcı grup olarak trifenilamin türevleri, elektron aktarımını sağlayan π -köprüsü ve elektron çekici grup olarak da siyanoakrilat seçilmiştir. Böylece çeşitli boyaların rasyonel bir tasarımı için yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 6: TFA esas alınarak tasarlanan boyaların kimyasal yapıları

Çalışmada seçilen TFA-1 molekülü daha önce farklı gruplar tarafından çalışılmış (Xu et al., 2008; Xu et al., 2010; Erten-Ela et al., 2010; Afrooz and Dehghani, 2014; Fonkem et al., 2020) ve bu çalışmada diğer türevlerle karşılaştırmak yapmak amacıyla çalışılmıştır. Sentezi yapılan trifenilaminlere dayalı boyalar genel olarak üç alt gruptan oluşmaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalardan yola çıkarak farklı donör grup içeren (trifenilamin türevleri) boyaların tasarımı gerçekleştirilmiştir ve Şekil 6’de gösterilmektedir.

Tüm yapılar GaussView05’de çizildikten sonra Gaussian09W paket programında geometri optimizasyonları öncelikle MM2 yöntemi ve onu takip eden yarı ampirik PM3 kendi içinde tutarlı moleküler orbital (SCFMO) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Irak and Gumus, 2017). Daha sonra daha ileri geometri optimizasyonları RHF ve B3LYP/6-311++G(d,p) düzeyleri kullanılarak elde edildi. Her bir yapı için normal mod analizleri her üç

hesaplama metodunda da hiçbir negatif frekansla sonuçlanmamıştır. Hesaplama sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. TFA esas alınarak tasarlanan boyaların kuantum kimyasal hesaplama sonuçları

	$E_{(B3LYP)} (au)$	$E_{HOMO} (eV)$	$E_{LUMO} (eV)$	$E_{gap} (eV)$	μ (Debye)	Dalga Boyu (nm)	
						EST1	EST2
TFA-1	-1108.161	-5.7104	-2.4861	3.2243	8.4038	412.94	318.80
TFA-2	-1185.586	-5.5776	-2.7318	2.8458	9.6667	461,33	328.36
TFA-3	-1339.249	-5.4739	-2.7568	2.7171	9.6611	508.70	337.21
TFA-1a	-1265.455	-5.5852	-2.4139	3.1713	9.0661	420.45	322.03
TFA-1b	-1415.913	-5.3811	-2.3010	3.0801	9.2229	432.94	333.46
TFA-1c	-1878.124	-5.4129	-2.4077	3.0052	9.7908	450.74	371.68
TFA-2a	-1342.879	-5.4634	-2.6725	2.7909	10.3967	471.46	332.13
TFA-2b	-1493.343	-5.2862	-2.5626	2.7236	12.5758	482.58	344.49
TFA-2c	-1995.549	-5.3240	-2.6698	2.6542	10,9338	505.39	399.48
TFA-3a	-1496.543	-5.3479	-2.7152	2.6327	10.4974	525.09	341.92
TFA-3b	-1647.006	-5.1550	-2.6344	2.5206	13.2612	546.42	354.95
TFA-3c	-2109.212	-5.2116	-2.7128	2.4988	11.3941	554.53	405.76

Moleküllerin elektronik enerjilerine bakıldığında π -bağlayıcı grup ilaveleriyle (konjugasyon artışıyla) en düşük enerjiye sahip TFA-3 molekülü olarak bulunmuştur. TFA-1, TFA-2 ve TFA-3 moleküllerinin temel TFA yapısına donör kısımlarına $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (TFA-1a,TFA-2a,TFA-3a), $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (TFA-1b,TFA-2b,TFA-3b), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (TFA-1c,TFA-2c,TFA-3c) ilaveleriyle tasarlanan yapılarından en kararlı olanı TFA-3c olarak bulunmuştur.

Trifenilaminlere dayalı boyaların sentezinde yapıya ilave edilen sübsituentler (π -bağlayıcı grup) absorpsiyon ve floresans spektrumlarında değişikliğe yol açar. Gaz fazı fotofiziksel özelliklerini incelemek için TD-DFT hesabı yapıldı. Tabloya baktığımızda EST1 birinci geçiş durumu dalga boyunu, EST2 ikinci tekli geçiş dalga boyunu vermektedir. Bu değerler 410-560 nm aralığında değişmektedir. Gelen pikler π - π^* geçişlerinden, ikinci pikler ise donör akseptör arasındaki molekül içi yük transferinden (ICT) kaynaklanmaktadır. Tabloda da görüldüğü gibi π -bağlayıcı grup ilavesiyle artan konjugasyon sebebiyle absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma yani batokromik etki gözlenmiştir. İlk üç yapıda da dalga boyu en yüksek olan TFA-3 molekülüdür. Yine trifenilamine eklenen sübsituentlerin etkisiyle kırmızıya kaymada hatırı sayılır artış görülmektedir. Çalışılan tüm moleküller güneş

spektrumunun görünür bölgede (400-750 nm aralığında) absorpsiyon yaptığı için fotovoltaik uygulamalarda uygulanabilme olanağı var denilebilir. En iyi aday TFA-3c molekülüdür.

Elektrokimyasal parametreler HOMO-LUMO değerleriyle yorumlanır. Elektron çekici grup olarak davranan; LUMO orbitallerinin delokalize olduğu siyanoakrilik asitten, elektron verici grup olan HOMO orbitallerinin delokalize olduğu triarilaminden hesaplanır. Genel olarak elektron verici grupların sayısı arttıkça HOMO ve LUMO enerji seviyeleride değişmektedir. Tabloya bakıldığında elde edilen sonuçlarda bunu desteklemektedir. Enerji bant aralığı LUMO enerjisinden HOMO enerjisinden çıkartılarak hesaplanmaktadır. Tablodan, hesaplanan band aralığının artan konjugasyonla azaldığı görülmektedir.

Bununla beraber en düşük bant aralığına sahip molekülün (TFA-3c) gaz fazında diğer yapılara göre daha uzun dalga boyu vermiştir. TFA-1 molekülünde sadece trifenilamin(verici)-siyanoakrilikasit (alıcı) grup vardır. Bu molekülde tek bir azot vardır. TFA-2 ve TFA-3 yapılarında da yine bir tane azot vardır ancak verici ve alıcı grup arasına eklenen değişik π -köprülerle sağlanan yükseltgenme potansiyeli trifenilamin tarafına sübsütient ilavesiyle yapıları daha da kararlı hale getirmiştir. Sonuç olarak hem konjugasyonu arttırmak hem de heteroatomlar yükseltgenme potansiyelini sağa kaydırarak yapıyı daha kararlı hale getirmiştir denilebilmektedir. Yükseltgenme potansiyeli molekülün HOMO enerjisi demektir. Güneş pilinde etkili rejenerasyon sağlayabilmesi için boyanın HOMO potansiyelinin elektrolitinkinden daha düşük olması gerekmektedir. I/I^{-3} sisteminde enerji düzeyi -4,8 eV'dir (Hagfeldt and Graetzel, 1995). π -köprüsü yani konjugasyonun artması ve yine ikame gruplar ilavesi bir molekülde indirgenme potansiyeline de etki etmektedir. Konjugasyon artmasıyla birlikte indirgenme potansiyelinin yani LUMO değeri daha negatif bölgeye kaymaktadır. LUMO değeri organik molekülden TiO_2 'nin iletkenlik bandına (CB) elektron aktarımının sağlanması için TiO_2 'nin iletkenlik bandından daha yukarıda olmalıdır (TiO_2 için -4.0 eV) (Asburg et.al, 2001). Böylece sentezlenen boyalar organik boya esaslı güneş pillerinde, ışığı absorblayıp, TiO_2 'nin iletkenlik bandına elektron transferi yapabilsin (kaynak yaz). Sonuç tablosuna bakıldığında TFA-1'de dahil olmak üzere bütün moleküllerin HOMO değerleri -4,8 eV'den düşük; tüm LUMO değerleri -4,0 eV'den daha yukarıdadır. Bu da tasarlanan ve çalışılan moleküllerin enerji düzeyleri ve band aralıkları organik boyaların DSSC'lerde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, elektronik enerji, HOMO-LUMO enerjileri ve absorpsiyon dalga boyları hesaplanarak boya duyarlılaştırıcı güneş pilleri için çok farklı boyalar tasarlanabilir.

Bu yazıda, öncelikle alıcı üniteyi değiştirerek trifenilaminlere dayalı yeni verici-köprü-alıcı molekülleri içeren üç metal içermeyen organik boyayı (TPA1, TPA2 ve TPA3) tasarlandı.

