

SOCRATES

3. ULUSLARARASI SAĞLIK, MÜHENDİSLİK VE UYGULAMALI BİLİMLER KONGRESİ

CONGRESS BOOK

24 - 26 Aralık 2021
Kiev - Ukrayna

www.socrateskongresi.org

Issued: 28.12.2021

ISBN: 978-605-71182-3-3





SOCRATES 3RD INTERNATIONAL HEALTH, ENGINEERING AND APPLIED SCIENCES CONGRESS

Edited By

Dr. Nadire Kantarcioğlu

ORGANIZING COMMITTEE

Head Of The Organizing Committee.: Dr. Gültekin Gürçay

Member Of The Organizing Committee: Dr. Leman Kuzu

Member Of The Organizing Committee. Dr. Nadire Kantarcioğlu

Member Of The Organizing Committee. Dr. Zehra Fırat

Member Of The Organizing Committee. Dr. Amaneh Manafidizaji

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

*All rights of this book belong to Academic Sharing Platform Company Publishing House
Without permission can't be duplicate or copied.*

Authors of chapters are responsible both ethically and juridically.

Academic Sharing Platform – 2021 ©

Issued: 28. 12 2021
ISBN: 978-605-71182-3-3

ABOUT CONGRESS

SOCRATES 3RD INTERNATIONAL HEALTH, ENGINEERING AND APPLIED SCIENCES CONGRESS

DATE – PLACE

DECEMBER 24-26, 2021

KIEV- UKRAINE

ORGANIZATION

SOCRATES JOURNAL OF INTERDISCIPLINARY SOCIAL STUDIES

EVALUATION PROCESS

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

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

PARTICIPATING COUNTRIES

Turkey – India –Azerbaijan – Hungary – Iran - South Africa – UK- Ukraine

PRESENTATION

Oral presentation

LANGUAGES

Turkish, English, Russian

SCIENTIFIC & REVIEW COMMITTEE

Dr. Gulmira ABDİRASULOVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Prof. Dr. Yunir ABDRAHIMOV - Ufa State Petroleum Technological University

Doç. Dr. Nazilə Abdullazadə - Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universiteti

Dr. Maha Hamdan ALANAZİ - Riyad Kral Abdülaziz Teknoloji Enstitüsü

Dr. Dzhakipbek Altaevich ALTAYEV - Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN - Mardin Artuklu Üniversitesi

Dr. Amina Salihi BAYERO - Yusuf Maitama Sule Üniversitesi

Dr. Karligash BAYTANASOVA - Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Dr. Baurcan BOTAKARAEV - oca Ahmet Yesevi Üniversitesi

Dr. Ahmad Sharif FAKHEER - Ürdün Devlet Üniversitesi

Dr. Zehra FIRAT

Doç. Dr. Abbas GHAFARI - Tebriz Üniversitesi

Prof. Dr. Ariz Avaz GOZALOV - oskova Devlet Üniversitesi

Prof. Dr. Gulzar İBRAGİMOVA - Bakü Avrasya Üniversitesi

Dr. Gültekin GÜRÇAY

Doç. Dr. Dilorom HAMROEVA - Özbekistan Bilimler Akademisi

Dr. Bazarhan İMANGALİYEVA - K.Zhubanov Aktobe Devlet Bölge Üniversitesi

Dr. Keles Nurmaşılı JAYLIBAY - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Mamatkuli Jurayev - Özbekistan Bilim Akademisi

Dr. Kalemkas KALIBAEVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

ISSN 275 **Dr. Bouaraour Kamel** - Ghardaia Üniversitesi 2015

Dr. Nadire KANTARCIOĞLU

Prof. Dr. Ergün KOCA - Girne Amerikan Üniversitesi

Prof Dr. Bülent KURTİŞOĞLU - Ardahan Üniversitesi

Dr. Leman KUZU - İstanbul Kültür Üniversitesi

Sonali MALHOTRA - Delhi Balbahtri Academy

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

Prof. Muntazir MEHDI - Pakistan Language Academy

Dr. Amanbay MOLDİBAEV - Taraz Devlet Pedagoji Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ - Munzur Üniversitesi

Dr. Aysulu B. SARSEKENOVA - Orleu Milli Kalkınma Enstitüsü

Dr. Gulşat ŞUGAYEVA - Dosmukhamedov Atyrau Devlet Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz KINDAP TEPE - Cumhuriyet Üniversitesi

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

Dr. Cholpon TOKTOSUNOVA - Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Yıldırım İsmail TOSUN - Şırnak Üniversitesi

Dr. Botagul TURGUNBAEVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Dinarakhan TURSUNALİEVA - Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Ali Korkut ULUDAĞ - Atatürk Üniversitesi

Prof. Dr. Akbar VALADBİGİ - Urumiye Üniversitesi

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

Dr. Yang ZİTONG - Wuhan Üniversitesi



ISSN 2757-5519

SINCE 2015



SOCRATES

3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev

SOCRATES

**3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev**

CONGRESS PROGRAM

Online (with Video Conference) Presentation

Meeting ID: 852 5620 3939

Passcode: 241221





SOCRATES
3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev

IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY

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

TECHNICAL INFORMATION

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

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



SOCRATES
3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev

Meeting ID: 852 5620 3939		Passcode: 241221	
24.12.2021		HALL: 1	
		SESSION: 1	
	10:00 – 12:00 (Turkey Local Time)	MODERATOR: PROF. DR. ADNAN TÖNEL	
Authors	Topic title		
ASSOC. PROF. DR TUNCAY ERCAN SEPETCİOĞLU	A Brief History Of Migration In Aydin City In Turkey Starting 19th Century And Onwards		
DORUKHAN FIRAT AKTÜRK BAHADIR ÖZTÜRK	El Dokuması Eski Halıların İşlenerek Yeniden Değerlendirilmesi Uygulamaları Ve Sorunları		
PROF. DR. ADNAN TÖNEL DOÇ. DR. BANU AYTEN AKIN	Sessiz Performans Ve John Cage		
PROF. DR. ADNAN TÖNEL	Salgın Sonrası Tiyatronun ‘Yeni Normal’i		
BARIŞ AYDIN MERVE ULUTAŞ	Çizgi Karakter Tasarım Eğitiminde Tasarım Basamakları Ve Örnek Bir Tasarım		
BARIŞ AYDIN ABDULKADİR KADIRHAN	Enstalasyon Çalışmalarında Bir İmge; Sandalye		
F.Ü.F.D.YEGANƏ QÜRBƏT QIZI QƏHRƏMANOVA	Şumer, “Avesta” Və Orxon-Yenisey Əlifbalarının Genetik Kökləri		



SOCRATES
3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev

Meeting ID: 852 5620 3939		Passcode: 241221	
24.12.2021		HALL: 2	
		SESSION: 1	
	10:00 – 12:00 (Turkey Local Time)	MODERATOR:	PROF. DR. MEHMET ÖZBAŞ
Authors		Topic title	
HAKAN İBİLİ PROF. DR. MEHMET ÖZBAŞ		Türk Eğitim Sistemi Ve Teknolojik Değişim	
PROF. DR. MEHMET ÖZBAŞ		Covid-19 Pandemisinin Temel Eğitim Sürecinde Yarattığı Eşitsizlikler Üzerine Düşünsel Bir Analiz	
HEAD TEACHER SHİKHBABAYEVA AYGUN SHİKHBABA G.		Attitude to science in Islam	
SEVİM ÇETİN RENAN ŞEKER		5E Modelli Stem Eğitiminin Ortaokul 6.Sınıf Öğrencilerinin Fen Bilimleri Akademik Başarılarına Etkisi	
FATMA NUR ÖRÜCÜ RENAN ŞEKER		Fen Bilgisi Eğitimi Öğretmen Adaylarının Fen Bilgisine Yönelik Motivasyonlarının, Öz-Düzenlemelerinin, Tutumlarının Ve Teknolojiye Yönelik Tutumlarının Bazı Demografik Değişkenler Açısından İncelenmesi	
ARŞ. GÖR. ÖZGÜR BAYRAKTAR		Cumhuriyet'in Temel Taşlarından Birisi: Sinoloji Bölümü	
F.GÜL KOÇSOY		Subversion Of 'Ideal Mother Myth': D.H. Lawrence's "The Rocking-Horse Winner"	