TPA boyalarının yan zincirinin donör birim özellikleri araştırıldı. $-C_6H_4OCH_2CH_3$ donör ünitesinden oluşan TPA3c boyası, TPA serileri arasında boyaya duyarlı güneş pilleri için en iyi verimi göstermektedir. Tasarlanan tüm yapıların HOMO ve LUMO enerji değerlerinin TFA-1'e göre değişimiyle organik boya esaslı güneş pillerinde, ışığı absorblayıp, TiO_2 'nin iletkenlik bandına elektron transferi yapabileceği söylenebilir. Sonuç olarak, elektronik enerji, HOMO-LUMO enerjileri ve absorpsiyon dalga boyları hesaplanarak boya duyarlılaştırıcı güneş pilleri için çok farklı boyalar tasarlanabilir.

KAYNAKLAR

- Afroz, M., & Dehghani, H. (2014). Enhanced photovoltaic properties of modified redox electrolyte in dye-sensitized solar cells using tributyl phosphate as additive. *Journal of Power Sources*, 262, 140-146.
- Asbury, J. B., Wang, Y. Q., Hao, E., Ghosh, H. N., & Lian, T. (2001). Evidences of hot excited state electron injection from sensitizer molecules to TiO_2 nanocrystalline thin films. *Research on Chemical Intermediates*, 27(4), 393-406.
- Bach, U., Lupo, D., Comte, P., Moser, J. E., Weissörtel, F., Salbeck, J., ... & Grätzel, M. (1998). Solid-state dye-sensitized mesoporous TiO_2 solar cells with high photon to electron conversion efficiencies. *Nature*, 395(6702), 583-585.
- Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
- Belfield, K. D., Schafer, K. J., Mourad, W., & Reinhardt, B. A. (2000). Synthesis of new two-photon absorbing fluorene derivatives via Cu-mediated Ullmann condensations. *The Journal of organic chemistry*, 65(15), 4475-4481.
- Beytur, M., Turhan Irak, Z., Manap, S., Yüksek, H. (2019). Synthesis, characterization and theoretical determination of corrosion inhibitor activities of some new 4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-Triazol-5-one derivatives. *Heliyon*, 5(6), e01809.
- Beytur, M., Avınca, I. (2021). Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations. *Heterocyclic Communications*, 27, 1-16.
- Bignozzi, C. A., Argazzi, R., & Kleverlaan, C. J. (2000). Molecular and supramolecular sensitization of nanocrystalline wide band-gap semiconductors with mononuclear and polynuclear metal complexes. *Chemical Society Reviews*, 29(2), 87-96.
- Bonho[^]te, P., Moser, J. E., Humphry-Baker, R., Vlachopoulos, N., Zakeeruddin, S. M., Walder, L., & Grätzel, M. (1999). Long-lived photoinduced charge separation and redox-type photochromism on mesoporous oxide films sensitized by molecular dyads. *Journal of the American Chemical Society*, 121(6), 1324-1336.
- Chatterjee, T., Sarma, M., & Das, S. K. (2010). Synthesis and photo-physical properties of methoxy-substituted π -conjugated-2, 2'-bipyridines. *Tetrahedron Letters*, 51(15), 1985-1988.

- Cho, J. S., Kimoto, A., Higuchi, M., & Yamamoto, K. (2005). Synthesis of Diphenylamine-Substituted Phenylazomethine Dendrimers and the Performance of Organic Light-Emitting Diodes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 206(6), 635-641.
- Erten-Ela, S., Marszalek, M., Tekoglu, S., Can, M., & Icli, S. (2010). Synthesis, characterization and photovoltaic properties of novel molecules based on triarylamine dyes. *Current Applied Physics*, 10(3), 749-756.
- Facchetti, A., Yoon, M. H., & Marks, T. J. (2005). Gate dielectrics for organic field-effect transistors: new opportunities for organic electronics. *Advanced Materials*, 17(14), 1705-1725.
- Ferrere, S., Zaban, A., & Gregg, B. A. (1997). Dye sensitization of nanocrystalline tin oxide by perylene derivatives. *The Journal of Physical Chemistry B*, 101(23), 4490-4493.
- Fonkem, C., Ejuh, G. W., Nya, F. T., Kamsi, R. Y., & Ndjaka, J. M. B. (2020). Theoretical study of optoelectronic properties of the molecule 2-cyano-3-[4-(diphenylamino) phenyl] acrylic acid. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 17(3), 533-543.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian, Inc.:* Wallingford CT, 2009.
- Fujihira, M., Ohishi, N., and Osa, T. (1977). Photocell using covalently-bound dyes on semiconductor surfaces. *Nature*, 268(5617), 226-228.
- Grätzel, M. (2005). Mesoscopic solar cells for electricity and hydrogen production from sunlight. *Chem. Lett.*, 34, 8-13.
- Grätzel, M. (2005). Solar Energy Conversion by Dye-Sensitized Photovoltaic Cells. *Inorg. Chem.*, 44, 6841-6851.
- Hagfeldt, A., & Graetzel, M. (1995). Light-induced redox reactions in nanocrystalline systems. *Chemical reviews*, 95(1), 49-68.
- Hara, K., Sayama, K., Ohga, Y., Shinpo, A., Suga, S., & Arakawa, H. (2001). A coumarin-derivative dye sensitized nanocrystalline TiO₂ solar cell having a high solar-energy conversion efficiency up to 5.6%. *Chemical Communications*, (6), 569-570.
- Horiuchi, T., Miura, H., Sumioka, K., & Uchida, S. (2004). High efficiency of dye-sensitized solar cells based on metal-free indoline dyes. *Journal of the American Chemical Society*, 126(39), 12218-12219.
- Irak, Z. T., & Gümüş, S. (2017). Heterotricyclic compounds via click reaction: A computational study. *Noble Int. J. Sci. Res*, 7, 80-89.

- Jung, I., Lee, J. K., Song, K. H., Song, K., Kang, S. O., & Ko, J. (2007). Synthesis and photovoltaic properties of efficient organic dyes containing the benzo [b] furan moiety for solar cells. *The Journal of organic chemistry*, 72(10), 3652-3658
- Justin Thomas, K. R., Lin, J. T., Tao, Y. T., & Ko, C. W. (2001). Light-emitting carbazole derivatives: potential electroluminescent materials. *Journal of the American Chemical Society*, 123(38), 9404-9411.
- Kim, S., Lee, J. K., Kang, S. O., Ko, J., Yum, J. H., Fantacci, S., ... & Grätzel, M. (2006). Molecular engineering of organic sensitizers for solar cell applications. *Journal of the American Chemical Society*, 128(51), 16701-16707.
- Kitamura, T., Ikeda, M., Shigaki, K., Inoue, T., Anderson, N. A., Ai, X., ... & Yanagida, S. (2004). Phenyl-conjugated oligoene sensitizers for TiO₂ solar cells. *Chemistry of Materials*, 16(9), 1806-1812.
- Liang, M., Xu, W., Cai, F., Chen, P., Peng, B., Chen, J., & Li, Z. (2007). New triphenylamine-based organic dyes for efficient dye-sensitized solar cells. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(11), 4465-4472.
- Li, G., Jiang, K. J., Li, Y. F., Li, S. L., & Yang, L. M. (2008). Efficient structural modification of triphenylamine-based organic dyes for dye-sensitized solar cells. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(30), 11591-11599.
- Nasr, C., Liu, D., Hotchandani, S., & Kamat, P. V. (1996). Dye-capped semiconductor nanoclusters. Excited state and photosensitization aspects of rhodamine 6G H-aggregates bound to SiO₂ and SnO₂ colloids. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(26), 11054-11061.
- Nazeeruddin, M. K., Kay, A., Rodicio, I., Humphry-Baker, R., Müller, E., Liska, P., ... & Grätzel, M. (1993). Conversion of light to electricity by cis-X₂bis (2, 2'-bipyridyl-4, 4'-dicarboxylate) ruthenium (II) charge-transfer sensitizers (X= Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, and SCN⁻) on nanocrystalline titanium dioxide electrodes. *Journal of the American Chemical Society*, 115(14), 6382-6390.
- Otaka, H., Kira, M., Yano, K., Ito, S., Mitekura, H., Kawata, T., & Matsui, F. (2004). Multi-colored dye-sensitized solar cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 164(1-3), 67-73.
- Peumans, P., & Forrest, S. R. (2001). Very-high-efficiency double-heterostructure copper phthalocyanine/C 60 photovoltaic cells. *Applied Physics Letters*, 79(1), 126-128.
- Qin, P., Yang, X., Chen, R., Sun, L., Marinado, T., Edvinsson, T., ... & Hagfeldt, A. (2007). Influence of π -conjugation units in organic dyes for dye-sensitized solar cells. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(4), 1853-1860.
- Rao, T. N., & Bahadur, L. (1997). Photoelectrochemical studies on dye-sensitized particulate ZnO thin-film photoelectrodes in nonaqueous media. *Journal of the Electrochemical Society*, 144(1), 179.
- Rensmo, H., Keis, K., Lindström, H., Södergren, S., Solbrand, A., Hagfeldt, A., ... & Muhammed, M. (1997). High light-to-energy conversion efficiencies for solar cells based on nanostructured ZnO electrodes. *The Journal of Physical Chemistry B*, 101(14), 2598-2601.
- Rochford, J., Chu, D., Hagfeldt, A., & Galoppini, E. (2007). Tetrachelate porphyrin chromophores for metal oxide semiconductor sensitization: effect of the spacer length and anchoring group position. *Journal of the American Chemical Society*, 129(15), 4655-4665.
- Sariciftci, N. S., Smilowitz, L., Heeger, A. J., & Wudl, F. (1992). Photoinduced electron transfer from a conducting polymer to buckminsterfullerene. *Science*, 258(5087), 1474-1476.

- Sayama, K., Sugino, M., Sugihara, H., Abe, Y., & Arakawa, H. (1998). Photosensitization of porous TiO₂ semiconductor electrode with xanthene dyes. *Chemistry letters*, 27(8), 753-754.
- Sayama, K., Hara, K., Mori, N., Satsuki, M., Suga, S., Tsukagoshi, S., ... & Arakawa, H. (2000). Photosensitization of a porous TiO₂ electrode with merocyanine dyes containing a carboxyl group and a long alkyl chain. *Chemical Communications*, (13), 1173-1174.
- Spraul, B. K., Suresh, S., Sassa, T., Herranz, M. Á., Echegoyen, L., Wada, T., ... & Smith Jr, D. W. (2004). Thermally stable triaryl amino chromophores with high molecular hyperpolarizabilities. *Tetrahedron letters*, 45(16), 3253-3256.
- Stergiopoulos, T., Arabatzis, I. M., Cachet, H., & Falaras, P. (2003). Photoelectrochemistry at SnO₂ particulate fractal electrodes sensitized by a ruthenium complex: solid-state solar cell assembling by incorporating a composite polymer electrolyte. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 155(1-3), 163-170.
- Tang, C. W. (1986). Two-layer organic photovoltaic cell. *Applied physics letters*, 48(2), 183-185.
- Thekkat, M., Schmitz, C., & Schmidt, H. W. (2002). Fully vapor-deposited thin-layer titanium dioxide solar cells. *Advanced Materials*, 14(8), 577-581.
- Tsubomura, H., Matsumura, M., Nomura, Y., & Amamiya, T. (1976). Dye sensitised zinc oxide: aqueous electrolyte: platinum photocell. *Nature*, 261(5559), 402-403.
- Velusamy, M., Justin Thomas, K. R., Lin, J. T., Hsu, Y. C., & Ho, K. C. (2005). Organic dyes incorporating low-band-gap chromophores for dye-sensitized solar cells. *Organic Letters*, 7(10), 1899-1902.
- Xu, W., Peng, B., Chen, J., Liang, M., & Cai, F. (2008). New triphenylamine-based dyes for dye-sensitized solar cells. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(3), 874-880.
- Xu, J., Wang, L., Liang, G., Bai, Z., Wang, L., Xu, W., & Shen, X. (2010). Density Functional Theory Study on Triphenylamine-based Dye Sensitizers Containing Different Donor Moieties. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 31(9), 2531-2536
- Zafer, C. (2006). Organik Boya Esaslı Nanokristal Yapılı ince Film Güneş Pili Üretimi. *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Doktora tezi.



Covid-19’da Kullanılan İlaçların Hesapsal Çalışmaları

Fatma ALOĞLU¹, Zeynep Şilan TURHAN²

Makalenin Alanı: Kimya

Makale Bilgileri	Öz
Geliş Tarihi 29.05.2021	Bu çalışmada dünyayı etkisi altına alan Covid-19 hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların literatürde olan hesapsal çalışmaları bir araya getirilmiştir. Covid-19 için Favipiravir (F), Hidroksiklorokin (H) ve Oseltamivir (O) moleküllerinin kombinasyon çalışmaları incelenmiştir. Covid-19 için olası kombinasyonlar F + H, F + O, H + O ve F + H + O şeklindedir. İki inhibitörün kombinasyonu arasında, F + H kombinasyonun iyi bağlanma afinitesi gösterdiğine ulaşılmıştır. Benzer şekilde, üç kombinasyon ilaç için F + H + O, ilgili protein ile bağlanma afinitesinde daha fazla önemli artış gözlenmiştir. Sonuç olarak, moleküler yerleştirmenin, kombinasyon ilaçların daha güçlü bağlanma afinitesini doğrulayan verileri elde edilmiştir.
Kabul Tarihi 22.06.2021	
Anahtar Kelimeler Covid-19 Klorokin Hidroksiklorokin Favipiravir Oseltamivir	
Article Info	
Received 29.05.2021	In this study, computational studies in the literature of drugs used in the treatment of Covid-19 disease, which affects the world, are brought together. Combination studies of Favipiravir (F), Hydroxychloroquine (H) and Oseltamivir (O) molecules for Covid-19 were investigated. Possible combinations for Covid-19 are F + H, F + O, H + O and F + H + O. It was found that between the combination of the two inhibitors, the F + H combination showed good binding affinity. Similarly, for the three combination drugs F + H + O, more significant increases in binding affinity with the respective protein were observed. As a result, data of molecular insertion were obtained confirming the stronger binding affinity of combination drugs.
Accepted 22.06.2021	
Keywords Covid-19 Chloroquine Hydroxychloroquine Favipiravir Oseltamivir	
Abstract	

1. GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altında bırakan Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)’nin yol açtığı akut solunum sıkıntısı sendromuna karşı henüz bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. 2019 aralık ayından bu yana dünya genelinde 3,8 milyondan fazla, ülkemizde ise 49 binden fazla can kaybına sebep olan Covid-19’un tedavisine alternatif olarak Klorokin ve Hidroksiklorokin ilaçlarının kullanılacağı dikkat çekmektedir. Klorokin ve Hidroksiklorokin moleküllerine ilginin artmasının sebebi 2000’li yılların başında ortaya çıkan SARS pandemisine karşı etkili olmaları ve klinik kullanımda benzer şekilde Covid-19’a karşı da etki göstermiş olmalarıdır. Klorokin ve Hidroksiklorokin’in *in vitro* antiviral etkisi bilinmektedir. Kinin türevi bileşikler olan Klorokin ve

¹ İğdir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü-İğdir; e-mail: fatos.aloglu@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-1226-7082

² İğdir Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü-İğdir; e-mail: zeynepilanturhan@hotmail.com;
ORCID: 0000-0002-3587-2576 (Sorumlu Yazar)

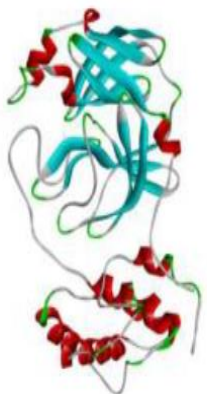
Hidroksiklorokin'in bu hastalıkla m¼cadelede yararlı olabileceğini g¼stermiŐtir. Yapılan alıŐmalar bu molek¼llerin viral DNA ve RNA polimeraz enzimlerini, viral protein glikozilasyonunu ve vir¼Ő çoğalmasını inhibe ettiğini g¼stermiŐtir. S¼z konusu vir¼Ő hedef h¼crelere anjiyotensin d¼n¼Őt¼r¼c¼ enzim 2 (ACE2) aracılığı ile bağlanır (Velavan and Meyer, 2020). Klorokin ve Hidroksiklorokin ACE2'nin terminal glikozilasyonunu inhibe etmesinden ve sitokin salınımını modifiye etmesinden ¼t¼r¼ SARS tedavisinde tercih edilmiş ve bug¼n de Covid-19 tedavisinde kullanılabileceği ¼ng¼r¼lm¼Őt¼r (Hendaus, 2020; Chowdhury, 2020; Khan et al., 2020). Yapılan çalışmalarda, bazı kombinasyon ilaçlarının COVID-19'a uygulanabilirliği test edilmiştir. Amaca uygun bazı ilaçların etki mekanizmasını incelendiğinde; Favipiravir (F), Hidroksiklorokin (H) ve Oseltamivir (O) molek¼llerinin etkinliği saptanmıştır. ADME analizi, SARS-CoV-2'nin 3CLpro resept¼r proteinine karşı F, H, O kombinasyonunun g¼c¼l¼ inhibe edici olasılığının olduğu g¼r¼lm¼Őt¼r. Kuvvetli bağlanma afinitesi, inhibit¼r, resept¼r arasındaki hidrojen bağı etkileşimi sayısı ve molek¼ler yerleŐtirmeden hesaplanan d¼Ő¼k inhibisyon sabiti, F + H + O: 3CLpro kombinasyonunun daha iyi kompleksleŐme olasılığını doğrulamıştır. Potansiyel enerji (Eg), sıcaklık (T), yoğunluk, basınç, SASA enerjisi, etkileşim enerjileri, Gibbs serbest enerjisi (ΔG_{bind}) gibi molek¼ler dinamik (MD) sim¼lasyonlarından elde edilen çeşitli termodinamik çıktılar da F + H + O arasındaki karmaŐıklıđı desteklemiŐtir.