SOCRATES
3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
December 24 -26, 2021 - Kiev

Meeting ID: 852 5620 3939		Passcode: 241221	
24.12.2021		HALL: 1	
		SESSION: 2	
	14:00 – 16:00 (Turkey Local Time)	MODERATOR:	ŞAFAK ÖZHAN KOCAKAYA
Authors	Topic title		
ASSISTANT PROFESSOR K.R.PADMA READER, K.R.DON P. H. NECEFGULİYEVA	Antibacterial Activity Of Jackfruit Waste And Its Promising Health Benefits		
CIGDEM ER CALISKAN KUBRA OZTURK VATIMETOU ETHMANE HARUN CIFTCI	Adeziv Bağırsak Tıkanıklığında Tedavi Optimizasyonu		
ARZU GÖLGE MERİÇ ŞİMŞEK	Investigation Of The Elemental Contents Of Some Endemic Medicinal Aromatic Plants		
HANDAN KARAOĞLU	Ice Cream Production Using Double Emulsion		
HANDAN KARAOĞLU	Amfibilerin Eğitim Ve Deneysel Araştırmalar Bakımından Önemleri		
ŞAFAK ÖZHAN KOCAKAYA	Amfibilerin Eşsiz Yenilenme Kabiliyetlerinin İnsan Sağlığına Katkılarına Dair Bir Araştırma		
ŞAFAK ÖZHAN KOCAKAYA	Chemical Components Of Lavandula Angustifolia Against Sars-Cov-2		
ŞAFAK ÖZHAN KOCAKAYA	Potansiyel Bir Tedavi Olarak Toremfeninin Moleküler Modelleme Çalışmaları		



SOCRATES
 3rd International Health, Engineering and Applied Sciences Congress
 3rd International Education, Business, Economics and Social Sciences Congress
 December 24 -26, 2021 - Kiev

Meeting ID: 852 5620 3939		Passcode: 241221	
24.12.2021		HALL: 2	
		SESSION: 2	
		14:00 – 16:00 (Turkey Local Time)	MODERATOR: MAHDI KARIMI
Authors		Topic title	
MARIA LUBOMIRA KUBICA		Legal Doctrine on Rylands v. Fletcher: One more time on Feasibility of a General Clause of Strict Liability in the UK	
NADIJA MAKSIMENTSEVA		Distinctive Features of Legal Relations in the Area of Subsoil Use, Renewal and Protection in Ukraine	
FAHAD ALANAZI ANDREW JONES		A Method to Enhance the Accuracy of Digital Forensic in the Absence of Sufficient Evidence in Saudi Arabia	
ROXAN VENTER		Enforcement of Decisions of Ombudsmen and the South African Public Protector: Muzzling the Watchdogs	
MAHDI KARIMI		The Role of the Accused’s Attorney in the Criminal Justice System of Iran, Mashhad 2014	
ABDELHAFEZ ABDEL HAFEZ		Dependency Theory on Examining the Relationship between the United States and the Middle East: In the Case of Iran, Saudi Arabia, and Turkey	



SOCRATES 3RD INTERNATIONAL HEALTH, ENGINEERING AND APPLIED SCIENCES CONGRESS

Edited By

Dr. Nadire Kantarcioğlu

ORGANIZING COMMITTEE

Head Of The Organizing Committee.: Dr. Gültekin Gürçay

Member Of The Organizing Committee: Dr. Leman Kuzu

Member Of The Organizing Committee. Dr. Nadire Kantarcioğlu

Member Of The Organizing Committee. Dr. Zehra Fırat

Member Of The Organizing Committee. Dr. Amaneh Manafidizaji

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

*All rights of this book belong to Academic Sharing Platform Company Publishing House
Without permission can't be duplicate or copied.*

Authors of chapters are responsible both ethically and juridically.

Academic Sharing Platform – 2021 ©

Issued: 28. 12 2021
ISBN: 978-605-71182-3-3

ABOUT CONGRESS

SOCRATES 3RD INTERNATIONAL HEALTH, ENGINEERING AND APPLIED SCIENCES CONGRESS

DATE – PLACE

DECEMBER 24-26, 2021

KIEV- UKRAINE

ORGANIZATION

SOCRATES JOURNAL OF INTERDISCIPLINARY SOCIAL STUDIES

EVALUATION PROCESS

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

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

PARTICIPATING COUNTRIES

Turkey – India –Azerbaijan – Hungary – Iran - South Africa – UK- Ukraine

PRESENTATION

Oral presentation

LANGUAGES

Turkish, English, Russian

SCIENTIFIC & REVIEW COMMITTEE

Dr. Gulmira ABDİRASULOVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Prof. Dr. Yunir ABDRAHIMOV - Ufa State Petroleum Technological University

Doç. Dr. Nazilə Abdullazadə - Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universiteti

Dr. Maha Hamdan ALANAZİ - Riyad Kral Abdülaziz Teknoloji Enstitüsü

Dr. Dzhakipbek Altaevich ALTAYEV - Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN - Mardin Artuklu Üniversitesi

Dr. Amina Salihi BAYERO - Yusuf Maitama Sule Üniversitesi

Dr. Karligash BAYTANASOVA - Al – Farabi Kazak Milli Üniversitesi

Dr. Baurcan BOTAKARAEV - oca Ahmet Yesevi Üniversitesi

Dr. Ahmad Sharif FAKHEER - Ürdün Devlet Üniversitesi

Dr. Zehra FIRAT

Doç. Dr. Abbas GHAFARI - Tebriz Üniversitesi

Prof. Dr. Ariz Avaz GOZALOV - oskova Devlet Üniversitesi

Prof. Dr. Gulzar İBRAGİMOVA - Bakü Avrasya Üniversitesi

Dr. Gültekin GÜRÇAY

Doç. Dr. Dilorom HAMROEVA - Özbekistan Bilimler Akademisi

Dr. Bazarhan İMANGALİYEVA - K.Zhubanov Aktobe Devlet Bölge Üniversitesi

Dr. Keles Nurmaşulı JAYLIBAY - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Mamatkuli Jurayev - Özbekistan Bilim Akademisi

Dr. Kalemkas KALIBAEVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

ISSN 275 Dr. Bouaraour Kamel - Ghardaia Üniversitesi 2015

Dr. Nadire KANTARCIOĞLU

Prof. Dr. Ergün KOCA - Girne Amerikan Üniversitesi

Prof Dr. Bülent KURTİŞOĞLU - Ardahan Üniversitesi

Dr. Leman KUZU - İstanbul Kültür Üniversitesi

Sonali MALHOTRA - Delhi Balbahtri Academy

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

Prof. Muntazir MEHDI - Pakistan Language Academy

Dr. Amanbay MOLDİBAEV - Taraz Devlet Pedagoji Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ - Munzur Üniversitesi

Dr. Aysulu B. SARSEKENOVA - Orleu Milli Kalkınma Enstitüsü

Dr. Gulşat ŞUGAYEVA - Dosmukhamedov Atyrau Devlet Üniversitesi

Doç. Dr. Yeliz KINDAP TEPE - Cumhuriyet Üniversitesi

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

Dr. Cholpon TOKTOSUNOVA - Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Yıldırım İsmail TOSUN - Şırnak Üniversitesi

Dr. Botagul TURGUNBAEVA - Kazak Devlet Kızlar Pedagoji Üniversitesi

Dr. Dinarakhan TURSUNALİEVA - Rasulbekov Kırgız Ekonomi Üniversitesi

Doç. Dr. Ali Korkut ULUDAĞ - Atatürk Üniversitesi

Prof. Dr. Akbar VALADBİGİ - Urumiye Üniversitesi

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

Dr. Yang ZİTONG - Wuhan Üniversitesi



ISSN 2757-5519

SINCE 2015

CONTENT	
CONGRESS ID	
SCIENTIFIC & REVIEW COMMITTEE	
PROGRAM	
CONTENT	
ORAL PRESENTED PAPERS IN THE CONGRESS	
K.R.Padma & K.R.Don	1
ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF JACKFRUIT WASTE AND ITS PROMISING HEALTH BENEFITS	
P.H.Necefaliyeva	2
ADEZİV BAĞIRSAK TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ OPTİMİZASYONU	
Cigdem Er Caliskan & Kubra Ozturk & Vatimetou Ethmane & Harun Ciftci	4
INVESTIGATION OF THE ELEMENTAL CONTENTS OF SOME ENDEMIC MEDICINAL AROMATIC PLANTS	
Arzu GÖLGE & Meriç ŞİMŞEK	6
ICE CREAM PRODUCTION USING DOUBLE EMULSION	
Handan KARAOĞLU	
AMFİBİLERİN EĞİTİM VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR BAKIMINDAN ÖNEMLERİ	
Handan KARAOĞLU	18
AMFİBİLERİN EŞSİZ YENİLENME KABİLİYETLERİNİN İNSAN SAĞLIĞINA KATKILARINA DAİR BİR ARAŞTIRMA	
Safak OZHAN KOCAKAYA	24
MOLECULAR MODELING STUDY : CHEMICAL COMPONENTS OF LAVANDULA ANGUSTİFOLİA AGAINST SARS-COV-2	
Safak OZHAN KOCAKAYA	29
MOLECULAR MODELING STUDIES OF TOREMIFENE AS A POTENTIAL TREATMENT İN THE COVID-19 PANDEMIC	

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF JACKFRUIT WASTE AND ITS PROMISING HEALTH BENEFITS

K.R.Padma

Assistant Professor, Department of Biotechnology, Sri Padmavati Mahila Visvavidyalayam (Women's) University, Tirupati, AP **Orcid No:0000-0002-6783-3248.**

K.R.Don

Reader, Department of Oral Pathology and Microbiology, Sree Balaji Dental College and Hospital, Bharath Institute of Higher Education and Research (BIHER) Bharath University, Chennai, Tamil Nadu, **Orcid No: 0000-0003-3110-8076**

Abstract

Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) is an edible tropical tree fruit belonging to the bread fruit family Moraceae. The jackfruit is quite large with thick outer skin, yellow flesh with edible seeds and found indigenous to southwest of India. However, the fleshy fruit has distinctive flavor and abundant sweetness with high nutritional contents. The fruit are rich in carbohydrates, vitamins, proteins and minerals. Moreover, both flesh and seeds are consumed either in boiled form or curry. There are a lot of health benefits in consumption of jackfruits. Several, food industries have developed food products using pureed jackfruit such as jellies, jams, ice creams and marmalades. The waste skin of jackfruit has high cellulose content which can be used to produce a soft hydrogel in form of silicon sheets and cut in diverse bandage shapes and sizes. Later addition of organic molecules produced from baker's yeast acts against bacteria. These, hydrogels are non-toxic in nature and help to heal wounds at a faster rate. Therefore, our article primary focus is on antibacterial activity of Jackfruit waste and also highlighted health benefits on consumption of this edible juicy fruit. In addition, we also have depicted the pros and cons of this fruit waste.

Keywords: Artocarpus heterophyllus, Moraceae, Jackfruit, Hydrogel, Bandage, Antibacterial activity

ADEZİV BAĞIRSAK TIKANIKLIĞINDA TEDAVİ OPTİMİZASYONU

P.H.Necefguliyeva

Azerbaycan Tıp Universitesi, Bakü, Azerbaycan

ÖZET

Adeziv bağırsak tıkanıklığı karın ameliyatlarının kaçınılmaz bir komplikasyonudur. Ameliyat sonrası hastaların %20-80'inde karın boşluğunda yapışıklıklar gelişir. Karın boşluğundaki işlem sayısı ve hacmindeki sürekli artış nedeniyle önemi artıyor. Yapışma hastalığının yüksek oranda ortaya çıkması göz önüne alındığında, sorun şu anda güncel ve zorludur ve bu nedenle, yapışma hastalığı olan hastaları tedavi etme sorunu, bunların tanı ve tedavisine entegre bir yaklaşım gerektirir.

Gereç ve yöntem: 2013-2019 yılları arasında AMU II. Cerrahi Hastalıklar Anabilim Dalı bazında yapışıklık menşeli bağırsak tıkanıklığı olan 77 hasta kontrolümüz altındaydı. Hastaların 47'si kadın, 30'u erkekti. Apandisit ameliyatları sonrası 24 hastada; kalın bağırsak ameliyatları (kolorektal cerrahi) sonrası-26 hastada; kadın hastalıkları (jinekolojik) ameliyatları sonrası-20 hastada; mide ameliyatları sonrası-3 hastada; fitik ameliyatlarından sonra-4 hastada yapışıklık menşeli bağırsak tıkanıklığı yaranmıştır. Öncelikle kontrolümüz altında olan 77 hastaya hastaneye dahil olan kimi mide sondası (gastrik sonda) yerleştirilerek, mide ve bağırsakta birikmiş olan sıvılar dışarıya alınmıştır. Tüm hastalara damardan çeşitli serumlar verilerek, sıvı ve tuz (elektrolit) açlığı kapatılmaya çalışılmıştır. Konservatif tedavi için bağırsak temizlemiş, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antispazmodik ilaçları içerilmiştir. Bu tür bir ameliyatsız yaklaşım ile bağırsak yapışıklığı sonrasında gelişen bağırsak düğümlenmesi vakalarından 64 hasta tedavi edilmiştir. 13 hastada ise 72 saat boyunca bu tür bir tedaviye yanıt alınamamış, karın ağrıları ve hassasiyetinde artış olduğundan cerrahi ameliyata alınmıştır. 13 hastadan 5 hastaya enteroklizis tetkiki sonrasında yapışıklıkların yerleri belirlendikten sonra, laparoskopik adhezyolizis ameliyatı icra edilmiştir. 8 hastaya geçmişte üç veya daha fazla açık karın ameliyatı (laparotomi) geçirmiş hastalarda ve röntgende ince bağırsak çapının 4 cm'den fazla olması durumunda laparoskopi yerine açık ameliyat (laparotomi) tercih edilmiştir. Ameliyat sonrası hastalara wobenzym tablet verilmiş 3 ay müddetde, gelecekte tekrar yapışıklık rast gelinmemiştir.

Sonuç: Gözlemlerimize göre laparoskopik adhezyolizis ameliyatı, bağırsak yapışıklıklarda daha az invaziv, daha az travmatik bir ameliyattır ve bu nedenle yapışıklık riskini önemli ölçüde azaltır ve hastaların en kısa sürede hastaneden taburcu edilmesini sağlar. Ameliyat sırasında



minimal doku travması, dikkatli hemostaz, postoperatif abdominal drenaj rehabilitasyonu, yapışıklıkların önlenmesinde anahtar bir unsurdur. Wobenzym'in postoperatif dönemde kullanılması ilerideki yapışıklıkların oluşmasını önemli ölçüde engeller.