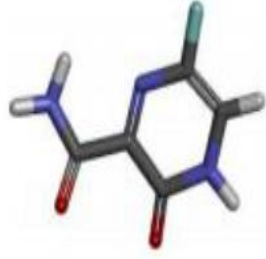

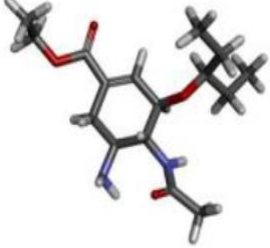
SARS-CoV2 enfeksiyonlarını hedeflemek için potansiyel bir kurşun inhibit¼r¼ olarak Favipiravir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir kombinasyon ilaçlarının g¼c¼l¼ etkileri g¼r¼lm¼Őt¼r. CoV-2 vir¼Őne karşı ilaçların yeniden kullanımının farklı seçenekleri arasında, ¼zellikle İnfluenza, Ebola, HIV, Hepatit gibi diğer viral hastalıklar için halihazırda kullanımda olan antiviral ilaçlar, b¼y¼k ¼lde COVID-19 hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır (Panyod et al., 2020; Gupta et al., 2020; Chowdhury, 2020a). Genellikle herhangi bir antiviral ilaç, enfekte olan vir¼Ő¼ ¼ hayati aşamada hedefler; ilaç vir¼Ő¼n canlı h¼creye girmesine direnebilir, vir¼Ő¼n h¼cre içinde çoğalmasını ¼nleyebilir, enfekte eden vir¼Ő¼n insan organlarına verdiği zararı en aza indirebilir (Baron et. al., 1996). Tek bir antiviral ilaç birden çok proteini hedef alabilir. Mevcut tıp end¼strisinde, çok sayıda bulunan bu t¼r antiviral ilaçların birçok ¼rneđine sahibiz. ¼rneđin, sofosbuvir, ribavirin ve remdesivir, hepatit C vir¼Ő¼ için iyi bilinen onaylanmıŐ ilaçlardır (Fried et al., 2002). Remdesivir ayrıca Ebola, zika vir¼Őleri ve Őimdi de CoV-2 vir¼Őne karşı g¼c¼l¼ yeniden kullanım potansiyelini oluşturmuştur (Cao et al., 2020). Replikasyonunu bloke eden Favipiravir ve Oseltamivir, Ebola vir¼Ő¼, Lassa vir¼Ő¼ ve İnfluenza vir¼Őlerinin tedavisinde araŐtırılmıŐtır. Benzer Şekilde Lopinavir ve Ritonavir başlangıçta HIV hastalarının

tedavisi için geliştirilmiştir. Şu anda mevcut CoV-2 acil durumunda, yukarıda belirtilen tüm viral ilaçlar COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır (Costanzo et al., 2020). Antibiyotik ilaçlar bir bakterinin çeperine saldırır. Ayrıca bu ilaçlar bakterilerin hücre çeperinde peptidoglikan adı verilen bir molekülü sentezlemesini engeller. Peptidoglikan, insan vücudunda hayatta kalması için çepere ihtiyaç duyduğu gücü sağlar (Kapoor, 2017). Sıtma, romatoid artrit, kronik diskoid lupus eritematozun tedavisi için, Hidroksiklorokin aktif olarak kullanılmaktadır. COVID-19 tedavisi için bazı bireysel antiviral ve antibiyotik ilaçlar, hastalarda enfeksiyonlara karşı test edildiğinde daha düşük ila orta derecede etkinlik göstermiştir. Bunlardan bazıları: Klorokin, Hidroksiklorokin, Nafamostat (Muralidharana et al., 2020; Chowdhury and Pathak, 2020). Klinisyenlerin COVID-19'a karşı savaşmak için kullandıkları bir diğer etkili tedavi yöntemi, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için bilinen iki veya daha fazla farklı antiparazitik ilaç, immünomodölatör veya doğal ilaçların kullanıldığı kombinasyon ilaç tedavisidir (Dyall et al., 2014; Ter Meulen et al., 2006; Khan et al., 2020). Kombinasyon ilaçları, MERS-CoV enfeksiyonunun tedavisi için etkinliklerini göstermiştir. Lopinavir ve Ritonavir kombinasyonu, MERS-CoV enfeksiyonunun tedavisi için en çok test edilen ve amaca uygun kombinasyon ilaçlarından biridir (Chan, et al., 2015).

COVID-19 tedavisi için, Hidroksiklorokin ve Favipiravirin antibiyotik ve antiviral ilaç kombinasyonu halihazırda test edilmektedir (Costanzo et al., 2020). Benzer şekilde, Hidroksiklorokin + Azitromisin, Favipiravir + Nafamostat Mesilat (Doi et, al. 2020) veya Lopinavir + Oseltamivir + Ritonavir SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı halihazırda kullanılmaktadır (Muralidharan et al., 2020).

Tablo 1: Reseptör protein, Favipiravir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir bileşiklerinin yapıları

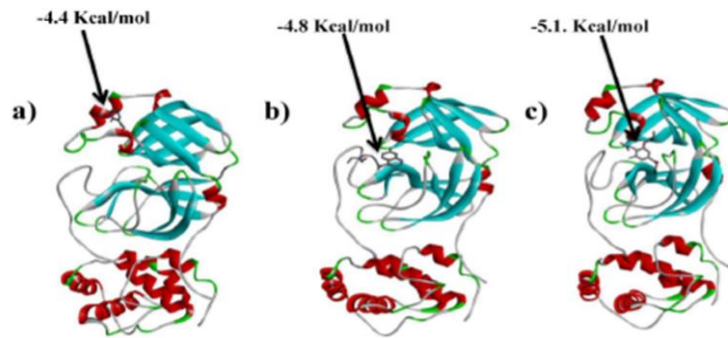
Bileşik İsmi	Yapı
Protease (6LU7)	

<p>Favipiravir (F) (C₅H₄FN₃O₂)</p>	
<p>Hidroksiklorokin (H) (C₁₈H₂₆ClN₃O)</p>	
<p>Oseltamivir (O) (C₁₆H₂₈N₂O₄)</p>	

Yapılan alışmalarda, COVID-19 için en çok önerilen bazı antiviral ve antibiyotik ilaç kombinasyonunun etki mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır. Önerilen kombinasyon yapıları tablo 1’de verilen Favipiravir + Hidroksiklorokin + Oseltamivir’dir (Furuta et al., 2002).

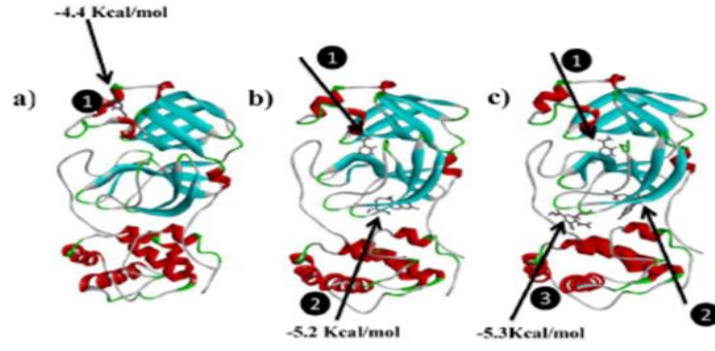
Sentetik bir n ilaç olan Favipiravir, İnfluenza virüsüne karşı antiviral aktivitesi için halihazırda test etmiştir. Zaten Ebola virüsünün, Lassa virüsünün ve Őimdi de COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır (Cai et al., 2020). Hidroksiklorokin, genellikle sıtma, romatoid artrit, kronik diskoid lupus eritematozus ve sistemik lupus eritematozus tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır (Ben-Zvi et al., 2012). Oseltamivir, İnfluenza virüsleri A ve B ile enfeksiyonun tedavisi ve profilaksisinde kullanılan antiviral bir ilaçtır (Hurt et al., 2009). Mevcut alışmada Favipiravir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir ilaçlarının ayrı ayrı ve kombinasyon modlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı uygulanabilirliği açısından yeniden kullanımı üzerine çalışılmıştır. Reseptör 3CLpro proteaz ve inhibitör ligand ilaçları arasındaki etkileşimi anlamak için enerji minimizasyonu, moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik (MD) simülasyonları gibi teknikler kullanılmıştır. SARS-CoV-2, pozitif olarak algılanan tek sarmallı RNA’ya sahip bir virüstür. CoV-2’nin protein yapısı sivri u, zar, zarf ve

nükleokapsid içerir (Woo et al., 2005). CoV-2 virüsünün yapısı, virüsün genomik dizisi araştırma dünyasında zaten bilindiği için dünyaya görüldükten sonra çok hızlı bir şekilde karakterize edilmiştir (Wu, et al., 2020). Ortaya çıkan CoV-2 virüsünün ve halihazırda bilinen CoV virüsünün yapıları çok benzerdir. Benzerlik endeksi yaklaşık %95'tir (Yin et al., 2020). Dolayısıyla, CoV-2'nin 3-kimotripsin benzeri viral proteazının (3CLpro) tanımlama sürecinin çok daha hızlı olduğu görülmüştür. Hızlı ilaç keşfi için benzerlik endeksi önemli bir rol oynar (Jiang et al., 2020). Yapısal olmayan proteinleri oluşturmak için 3CLpro, poli-proteini 11 farklı bölgede böler. Süreç, viral replikasyon yolunda önemli bir rol oynar. 3CLpro, aşırı değişkenlik gösteren 3 uçta bulunur. Bu nedenle 3CLpro, taramada potansiyel bir hedef veya anti-koronavirüs inhibitörleridir (Deng et al., 2014). Burley'in çalışmasında, ilaç moleküllerinin ana hedef proteini olarak 3CLpro proteazları (6LU7) kullanılmıştır (Burley et al., 2019). Başka bir çalışmada, hedef protein varlığında bağımsız ligandlar (F, H, O) ve ayrıca kombinasyon modları (F + H, F + H + O) için MD simülasyonları gerçekleştirilmiş ve oluşum olasılığı incelenmiştir (Chowdhury, 2020b).