Anahtar kelimeler: yapışıklık, hasta, tedavi



INVESTIGATION OF THE ELEMENTAL CONTENTS OF SOME ENDEMIC MEDICINAL AROMATIC PLANTS

Cigdem Er Caliskan¹,

¹Kırşehir Ahi Evran University,
.- <https://orcid.org/0000-0001-5821-7489>

Kubra Ozturk²,

²Kırşehir Ahi Evran University,
<https://orcid.org/0000-0002-4488-0164>

Vatimetou Ethmane³,

³Kırşehir Ahi Evran University
<https://orcid.org/0000-0002-6736-3354>

Harun Ciftci^{4,5}

⁴Kırşehir Ahi Evran University,
⁵Çankırı Karatekin University
<https://orcid.org/0000-0002-3210-5566>

ABSTRACT

This study aimed to determine the metal levels of some endemic medicinal aromatic plants and compared the results obtained with National and International standards. In this study, we purchased the following herbs from herbalists in Mauritania *Acacia Senegal L. Willd*, *Psoralea plicata*, *Acacia nilotica L. Willd*, *Hordeum vulgare L.*, *Senna alexandrina*, *Balanites aegyptiaca L. Delile*, *Tamarindus indica L.*, *Maytenus senegalensis*, macro mineral (Ca and Mg), trace (Zn, Cu, and Fe), and an ultra-trace element (Al, Mn, Pb, and Ni) determinations of endemic medicinal plants were determination. The microwave digestion system was applied under optimized conditions to dissolve plant samples (Ciftci, 2020). The minerals and trace metals in plant samples were determined using a High Resolution Continuum Source Flame Atomic Absorption Spectrometer (HR CS-FAAS). We found metal levels in investigating medicinal plants in the ranges: (0,51-16,13 mg g⁻¹) for Ca, (2,63–6.49 mg g⁻¹) for Mg, (11,2–200,8 µg g⁻¹) for Al, (6,5–28,2 µg g⁻¹) for Zn, (5,6–453,1 µg g⁻¹) for Fe, (1,1–6,4 µg g⁻¹) for Ni, (11,0–301,5 µg g⁻¹) for Mn, (0,7–9,0 µg g⁻¹) for Cu. Cr, Be, Pb, Li, Cd and Co levels were found below the detection limit in all samples. The highest concentrations of the examined elements in the plants examined were found as follows; Ca in *Senna alexandrina*, Mg, Al, Mn and Fe were determined in *Maytenus senegalensis*, Zn and Cu in *Psoralea plicata* and Ni in *Acacia nilotica L. Willd*.

Keywords: Medicinal, aromatic plant, FAAS, Microwave digestion, Mineral, Trace element



ACKNOWLEDGEMENT: This work was supported by the Kirsehir Ahi Evran University Scientific Research Project Coordination Unit (Project Number: ZRT.A4.20.018)

References:

1. **H. Ciftci**, C. Er Caliskan, A. Erdogan Cakar, A. Olcucu, M.S. Ramadan, Determination of Mineral and Trace Element in Some Medicinal Plants by Spectroscopic Method, Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences 38 (4), 2133-2144, 2020.



ICE CREAM PRODUCTION USING DOUBLE EMULSION

Arzu GÖLGE

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Osmaniye Korkut Ata University
ORCID: 0000-0001-9761-0013

Meriç ŞİMŞEK

Department of Food Engineering, Osmaniye Korkut Ata University
ORCID: 0000-0003-4609-7824

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of using double emulsions on the physicochemical properties of ice creams. The four different ice cream formulations were produced in this study. The low and regular fat ice creams, and low-fat ice cream with anthocyanin extracts were produced using conventional method. These formulations were compared with the ice cream prepared by double emulsion containing anthocyanin extracts. The physicochemical (pH, brix, titration acidity, overrun, viscosity, melting time) properties were analyzed for all produced ice creams. The values of pH and brix varied between 6.25 ± 0.01 and 6.53 ± 0.01 , and 32.90 ± 0.20 and 36.20 ± 0.15 , respectively. The highest overrun (%) and viscosity (cP) values were 35.63 ± 0.68 and 1977.13 ± 2.92 in the ice cream made of double emulsion and in the cream containing anthocyanin extract, respectively. Total melting time of ice creams containing anthocyanin extracts or double emulsions were higher than the ones of low-fat and regular fat ice creams prepared by conventional method. The highest melting time (2930.33 ± 55.29 s) was obtained in the ice cream containing anthocyanin extract. This study showed that the ice cream can be prepared using double emulsion while lowering the fat content.

Key words: Anthocyanin, double emulsion, ice cream.

AMFİBİLERİN EĞİTİM ve DENEYSEL ARAŞTIRMALAR BAKIMINDAN ÖNEMLERİ

Handan KARAOĞLU ¹

¹ RTE Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, 0000-0001-6838-1856

ÖZET

Dört ayaklı omurgalılar (Tetrapoda) grubuna ait olan amfibiler, uzun zamandır hem eğitim-öğretim hem de araştırmalar için çok değerli model organizmalar olarak kabul görüp kullanılmaktadır. Amfibilerin farklı fiziksel ve anatomik özellikleri ile iki fazlı enteresan yaşam evreleri onları ilgi çekici model canlılar yapmaktadır. Bununla birlikte, insanlar da dâhil diğer omurgalılarla birçok benzerliği de paylaşmaktadırlar. Bu da onları hem omurgalı anatomisini hem de fizyolojisini incelemek ve öğretmek için etkili ve ilgi çekici model organizmalar haline getirmektedir. Dolayısıyla, bilimsel amaçlarla yoğun biçimde çalışılmaları biyolojileri hakkında zengin bir birikim geliştirmiş, yeni türleri tanımlanıp incelendikçe de farklı yönleri keşfedilmiş, yeni araştırmalara itici güç olmuştur. Yumurta ve embriyolarının dış ortamda gelişip, çıplak gözle incelenebilmesi, başkalaşım geçirmeleri gibi özellikleri onları çeşitli gelişimsel ve fizyolojik süreçleri çalışmak için modeller haline getirmiştir. Ayrıca bilim insanları, toksinlerin, mutajenlerin ve teratojenlerin etkilerini değerlendirmek için amfibi embriyoları ve iribaşlarını kullanmıştır. Bunlara ek olarak yüksek yenilenme potansiyelleri, karasal ve sucul kirliliğe, habitat ve iklim değişimlerine aşırı hassasiyetleri, kısa nesil süreleri; onları genetik, fizyolojik, morfolojik pek çok araştırma için tercih edilen materyaller yapmıştır. Tüm bunların yanı sıra çeşitli araştırmalar, eğitim materyali olarak amfibiler gibi canlı organizmalar kullanıldığında, öğrencilerin bilgi kazanımlarının ve doğa bilimleri hakkındaki ilgilerinin, meraklarının çok daha etkin şekilde destelendiğini göstermiştir. Okullarda amfibilerin, özellikle de ilginç ve çekici türlerinin, aktif biçimde incelenip tanıtılmasının, insanlara doğa sevgisini ve doğayı daha iyi tanıma-anlama-koruma dürtüsünü çok daha erken ve çok daha etkin kazandırabileceği düşünülmekte, toplumun bu konulardaki bilinç düzeyini, farkındalık düzeyini arttıracasına inanılmaktadır. Bu da, amfibilere ve çevreye zarar veren her tür insan kökenli etkinliğin düzeltilmesi bakımından ve amfibiler ile çevrenin sağlığının korunabilmesi, daha yaşanabilir bir dünyada daha sağlıklı yaşayabilmemiz bakımından çok büyük önem arz etmektedir. Bunca değerli ve bunca faydalı özelliği bir arada taşıyabilen bu muazzam canlıların korunması da onların doğaya ve insanlığa sağladıkları fakat toplumun bilmediği bu özellikler hususunda farkındalık sağlayarak gerçekleşebilecektir. Bu çalışmanın temel amacı da budur.

Anahtar Kelimeler: Amfibiler ve okul eğitimi, amfibiler ve bilimsel araştırmalardaki rolleri

1. GİRİŞ

Dört ayaklı omurgalılar (Tetrapoda) grubuna ait olan amfibiler, uzun zamandır hem eğitim-öğretim hem de araştırmalar için çok değerli model organizmalar olarak kabul görüp kullanılmaktadır. Farklı fiziksel ve anatomik özellikleri ile, iki fazlı enteresan yaşam evreleri ile, evrimsel geçmişleri ile amfibiler, oldukça ilgi çekici model canlılardır.

Amfibiler, hem fizyolojik, hem gelişimsel hem de herpetolojik konu ve süreçlerin aydınlatılması için modeller olarak uzun süredir değerli bilimsel araştırma materyalleridir. Adlarını Yunanca "çift yaşam" anlamına gelen "amfibi" kelimesinden alırlar. Büyük kısmı hayata sucul iribaşlar olarak başlayıp başkalaşım süreci sonunda karasal yetişkinlere dönüşürler. Solungaçları ve yanlardan basılmış yassı bir kuyrukları olan iribaşlar, gelişip büyüdükçe uzuvları belirmeye, kuyrukları küçülmeye, solungaçları akciğerlere dönüşmeye başlar. Bazı türlerinin gelişim süreçleri bundan biraz daha farklı olsa da çift fazlı yaşam adaptasyonuna sahip tek omurgalı sınıfıdır (1).

Bilim insanları 18. yüzyılda amfibilerin biyolojik ve evrimsel yönlerini araştırmaya başladı (2). Üreme-gelişmeleriyle ilgili bulgular arttıkça, dış ortamda gelişen ve gözle görülür büyüklükteki embriyolar üzerinde deneysel çalışmalara başlandı (3). 20. Yüzyılda ise, Afrika pençeli kurbağalarına (*Xenopus* sp.) koryonik gonadotropin taşıyan hamile idrarı enjekte edildiğinde yumurtlamanın tetiklendiği tespit edildi. Böylece, *Xenopus* sp. gebelik testi için rutin biçimde kullanılmaya başlandı (4). Hormon uyarımıyla yıl boyunca sağlıklı biçimde yumurtlatılabilen bu cins, sadece üreme sezonunda değil yıl boyunca gelişimsel araştırmalarda mükemmel bir modele dönüştü ve günümüzde de *Xenopus* araştırmalar ve eğitim faaliyetlerinde diğer türlerle birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. (3).

Amfibilerin tarih ve evrimsel süreçleri hakkında da zengin bir bilgi birikimi mevcuttur (5). Amfibiler, sosyal tekeşlilik, çoklu ebeveynlik, yumurta kümesi korsanlığı, yumurtalarda kuluçkaya yatma, yavru besleme ve bakımı, canlı yavru doğurma ve başkalaşım geçirmeksizin doğrudan gelişme de dahil, davranış ve üreme stratejileri bakımından geniş bir çeşitlilik sergiler (6, 5, 1). Moleküler tekniklerdeki gelişmeler, ekolojik araştırmaların kapsamını genişletti ve genişletti. Vahşi doğada zehirli ok kurbağalarının beslenme ekolojisi üzerine yapılan araştırmalar, gıda türü ile üretilen deri toksini türü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (7). Geleneksel arazi tekniklerini, yarı esir kontrollü çevre araştırmalarını ve laboratuvar yöntemlerini harmanlamak, amfibilerin ve bunların çevre ile olan ilişkilerinin daha derinlemesine anlaşılmasını sağlar (8, 9).

İribaş veya ergin bireylerin ciltlerinde mukus ve granüler salgı bezleri bulunur. Mukus bezleri tüm deriye yayılmıştır, salgıladığı mukus cildi sürtünme, aşındırıcılar ve hasar veren travmalardan nispeten korur, hastalık etmeni mikroorganizmaların vücuda girişini ve vücuttan su kaybını önler. Granüler bezler ise deride dağınık ya da kümeler halinde bulunabilir; toksik bileşikler (sinir sistemini, kalbi etkileyebilen, halüsinasyonlara neden olabilen), mikroorganizmalara karşı koruyucu veya onları öldürücü bileşikler ya da feromonlar gibi farklı bileşikler salgılayabilirler. Avcılarından korunmak

amacıyla toksinlerini kullanırlar. Antimikrobiyal bileşikler, bakteriyel ve mantari enfeksiyonlara karşı özellikle cilt aşındığında koruma sağlar (10).

Afrika pençeli kurbağasının (*Xenopus laevis*) dişi bireyleri bir çiftleşmede binlerce büyük, üzerinde rahatlıkla değişiklik yapılabilen yumurtalar bırakır. Hatta dişi ve erkek bireyleri koryonik gonadotropin hormonuyla uyarılıp hızlıca ve yıl boyu yumurta sağlanabilir, bu yumurtalar da biriktirebilir. Yumurtaların içerisine enjeksiyonla yabancı mRNA gönderilirse, embriyo bu yapıyı çevreleyecektir. Bu sebeple de deneysel embriyolojik araştırmaların aranan modeli *X. laevis* olmuştur (11). Gelişim ve embriyoloji diğer amfibi türlerinde de çalışılır ama en sık *X. laevis* değerlendirilir embriyonik çeşitli organ doku, hücreler ve süreçler bu tür üzerinde yoğun şekilde incelenmiştir (12; 13).

Bunlara ek olarak amfibilerin yüksek yenilenme potansiyelleri, karasal ve sucul kirliliğe, habitat ve iklim değişimlerine aşırı hassasiyetleri, kısa nesil süreleri; çeşitli kimyasalların etkilerinin dış ortamda gelişen embriyo ve iribaşlarda rahatça gözlenebilmesi onları genetik, fizyolojik, morfolojik, toksikolojik pek çok araştırma için tercih edilen materyaller yapmıştır.

X. laevis de büyüme-gelişme ve rejenerasyon, bağışıklık işlevleri ve toksikolojik çalışmalarda genetik cevaplara dair araştırmalarda çokça yer almıştır. Belli genlerin görevleri (14), uzuvların rejenerasyonlarını içeren araştırmalarda diğer türler gibi *X. laevis* de sıklıkla incelenmiştir (15, 16). Merkezi sinir sisteminin rejenerasyonu (17) ve bağışıklık sisteminin evrimini kavramaya yönelik araştırmalarda da *Xenopus laevis*'ten yararlanılmıştır (18). Ayrıca, toksinlerin ve teratojenlerin zararlı etkileri gelişmekte olan embriyolar ve iribaşlar üzerinde değerlendirilip gözlenirken *Xenopus*'un normal gelişimiyle karşılaştırmalar yapılır (19). Günümüzde artık her yerde karşımıza çıkan endüstriyel, evsel, tarımsal kökenli kirlilik, kirlilik etmenlerinin ve endokrin sisteme zararlarının araştırılmasını tetiklemiştir. *X. laevis* ve pek çok amfibi türü bu araştırmalara konu olmaktadır (20, 21, 22).

Ranidae familyasından türler de araştırmalarda bolca kullanılan amfibi türleridir. Gelişim süreçleri oldukça erken çalışılmıştır (23). Son zamanlarda ise çevre kirliliğine yol açan çeşitli kimyasallar ve endokrin sisteme zarar veren etmenlerle ilgili incelemelerde çok önemli görevler üstlenmektedirler (24, 25, 26). Rana cinsi üyeleri fizyolojik çalışmalarda model organizma şeklinde de (27) denekler şeklinde de sıklıkla yer almışlardır (28). Ekolojik açıdan da Rana cinsi yoğun biçimde araştırılmaktadır (29, 30). Deri bezlerinin ürettiği virüs karşıtı, bakteri karşıtı, mantar karşıtı proteinler de çokça incelenmiştir (31, 32, 33).