Şekil 1. İlaçlar için bağlanma enerjileri ve bağlanma yerleri a) F, b) H ve c) O, tek tek yerleştirme yoluyla protein 6LU7'ye doğru (Chowdhury, 2020b).

Şekil 1'de görölen moleküler yerleştirme sonuçlarından ilk olarak, F durumunda, poz 1 için en düşük bağlanma enerjisini (-4.4 kcal/mol), toplanan enerjiyi (53.0422) ve inhibisyon sabiti ($5.9 \times 10^{-4}M$) 300K'da ve bu nedenle poz 1 en uygun ligand: reseptör (F: 6LU7) karmaşık yapı olarak kabul edildi. Benzer Şekilde, H ve O durumunda, poz 1 için en düşük bağlanma enerjileri elde edildi (-4.8 kcal/mol ve -5.1 kcal/mol).



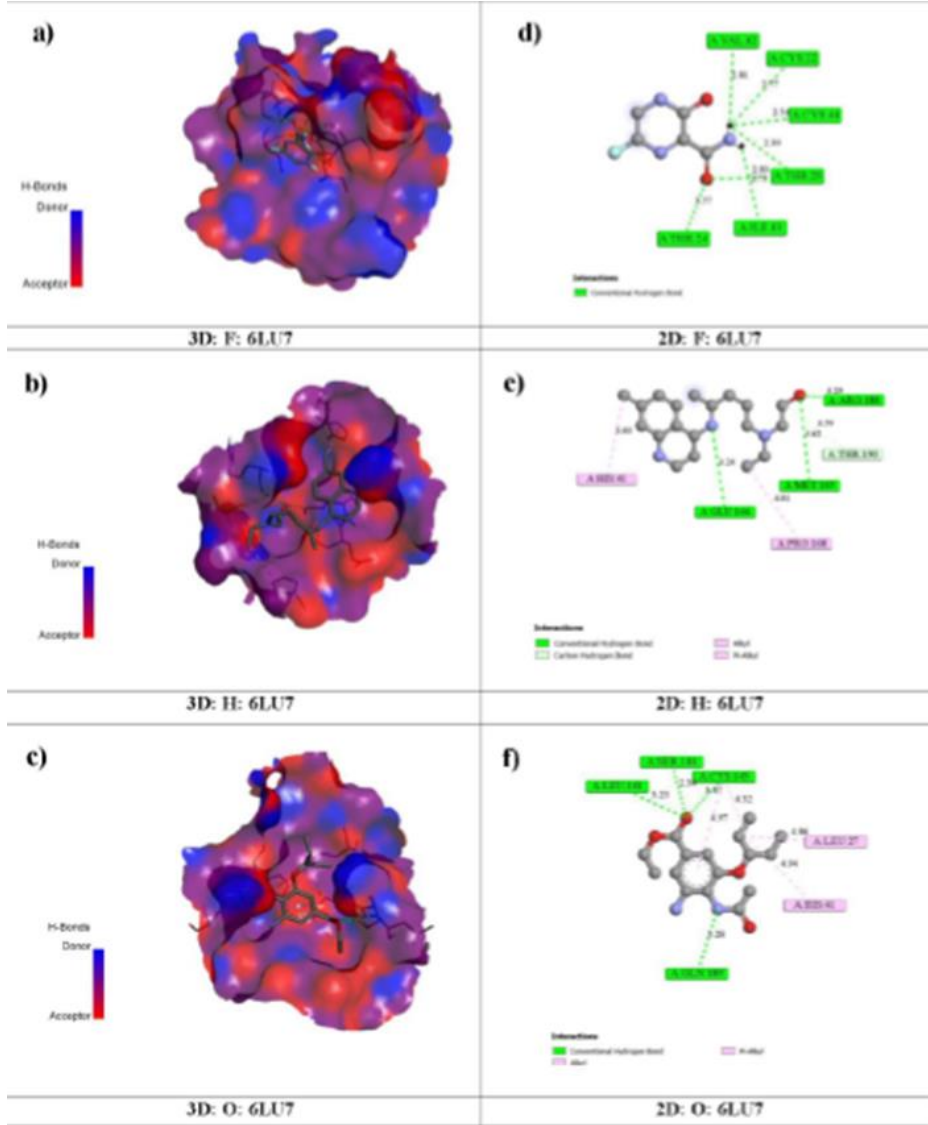
Şekil 2. İlaç için bağlanma enerjileri ve bağlanma bölgeleri a) F, b) F+H ve c) F+H+O, protein 6LU7'ye doğru sıralı yerleştirme ile (Chowdhury, 2020b).

Şekil 2'de görölen sıralı yerleştirme mekanizması, kombinasyon ilaçlarının reseptör proteini 6LU7 için inhibitörler olarak kullanılmıştır. Çalışmada çeşitli ilaç kombinasyonları kullanılmıştır. Bunlar: F + H, F + O, H + O ve F + H + O. İki inhibitörün kombinasyonu arasında, F + H kombinasyonu, sıralı yerleŐtirmeden 6LU7'ye karşı daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. Kombinasyonunun bağlanma afinitesi iki ilaç F + H: 6LU7 kompleksi, 6LU7 ile bireysel kompleksleŐmelerinden bağlanma enerjisinde (-5.2 kcal/mol) önemli artış göstermiştir. Benzer şekilde, üç kombinasyon ilaç için F + H + O, 6LU7'ye doğru bağlanma afinitesinde (-5.3 kcal/mol) daha fazla önemli artış gözlenmiştir. Bu nedenle, bireysel ve sıralı yerleştirme sonuçlarından, bağlanmanın F + H + O kombinasyonu için afinite, F + H kombinasyonundan ve F, H ve O'nun ayrı formlarından daha iyidir.

Tablo 2. Alıcı protein 6LU7 ile F, F + H ve F + H + O'nun yerleşik yapısı için etkileşim parametreleri (Chowdhury, 2020b).

Ligand	Binding affinity (kcal/mol)	Hydrogen bonded interaction(donor: acceptor, distance in Å)[Type of bond]	Dreiding energy (ligand)	Dipole moment of ligand (Debye)	Inhibition Constant(M) $K_i=e^{-\Delta G/RT}$
F	-4.4	(A:THR24:HN -:UNK0:O, 2.00099)[C- H Bond] (A:THR24:HG1 -:UNK0:O,2.30365) [C-H Bond] (A:THR25:HN -: :UNK0:O,2.82701) [C-H Bond] (:UNK0:H -: A:CYS22:O,2.76702) [C-H Bond] (:UNK0:H -: A:THR25:OG1, 2.39306) [C-H Bond] (:UNK0:H -: A:VAL42:O, 2.80565) [C-H Bond] (:UNK0:H -: A:CYS44:O, 2.54365) [C-H Bond] (:UNK0:H -: A:ILE43:O,2.72896) [C-H Bond]	53.0422	2.437	5.9×10^{-4}
F+H	-5.2	(A:GLN110:HE21 -: :UNK0:N,2.70214) [C-H Bond] (A:GLN110:HE2 -: :UNK0:N,2.72991) [C-H Bond] (:UNK0:H -:A:THR111:O,2.5057) [C-H Bond]	171.402	2.444	1.5×10^{-4}
F+H+O	-5.3	(:UNK0:H30 -:A:LYS137:O, 2.4748) [C-H Bond] (:UNK0:H31 -: A:LYS137:O,2.26105) [C-H Bond] (:UNK0:H32 -:A:GLY138:O, 2.24204) [C-H Bond]	100.595	3.964	1.3×10^{-4}
C-H Bond- [Conventional Hydrogen Bond]					

Şekil 3'de ise bireysel protein ve ligand, farklı bir enerji düşüşü değeri gösterir. Ancak reseptör protein ve ligand kompleksi oluşturduğunda, enerjiden kurtulmanın bireysel değerden daha az değerini gösterir. En düşük moleküler simülasyonlar için genel bir kuvvet alanı enerjisi, proteinin en uygun yapısı, ligand kompleks yapısı anlamına gelir (Mayo et al., 1990).



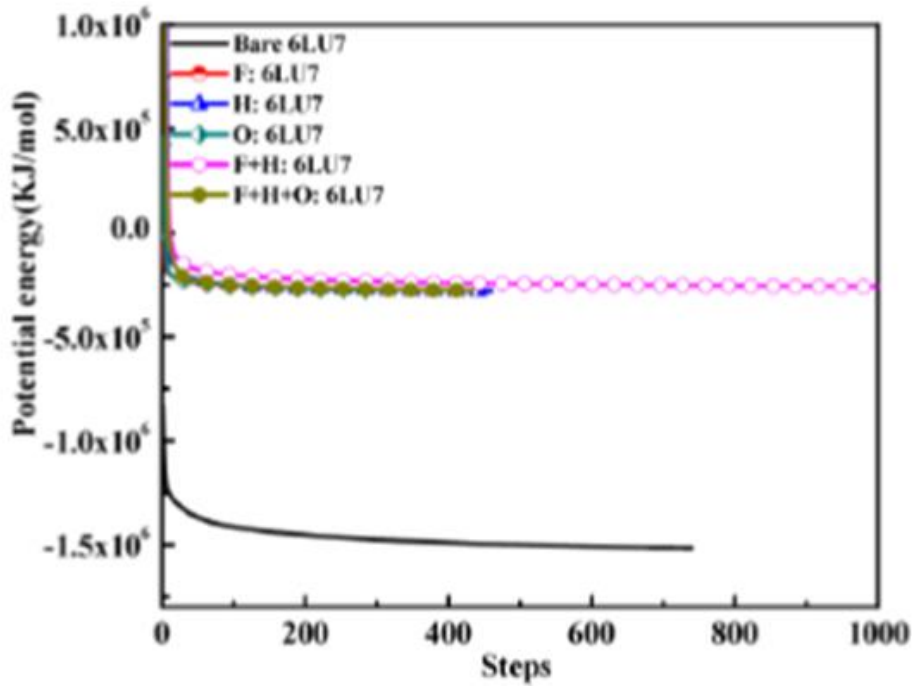
Şekil 3: Donör: H-bağı etkileşimi açısından en iyi poz için alıcı yüzeyi a), b), c) F:6LU7, H:6LU7, O: 6LU7 d), e), f) F'den elde edilen pozdaki olası etkileşim türleri: 6LU7, H:6LU7, O:6LU7 (Chowdhury, 2020b)

2. MATERYAL VE YÖNTEM

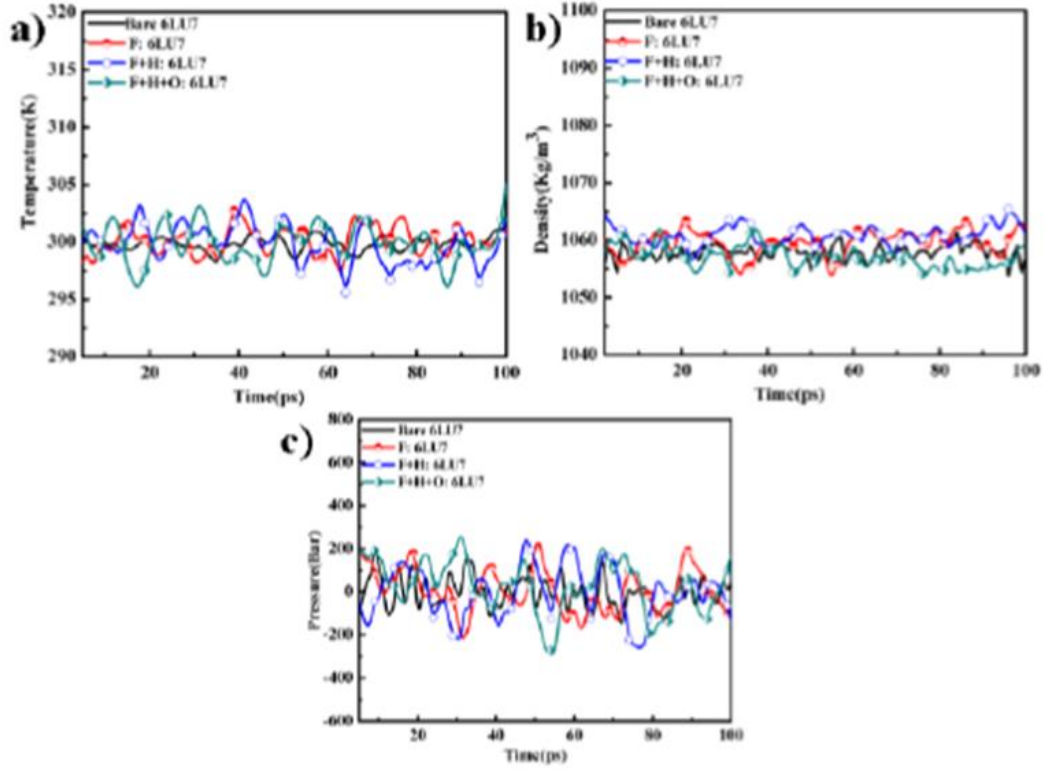
Bu çalışma sistematik derleme yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Anahtar kelimeler Google Scholar'da taratılmıştır. Ulaşılan 42 makalenin 30 tanesi derlenerek bir araya getirilmiştir. Yazıda hem araştırma makalelerinden hem de derleme makalelerinden yararlanılmıştır.

3. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Moleküler yerleştirmenin sonuçları, F + H + O kombinasyonunun, reseptör proteini 6LU7'nin uygun aktif bölgesine kolayca inhibe edilebileceğini ve kolaylıkla en iyi olası kararlı kompleks F + H + O:6LU7 oluşturabileceğini gösterir. Reseptör ve inhibitör arasında moleküller arası hidrojen bağının varlığı da inhibitör-reseptör kompleksi oluşumu için baskın bir rol oynar. F + H + O ve 6LU7 protein kalıntıları arasındaki hidrojen bağlı etkileşimlerin ortaya çıkması, F + H + O ve 6LU7 arasında kompleks oluşum olasılığını da doğrulamaktadır.



Şekil 4. 6LU7 reseptörünün potansiyel enerjisi ve 6LU7 ile F, H, O, F + H ve F + H + O'nun kompleks yapıları (Chowdhury, 2020b).



Şekil 5. a), b), c) ıplak durumda protein 6LU7 için Sıcaklık, Yoğunluk ve Basınç hesaplanan veriler, F: 6LU7, F + H: 6LU7, F + H + O: 6LU7 kompleksi (Chowdhury, 2020b).

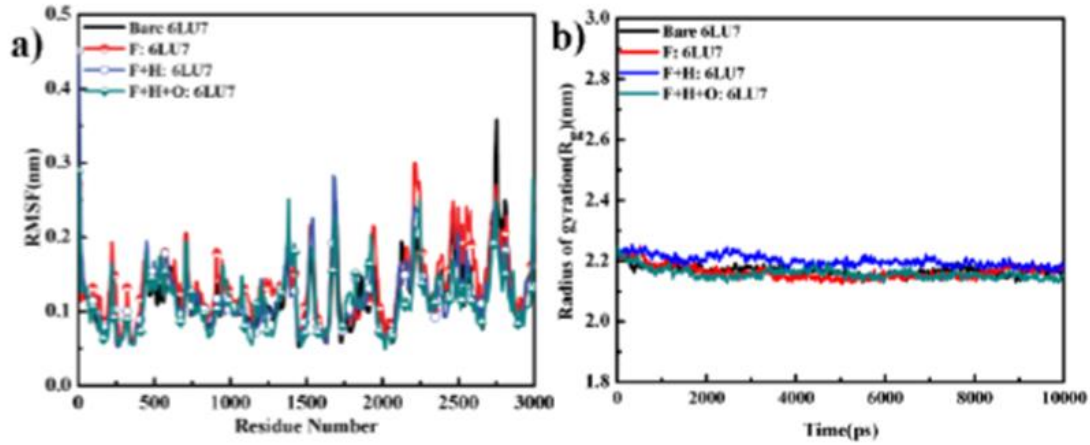
Karmaşık sistemin bu termodinamik parametreleri, kararlılığı bilmek ve reseptör proteininin çıplak durumda ve karmaşık yapıda olası konfigürasyon deđiŐikliklerini zaman özümlü simülasyon yörüngesinde gözlemlmek için kullanılır. Bazı önemli termodinamik parametreler, RMSD, RMSF, potansiyel enerji, Rg, moleküller arası H-bağları, SASA, protein ligand kompleks yapıları için bağlı olmayan etkileşim enerjileridir.