Bununla birlikte amfibiler, insanlar da dâhil diğer omurgalılarla birçok benzerliği de paylaşmaktadırlar. Bu da onları hem omurgalı anatomisini hem de fizyolojisini incelemek ve öğretmek için etkili ve ilgi çekici model organizmalar haline getirmektedir. Bu bağlamda anatomilerinin diğer canlı gruplarıyla karşılaştırılması kapsamında diseksiyon çalışmalarında ve kas-iskelet fizyolojisi, kalp fizyolojisi ve nörofizyoloji öğretimi için en çok Rana cinsi seçilmektedir (34).

Kara kurbağaları (*Bufo* sp.) ise, rejenerasyon ve benzeri çalışmalarda yer almışlardır (35). Ellerin kullanımına yönelik araştırmaların konusu olmuştur (36). Ağaç kurbağaları (*Hyla* sp.), kara kurbağalarıyla beraber çevre kirleticilerinin ve endokrin sisteme zarar veren kimyasalların etkilerinin incelenmesinde kullanılmışlardır (37; 38).

Semenderler yani kuyruklu kurbağaların erginleri, başkalaşımdan sonra da larvalarına benzemektedir. Uzun ince yapılı ve kuyruklu bir vücutları vardır (39). Kuyuksuz kurbağalar gibi, onların da mukus ve diğer salgılar üreten cilt bezleri bulunur. kur yapma davranışında çok önemli görevler alan feromonlar da bu salgı bezlerinden salınırlar (10). Pek çok kuyruklu kurbağa, örneğin *Ambystoma mexicanum* (Aksolotl), yetişkine dönüştüğünde de larva özelliklerinden bir kısmını (örn.: dış solungaçlar) korur. Bu durum, paedomorfoz adını alır, kuyruklu kurbağalarda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (40).

Araştırma laboratuvarlarında en çok incelenen semenderlerden biri Aksolotl'dir (41). Gelişim süreçlerinin özellikleri titizlikle ortaya konmuş olduğundan Aksolotl gelişim incelemelerinde sıkça yer almıştır. (42). Diğer türlerden biraz farklı böbrek işlevleri incelenmiştir (43). Ayrıca en yaygın olarak uzuv rejenerasyonu araştırmalarında kullanılmıştır. Diğer kuyruklu kurbağalar gibi Aksolotl da rejenerasyon alanında çok değerli araştırma mateyalleridir (44, 45). Ek olarak *Ambystoma* cinsinin DNA dizileri araştırılarak, amniyota genomu ve evrimsel sürecine ışık tutmuştur (46). Aynı zamanda koklama ve hareket fizyolojisiyle, anatomik yapı çalışmaları kapsamında da model organizma olarak sıkça incelenmektedir (47, 48).

Tüm bunların yanı sıra çeşitli araştırmalar, eğitim materyali olarak amfibiler gibi canlı organizmalar kullanıldığında, öğrencilerin bilgi kazanımlarının ve doğa bilimleri hakkındaki ilgilerinin, meraklarının çok daha etkin şekilde destelendiğini göstermiştir. Okullarda amfibilerin, özellikle de ilginç ve çekici türlerinin, aktif biçimde incelenip tanıtılmasının, insanlara doğa sevgisini ve doğayı daha iyi tanıma-anlama-koruma dürtüsünü çok daha erken ve çok daha etkin kazandırabileceği düşünülmekte, toplumun bu konulardaki bilinç düzeyini, farkındalık düzeyini arttıracığına inanılmaktadır. Bu da, amfibilere ve çevreye zarar veren her tür insan kökenli etkinliğin düzeltilmesi bakımından ve amfibiler ile çevrenin sağlığının korunabilmesi, daha yaşanabilir bir dünyada daha sağlıklı yaşayabilmek açısından çok büyük önem arz etmektedir (49). Bunca değerli ve bunca faydalı özelliği bir arada taşıyabilen bu muazzam canlıların korunması da onların doğaya ve insanlığa sağladıkları fakat toplumun bilmediği bu özellikler hususunda farkındalık sağlayarak gerçekleştirilebilir. Bu çalışmanın temel amacı da budur.

2. METODOLOJİ

Bu derleme, "amfibiler ve fizyolojik çalışmalar", "amfibiler ve anatomik çalışmalar", "amfibiler ve rejenerasyon" ve "amfibiler ve çevre kirliliği", "amfibiler ve okul eğitimi" "amfibiler ve doğa eğitimi" ile ilgili konu başlıklarını ele alan literatürü incelemektedir. Çeşitli elektronik veri tabanlarında yukarıdaki kelime grupları taranmış ve sonuçlar derlenmiştir.

3. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak şu söylenebiliriz ki,

Gösterge türler olarak yaşam alanlarında meydana gelen olumsuz değişikliklere karşı bizi uyarıp koruyan, dolayısıyla ekolojik sorunları çalışmak amacıyla (50) ve insan da dahil pek çok farklı gruptan canlının ve fizyolojisini aydınlatmak amacıyla da bilim insanları tarafından

model organizma olarak tercih edilen (49), buldukları ekolojik sistemler içerisindeki besin zincirinde böcekler gibi omurgasızlar için avcı/dengeleyici iken pek çok omurgalı için ise av/besin olarak bu sayede ekosistemleri dengede tutan önemli canlı etkenler olan (51), hatta patates böceği, danaburnu, çekirge, salyangoz ve benzeri önemli tarım zararlılarının doğal dengeleyicisi olan (52), deri salgılarında zehir, ağrı kesici ve antibiyotik özelliği gösteren, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyen, kas hasarlarını tamir etme niteliğinde biyoaktif maddeler bulunan (53) bu muazzam canlıları her yönüyle tanıtır; günümüzde insan kökenli etkinlikler; özellikle de tarımsal faaliyetler sebebiyle hızla azalan amfibilerin (54) korunmasına katkı sunmak, biz bilim insanlarının sorumluluğundadır.

KAYNAKÇA

- [1] Zug, G.R., Vitt, L.J., Caldwell, J.P. Herpetology: An Introductory Biology of Amphibians and Reptiles. San Diego: Academic Press, 2001.
- [2] Duellman, W.E., Trueb, L. Biology of Amphibians. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994.
- [3] Gurdon, J.B. Perspective on the Xenopus field, Dev. Dyn., 225, 379, 2002.
- [4] Callery, E.M. There' s more than one frog in the pond: A survey of the amphibia and their contributions to developmental biology, Semin. Cell Dev. Biol., 17, 80 – 92, 2006.
- [5] Wells KD. The ecology and behavior of amphibians. Univ Chicago Press, Chicago, IL, 2007.
- [6] Liebgold, E.B., Cabe, P.R., Jaeger, R.G., Leberg, P.L. Multiple paternity in a salamander with socially monogamous behavior, Mol. Ecol., 15, 4153 – 4160, 2006.