Tablo 3. Çıplak durumda reseptör proteini 6LU7 için ve F: 6LU7, F + H: 6LU7 F + H + O: 6LU7 kompleks yapısı için MD simülasyonlarından elde edilen istatistiksel veriler (Chowdhury, 2020b).

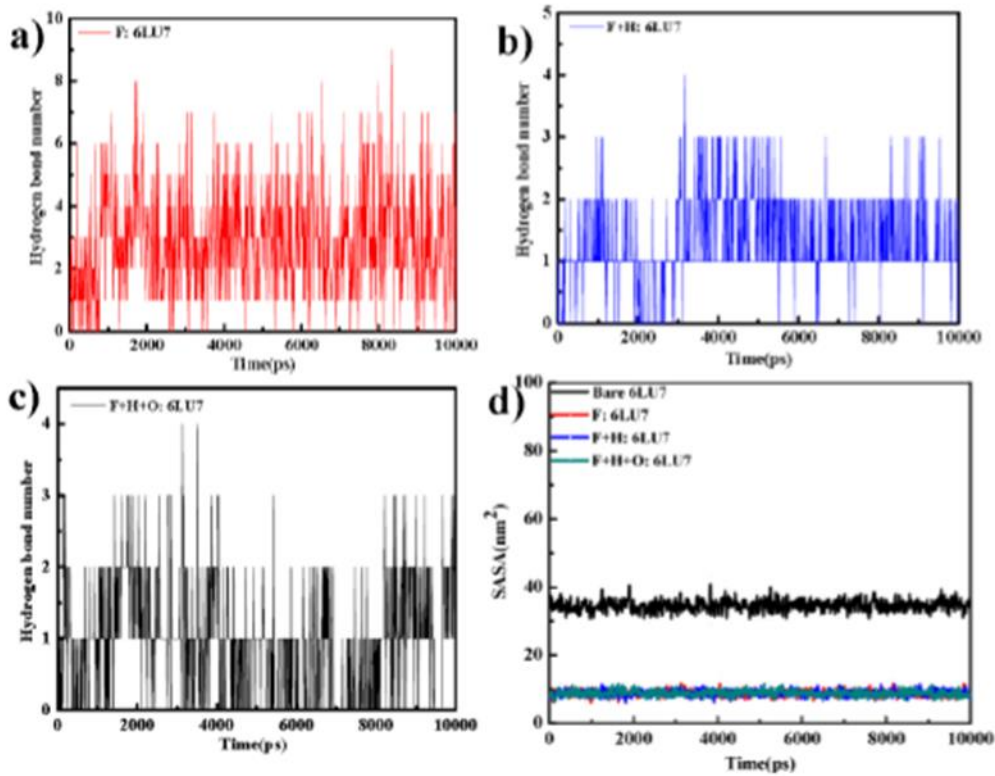
S. No	Parameter	Bare protease (6LU7)		F: 6LU7		F+H: 6LU7		F+H+O: 6LU7	
		Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
1.	SR Coulombic Interaction Energy (KJ/mol)	NA	NA	-50±10	50-100	-29.5403±2.4	10-80	-61.5296±2.9	0-80
2.	SR LJ Interaction Energy (KJ/mol)	NA	NA	-85±13	10-60	-195.724±4.2	-130-220	-130.209±3.3	-30-70
3.	RMSD (nm)	0.22	0.13-0.32	0.25	0.10-0.40	0.21	0.12-0.29	0.22	0.14-0.31
4.	Inter H-Bonds:	NA	NA	5	0-9	2	0-3	3	0-4
5.	Radius of gyration	2.18±0.01	2.13-2.24	2.21±0.1	2.20-2.21	2.21±0.2	2.16-2.26	2.18±0.001	2.12-2.25
6.	SASA (nm ²)	30-35	33	6-10	8	6-10.5	8.2	6-9	7.5
7.	Potential Energy (KJ/mol)	1.26×10 ⁶ ±56.7	-7.0×10 ⁵ --3×10 ⁶	-0.25×10 ⁶ ±26.7	-3.4×10 ⁴ --2.8×10 ⁵	-0.25×10 ⁶ ±26.7	-3.4×10 ⁴ --2.8×10 ⁵	0.25×10 ⁶ ±26.7	-3.4×10 ⁴ --2.8×10 ⁵
8.	Binding energy(ΔG)(KJ/mol)	NA	NA	-16.871±27.987	NA	-123.684±67.977	NA	-214.372±47.627	NA
9.	Van der Waal Energy(ΔE _{vdw})(KJ/mol)	NA	NA	-0.011±0.011	NA	-146.525±87.807	NA	-296.393±45.034	NA
10.	Electrostatic Energy(ΔE _{elec})(KJ/mol)	NA	NA	-0.016±0.263	NA	-8.830±11.978	NA	-49.616±13.931	NA
11.	Polar Solvation Energy(ΔE _{polar})(KJ/mol)	NA	NA	-16.850±27.965	NA	45.328±47.037	NA	166.828±26.045	NA
12.	SASA Energy (ΔE _{sasa})(KJ/mol)	NA	NA	-0.006±2.088	NA	-13.657±67.977	NA	-27.191±4.325	NA

F + H + O:6LU7 (0.22nm) ve konakçı protein (0.22nm) için ortalama RMSD değeri, kombinasyon modunda en iyi stabil kompleks yapıyı teyit etmektedir. Ayrıca konakçı proteinin, F + H + O kombinasyon ligandının varlığında, F + H + O:6LU7 kompleksasyonunun kombinasyon modlarında veya bireysel olarak diğer komplekslere kıyasla daha iyi stabilitesini doğrulayan önemli bir değişiklik göstermediğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, RMSF durumunda, tüm karmaşık yapılar arasında F:6LU7, H:6LU7, O:6LU7, F + H:6LU7 ve F + H + O: 6LU7, tüm karmaşık yapılarda reseptör ve inhibitörler arasında daha az dalgalanma gözlemlenmiştir. RMSF değerlerindeki mükemmel benzerlik, karmaşık yapının protein omurgasını etkilemediğini doğrulamıştır. Tüm grafikten, F + H + O: 6LU7 için RMSF değeri, yerleşik protein ile tamamen aynıdır, yerleştirilmiş yapıda çok daha az dalgalanma anlamına gelir. Dönme yarıçapı (Rg) bize karmaşık bir yapının veya omurga reseptör proteininin sıkıştırılmış doğasını anlatır. Toplam zaman yörüngesi boyunca (0 ps ila 10000 ps) Rg

değerlerinin değişimi, tüm karmaşık yapıların F:6LU7, H:6LU7, O:6LU7, F + H:6LU7 ve F + H + O:6LU7'nin oldukça kararlı ve sıkıştırılmış yapılar göstermektedir F + H + O:6LU7 ve çıplak 6LU7'nin Rg'si, 2.13 - 2.24 nm arasında bir dalgalanma ile ortalama 2.18 nm değerine sahip mükemmel bir eşleşme gösterir.



Şekil 6. a) Çıplak durum 6LU7 ve kompleks (F: 6LU7, F + H: 6LU7 ve F + H + O: 6LU7) yapısı için RMSF, b) Çıplak durum 6LU7 ve kompleks için Rg (F: 6LU7, F + H: 6LU7 ve F+H+O: 6LU7) yapısı (Chowdhury, 2020b).



Şekil 7. a), b), c): Toplam zaman yörüngesi için kompleks (F: 6LU7, F+H: 6LU7, F+H+O: 6LU7) yapısı için moleküller arası Hidrojen bağ sayıları ve d) 6LU7 proteini için SASA alanı çıplak durum ve karmaşık (F: 6LU7, F + H: 6LU7, F + H + O: 6LU7) yapı için (Chowdhury, 2020b).

Ligand: reseptör protein kompleks yapısının stabilitesi, bağlı olmayan etkileşimlerin katkısına bağlıdır. Ligand ve reseptör proteini, karmaşık yapının stabilitesini tanımlamak için baskın bir rol oynar. Bu çalışmada, F: 6LU7, F + H: 6LU7, F + H + O: 6LU7 farklı kompleks kombinasyonları için hidrojen bağlı etkileşim sayısının 0 ile 8, 0 ile 3 ve 0 ile 3 arasında değiştiği gözlenmiştir. MD simülasyonları aracılığıyla tüm kombinasyon ilaçları için inhibitör-reseptör arasında moleküller arası hidrojen bağlı etkileşimlerin elde edilen sayıları, moleküler yerleştirme sonuçlarıyla mükemmel bir şekilde eşleşmiştir. Tüm inhibitör kombinasyonları (F, H, O, F + H ve F + H + O) arasında en iyi bağlanma afinitesi F + H + O: 6LU7 dur. Moleküler yerleştirme, yalnızca protein-ligand kompleksinin bağlanma enerjisini tahmin eder. Kombinasyon ilacının F + H + O'nun reseptör 6LU7 proteini ile güçlü bir şekilde bağlandığı ve diğerleri arasında maksimum stabilite gösterdiği sonucuna varılabilir. Karma ilaçların yeniden kullanılması, daha önce HIV, Ebola ve diğer koronavirüsler gibi birçok viral hastalıkla mücadelede etkinliklerini kanıtlamıştır. Mevcut çalışmalar ile bazı kombinasyon ilaçlarının etki mekanizmasını, bazı yaygın antiviral ve antibiyotik ilaçları Favipiravir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir gibi COVID-19'a karşı yeniden kullanarak tanımaya çalışmışlardır. ADME analizinden elde edilen fizyokimyasal, tıbbi kimya ve farmakokinetik gibi özellikler, SARS-CoV-2 protein 3CLpro'ya karşı güçlü bir F, H, O inhibitör fırsatı bulmuştur.