- [7] Darst, C.R., Menedez-Guerrero, P.A., Coloma, L.A., Cannatella, D.C. Evolution of dietary specialization and chemical defense in poison frogs (Dendrobatidae): A comparative analysis, *Am. Naturalist*, 165, 56 – 69, 2005.
- [8] Rissler, L.J., Wilbur, H.M., Taylor, D.R. The influence of ecology and genetics on behavioral variation in salamander populations across the eastern continental divide, *Am. Naturalist*, 164, 201 – 213, 2004.
- [9] Wilczynski, W., Lynch, K.S., O'Bryant, E.L., Current research in amphibians: Studies integrating endocrinology, behavior, and neurobiology, *Horm Behav.*, 48, 440 – 450, 2005.
- [10] Clarke, B.T., The natural history of amphibian skin secretions, their normal functioning, potential medical applications, *Biol. Rev.*, 72, 365 – 379, 1997.
- [11] Beck, C.W., Slack, J.M.W. An amphibian with ambition: A new role for *Xenopus* in the 21st century, *Genomics Biol.* 2, Reviews, 1029,1 – 1029,5, 2001.
- [12] DeSimone, D.W., Davidson, L., Marsden, M., Alfandari, D. The *Xenopus* embryo as a model for studies of cell migration, *Methods Mol. Biol.*, 294, 235 – 245, 2005.
- [13] Jones, E.A. *Xenopus*: A prince among models for pronephric kidney development, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16, 313 – 321, 2005.
- [14] Crespi, E.J., Denver, R.J. Leptin (ob gene) of the South African clawed frog *Xenopus laevis*, *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, 103, 10092 – 10097, 2006.
- [15] Satoh, A., Nakada, Y., Suzuki, M., Tamura, K., Ide, H. Analysis of scleraxis and dermo-1 genes in a regenerating limb of *Xenopus laevis*, *Dev. Dyn.*, 235, 1065 – 1073, 2006.
- [16] Tassava, R.A. Forelimb spike regeneration in *Xenopus laevis*: Testing for adaptiveness, *J. Exp. Zool., A Comp. Exp. Biol.*, 301, 150 – 159, 2004.

- [17] Gibbs, K.M., Szaro, B.G. Regeneration of descending projections in *Xenopus laevis* tadpole spinal cord demonstrated by retrograde double labeling, *Brain Res.*, 1088, 68 – 72, 2006.
- [18] Robert, J., Gantress, J., Cohen, N., Maniero, G.D. *Xenopus* as an experimental model for studying evolution of hsp-immune system interactions, *Methods*, 32, 42 – 53, 2004.
- [19] Papis, E., Bernardini, G., Gornati, R., Prati, M.. Triadimefon causes branchial arch malformations in *Xenopus laevis* embryos, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 13, 251 – 255, 2006.
- [20] Balch, G.C., Velez-Espino, L.A., Sweet, C., Alaei, M., Metcalfe, C.D. Inhibition of metamorphosis in tadpoles of *Xenopus laevis* exposed to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), *Chemosphere*, 64, 328 – 338, 2006.
- [21] Degitz, S.J., Holcombe, G.W., Flynn, K.M., Kosian, P.A., Korte, J.J., Tietge, J.E. Progress towards development of an amphibian-based thyroid screening assay using *Xenopus laevis*: Organismal and thyroidal responses to the model compounds 6-propylthiouracil, methimazole, and thyroxine, *Toxicol. Sci.*, 87, 353 – 364, 2005.
- [22] Katbamna, B., Langerveld, A.J., Ide, C.F. Aroclor 1254 impairs the hearing ability of *Xenopus laevis*, *J. Comp. Physiol. A Neuroethol Sens. Neur .Behav. Physiol.*, 192, 971 – 983, 2006.
- [23] Briggs, R., King, T.J. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs, *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, 38, 455 – 463, 1952.
- [24] Cassano, G., Bellantuono, V., Ardizzone, C., Lippe, C. Atrazine increases the sodium absorption in frog (*Rana esculenta*) skin, *Environ. Toxicol. Chem.*, 25, 509 – 513, 2006.

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

- [25] Hogan, N.S., Lean, D.R., Trudeau, V.L. Exposures to estradiol, ethinylestradiol and octoylphenol affect survival and growth of *Rana pipiens* and *Rana sylvatica* tadpoles, *Toxicol. Environ. Health A*, 69, 1555 – 1569, 2006.
- [26] Mikkelsen, M., Jenssen, B.M. Polychlorinated biphenyls, sex steroid hormones and liver reinoids in adult male European common frogs *Rana temporaria*, *Chemosphere*, 63, 707 – 715, 2006.
- [27] Zayas, J.G., O'Brien, D.W., Tai, S., Ding, J., Lim, L., King, M. Adaptation of an amphibian mucociliary clearance model to evaluate early effects of tobacco smoke exposure, *Respir Res.*, 5, 9, 2004.
- [28] Pryor, G.S., Bjorndal, K.A. Symbiotic fermentation, digesta passage, and gastrointestinal morphology in bullfrog tadpoles (*Rana catesbeiana*), *Physiol. Biochem. Zool.*, 78, 201 – 215, 2005.
- [29] Halverson, M.A., Skelly, D.K., Caccone, A. Kin distribution of amphibian larvae in the wild, *Mol. Ecol.*, 15, 1139 – 1145, 2006.
- [30] Laurila, A., Pakkasmaa, S., Merila, J. Population divergence in growth rate and antipredator defences in *Rana arvalis*, *Oecologia*, 147, 585 – 595, 2006.
- [31] Marenah, L., Flatt, P.R., Orr, D.F., Shaw, C., Abdel-Wahab, Y.H. Skin secretions of *Rana saharica* frogs reveal antimicrobial peptides esculentins-1 and -1B brevinins-1E and -2EC with novel insulin releasing activity, *J. Endocrinol.*, 188, 1 – 9, 2006.
- [32] Xu, X., Li, J., Han, Y., Yang, H., Liang, J., Lu, Q., Lai, R. Two antimicrobial peptides from skin secretions of *Rana grahami*, *Toxicon.*, 47, 459 – 464, 2006.
- [33] Mangoni, M.L. Temporins, anti-infective peptides with expanding properties, *Cell. Mol. Life Sci.*, 63, 1060 – 1069, 2006.
- [34] Stevens, C.W. Opioid research in amphibians: An alternative pain model yielding insights on the evolution of opioid receptors, *Brain Res. Rev.*, 46, 204 – 215, 2004.

- [35] Everett, A.W., Brown, D.R. Loss of the position-dependent reinnervation of regenerated toad (*Bufo marinus*) glutaeus muscle, *J. Comp. Neurol.*, 366, 293 – 302, 1996.
- [36] Vallortigara, G., Rogers, L.J., Bisazza, A. Possible evolutionary origins of cognitive brain lateralization, *Brain Res. Rev.*, 30, 164 – 175, 1999.
- [37] Xu, Q., Oldham, R.S. Lethal and Sublethal Effects of Nitrogen Fertilizer Ammonium Nitrate on Common Toad (*Bufo bufo*) Tadpoles, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 32(3), 298-303, 1997.
- [38] Hecnar, S. Acute and chronic toxicity of ammonium nitrate fertilizer to amphibians from southern Ontario, *Environ. Toxicol. Chem.*, 14, 2131-2137, 1995.
- [39] McDiarmid, R.W. Amphibian diversity and natural history: An overview. In: Heyer, W.R., Donnelly, M.A., Hayek, L.C., Foster, M.S., eds. *Measuring and Monitoring Biological Diversity: Standard Methods for Amphibians*. Washington: Smithsonian Institution Press, 5 – 15, 1994.
- [40] Denoel, M., Joly, P., Whiteman, H.H. Evolutionary ecology of facultative paedomorphosis in newts and salamanders, *Biol. Rev.*, 80, 1 – 9, 2005.
- [41] Gresens, J. An introduction to the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*), *Lab. Anim.*, 33, 41 – 47, 2004.
- [42] Bordzilovskaya, N.P., Dettlaff, T.A., Duhon, S.T., Malacinski, G.M. Developmental-stage series of axolotl embryos, In: Armstrong JB Malacinski GM, eds. *Developmental Biology of the Axolotl*, New York, Oxford University Press, 201 – 219, 1989.
- [43] Gross, M.L., Hanke, W., Koch, A., Ziebart, H., Amann, K., Ritz, E. Intraperitoneal protein injection in the axolotl: The amphibian kidney as a novel model to study tubulointerstitial activation, *Kidney Int.*, 62, 51 – 59, 2002.