Moleküler yerleştirmenin sonuçları, kombinasyon ilacının daha güçlü bağlanma afinitesini doğrulamıştır. (F + H + O inhibisyonu diğer kombinasyonlara kıyasla CoV-2 virüsüne (-5.3 kcal/mol) karşı.) F, H, O gibi bireysel inhibisyon en düşük inhibisyon sabitinin (1.3×10^{-4} M) varlığı da F + H + O'nun 6LU7 proteaz ile daha iyi kompleksleşmesi olasılığını ortaya koydu. Moleküler dinamik simülasyonları ile elde edilen farklı termodinamik parametreler F + H + O kombinasyonu ve CoV-2 proteini (6LU7) arasındaki en iyi karmaşık yapının kararlılığını da doğrulamıştır. Ortalama RMSD'nin F + H + O: 6LU7 (0.22 nm) ve konakçı protein (0.22 nm) arasındaki mükemmel yakınlığı, konakçı protein içinde önerilen kombinasyon ilacının aktifliğini doğrulamıştır. F + H + O: 6LU7 kompleksi için en düşük SASA enerjisi, F + H + O kombinasyonunun en iyi kararlılığını doğrulamıştır. Hidroksiklorokin + Oseltamivir, SARS-CoV-2 virüsünü hedef almak için umut verici bir potansiyel inhibitör olarak kullanılmak üzere güçlü adaylığını ortaya koymuştur. *In-silico* sonuçlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını hedeflemek için potansiyel bir kurşun inhibitörü olarak Favipiravir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir kombinasyon ilaçlarının güçlü adaylığına sahiptir.

KAYNAKLAR

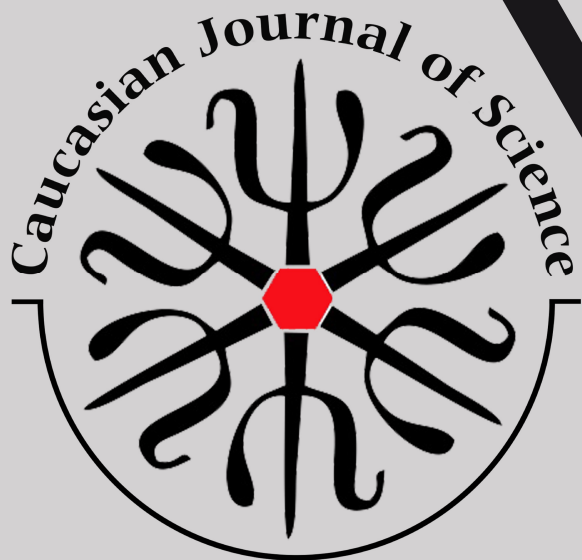
- Baron S., Fons M., & Albrecht T. (1996). Viral Pathogenesis. *Medical Microbiology*, 4th edition.
- Ben-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., & Shoenfeld Y. (2012). Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(2), 145-153.
- Burley S. K., Berman H. M., ... & Zardecki C. (2019). RCSB Protein Data Bank: Biological Macromolecular Structures Enabling Research and Education in Fundamental Biology, Biomedicine, Biotechnology and Energy. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D464–D474.
- Cai Q., Yang M., Li, D., Chen J., Shu D., Xia J., ... & Liu L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*, 6(10), 1192-1198.
- Cao Y. C., Deng Q. X., & Dai S. X. (2020). Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence. *Travel Medicine And Infectious Disease*, 35, 101647.
- Chan J. F. W., Yao Y., Yeung M. L., Deng W., Bao L., Jia L., ... & Yuen K. Y. (2015). Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(12), 1904-1913.
- Chowdhury P., Pathak P. (2020). Neuroprotective Immunity by Essential Nutrient “Choline” for the Prevention of SARS CoV2 Infections: An In Silico Study by Molecular Dynamics Approach. *Chemical Physics Letters*, 761, 138057.
- Chowdhury P. (2020a). In silico Investigation of Phytoconstituents from Indian Medicinal Herb ‘*Tinospora cordifolia* (giloy)’ Against SARS-CoV-2 (COVID-19) by Molecular Dynamics Approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-18.
- Chowdhury, P. (2020b). Repurposing the Combination Drug of Favipiravir, Hydroxychloroquine and Oseltamivir as a Potential Inhibitor against SARS-CoV-2: A Computational Study. *ArXiv Preprint arXiv*, 2012.00652.
- Costanzo M., Giglio M. A. R. D., Roviello G. N. (2020). SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Current Medicinal Chemistry*, 27, 4536-4541.
- Deng X., John S. E. St., Osswald H. L., ...& Bake S. C.(2014). Coronaviruses Resistant to a 3C-Like Protease Inhibitor are Attenuated for Replication and Pathogenesis, Revealing a Low Genetic Barrier but High Fitness Cost of Resistance. *Journal of Virology*, 88, 11886 –11898.
- Doi K., Ikeda M., Hayase N., Moriya K., Morimura N. (2020). Nafamostat Mesylate Treatment in Combination with Favipiravir for Patients Critically ill with Covid-19: A Case Series. *Critical Care*, 24(1), 1-4.
- Dyall J., Coleman C. M., Hart B. J., ... & Johansen L. M. (2014). Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4885-4893.
- Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., ... & Craxi A. (2002). Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 347(13), 975-982.
- Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., ...& Shiraki K. (2002). In-Vitro and In-Vivo Activities of Anti-influenza Virus Compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother*, 46, 977–981.

- Gupta M. K., Vemula S., Donde R., Gouda G., Behera L., Vadde R. (2020). In-silico Approaches to Detect Inhibitors of the Human Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11.
- Hendaus M. A. (2020). Remdesivir in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Simplified Summary. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-6.
- Hurt A. C., Ernest J., Deng Y. M., Lannello P., Besselaar T. G., Birch C., ... & Barr I. G. (2009). Emergence and Spread of Oseltamivir-resistant A (H1N1) Influenza Viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral research*, 83(1), 90-93.
- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C. W., Xia Z. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 35(5), 1545–1549.
- Kapoor G., Saigal S., Elongavan A. (2017). Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A Guide for Clinicians. *J Anaesthesiol Clin. Pharmacol*, 33(3), 300-305.
- Khan R. J., Jha R. K., Amera G. M.,...& Singh A. K. (2020). Targeting SARS-CoV-2; A Systematic Drug Repurposing Approach to Identify Promising Inhibitors Against 3C-like Proteinase and 2'-o-ribose methyltransferase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–14.
- Muralidharan N., Sakthivel R., Velmurugan D., Gromiha M. M. (2020). Computational Studies of Drug Repurposing and Synergism of Lopinavir, Oseltamivir and Ritonavir Binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-6.
- Mayo S. L., Olafson B. D., Goddard W. A. (1990). DREIDING: A Generic Force Field For Molecular Simulations. *Journal of Physical chemistry*, 94(26), 8897-8909.
- Panyod S., Ho C. T., Sheen L. Y. (2020). Dietary Therapy and Herbal Medicine for COVID-19 Prevention: A Review and Perspective. *Journal of traditional and complementary medicine*, 10,(4), 420–427.
- Ter Meulen J., Van Den Brink E. N., Cox F., ... & Goudsmit J. (2006). Human Monoclonal Antibody Combination against SARS Coronavirus: Synergy and Coverage of Escape Mutants. *PLoS Med*, 3(7), e237.
- Velavan T. P., Meyer C. G. (2020). The COVID-19 Epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25(3), 278.
- Woo P. C., Lau S. K., Chu C. M., Chan K. H., Tsoi H. W., Huang Y., ... & Yuen K. Y. (2005). Characterization and Complete Genome Sequence of A Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *Journal of Virology*, 79(2), 884-895.
- Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y. M., Wang W., Song Z. G., ... & Zhang Y. Z. (2020). A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
- Yin W., Mao C., Luan X., Shen D. D., Shen Q., Su H., ... & Xu H. E. (2020). Structural Basis for Inhibition of the RNA-dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir. *Science*, 368(6498), 1499-1504.

Caucasian Journal of Science

Open Access Journal

ISSN:2148-6840



www.cjoscience.com