- [44] Morrison, J.I., Loof, S., He, P., Simon, A. Salamander limb regeneration involves the activation of a multipotent skeletal muscle satellite cell population, *J. Cell Biol.*, 172, 433 – 440, 2006.
- [45] Vinarsky, V., Atkinson, D.L., Stevenson, T.J., Keating, M.T., Odelberg, S.J. Normal newt limb regeneration requires matrix metalloproteinase function, *Dev. Biol.*, 279, 86 – 98, 2005.
- [46] Smith, J.J., Voss, S.R. Gene order data from a model amphibian (*Ambystoma*): A new perspective on vertebrate genome structure and evolution, *BMC Genomics*, 7, 1 – 12, 2006.
- [47] Delay, R.J., Dionne, V.E. Coupling between sensory neurons in the olfactory epithelium, *Chem. Senses*, 28, 807 – 815, 2003.
- [48] Fok, M., Stein, R.B. Effects of cholinergic and noradrenergic agents on locomotion in the mudpuppy (*Necturus maculatus*), *Exp. Brain Res.*, 145, 498 – 504, 2002.
- [49] Wünschmann, S., Wünschmann Wüst-Ackermann, P., Randler, C., Vollmer, C. Learning Achievement and Motivation in an Out-of-School Setting—Visiting Amphibians and Reptiles in a Zoo Is More Effective than a Lesson at School, *Res. Sci. Educ.*, 47, 497, 2017.¹⁹
- [50] Şişman, T., Keskin, M.Ç., Dane, H., Adil, Ş., Geyikoğlu, F., Çolak, S., Canpolat, E. Marsh Frog (*Pelophylax ridibundus*) as a Bioindicator to Assess Pollution in an Agricultural Area. *Pakistan J. Zool.*, 53, 1, 337-349, 2021.
- [51] Dodd, C. K., W. J. Barichivich. Establishing a Baseline and Faunal History in Amphibian Monitoring Programs: The Amphibians of Harris Neck, GA, *Southeastern Naturalist*, 6, 125, 2007.
- [52] García-Padrón, L.Y. Diet of a community of frogs in an agroecosystem in western Cuba, *Caribbean Herpetology*, 76, 1-8, 2021.



- [53] Govender, T., Dawood, A., Esterhuysen, A.J., Katerere, D.R. Antimicrobial properties of the skin secretions of frogs, South African Journal of Science, 108,5-6, 25-30, 2012.
- [54] IUCN 2021. IUCN (International Union for Conservation of Nature and Natural Resources).
<https://www.iucnredlist.org/search?query=Amphibians&searchType=species>



AMFİBİLERİN EŞSİZ YENİLENME KABİLİYETLERİNİN İNSAN SAĞLIĞINA KATKILARINA DAİR BİR ARAŞTIRMA

Handan KARAOĞLU ¹

¹ RTE Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, 0000-0001-6838-1856

ÖZET

Çeşitli kuyruksuz kurbağa ve semenderler, yaşamlarının iribaş veya ergin evresinde hasarlı dokularını sert yara dokusu veya çekilmeler-büzülmeler gelişmeksizin ve iz kalmaksızın rejenerasyon ile mükemmel bir biçimde iyileştirebilme yeteneğine sahiptir. Yenilenebilen dokular arasında tüm uzuvlar, kuyruk, beyin, omurilik, kalp, çene, göz gibi oldukça kritik organlar ve bunlara ait çeşitli dokular bulunmaktadır. Ayrıca, bu doku ve organları yetişkin evrede yenileyebilen tek omurgalı sınıfı amfibilerdir. Amfibilerin tüm bu süreci nasıl gerçekleştirebildiklerini inceleyip ve anlamak, kalp krizi geçiren, felç geçiren, omurilik hasarı olan, göz hasarı olan, beyin hasarı olan veya çeşitli protezlere ihtiyaç duyan hastaların hayatlarını kurtarabilecek veya yaşam kalitelerini önemli ölçüde geri kazandırabilecek tedaviler geliştirilebilir. İltihap ve sert yara dokusu (skar doku) oluşumunu bastırmak için amfibiler kusursuz bir bağışıklık hücresi sinyali kullanır, bu çok önemlidir çünkü yara dokusu oluşumu her türlü doku yenilenmesini önlemektedir. İyileşme, amfibilerde temel olarak önce yaranın özel bir epitel hücre başlığı tabakasıyla kaplanmasıyla başlar, ardından kesik sinirler uzama ve bölünme yeteneğine sahip pluripotent hücrelere farklılaşır ve olgun sinir hücrelerini farklılaşmamış kök hücrelere geri döndüren çeşitli sinyaller gönderir. Blastema adı verilen yapıyı geliştirir. Böylece de ilgili organ veya dokunun, orijinal hali yeniden meydana getirilir. Bağışıklık hücreleri ve sistemi, bu yenilenme sürecinde yeni hücre ve dokuların gelişimini, bununla ilgili gen ekspresyonunu düzenleyerek, iltihap gelişimini engelleyerek en önemli görevleri yerine getirir. Tüm bu keşiflerin en heyecan verici yanı ise, bu süreçlerin insanlar da dahil tüm memelilere uygulanabileceğine dair kanıtların var olmasıdır. Msx1 adı verilen kuyruklu kurbağa proteininin memelilerde ilgili gen tarafından sentezlenmesinin sağlanabilmesi, pek çok farklılaşmış olgun hücrenin tıpkı amfibilerdeki gibi yeniden kök hücrelere farklılaşmasını uyarabilir. Amfibi rejenerasyon yollarının ve ilgili hücrel sinyal setlerinin nasıl işlediğinin şifrelerinin çözülmesi, benzer kusurlara sahip hastaların iyileştirilebilmesinin önünü açacaktır. Bu da son derece umut verici ve çok önemlidir. Bu bağlamda amfibilerin tıp sektörü için paha biçilmez oldukları rahatlıkla söylenebilir. Bu eşsiz gelişmelerin sürdürülebilirliği için, günümüzde hatalı insan faaliyetleri sonucu hızla yok olmakta olan bu canlıların eşsiz özelliklerini topluma anlatıp korunmalarıyla ilgili farkındalık oluşturulması da en az bu keşifler kadar önemlidir. Bu çalışmanın temel amacı da ilgili farkındalığın yaratılmasına katkı sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Amfibi rejenerasyonu, memeli tedavisi, memeli tedavisine katkıları

1. GİRİŞ

Aksolotl semenderleri (*Ambystoma mexicanum*) ile Kuzey Amerika semenderinde (*Cryptobranchus alleganiensis*) gözlemlendiği gibi çeşitli amfibiler yaşamlarının iribaş veya ergin evresinde hasarlı dokularını sert yara dokusu veya çekilmeler-büzülmeler gelişmeksizin ve iz kalmaksızın rejenerasyon (yenilenme) ile mükemmel bir biçimde iyileştirebilme yeteneğine sahiptir. Yenilenebilen dokular arasında tüm uzuvlar, kuyruk, beyin, omurilik, kalp, çene, göz gibi oldukça kritik organlar ve bunlara ait çeşitli dokular bulunmaktadır (1, 2, 3, 4).

Ayrıca, bu doku ve organları yetişkin evrede yenileyebilen tek omurgalı sınıfı amfibilerdir. Pek çok semender kopan kuyruklarını yeniden oluşturabilir ve birçok amfibi iribaş aşamasındayken her dokusunu eksiksiz onarabilir. Amfibilerin tüm bu süreci nasıl gerçekleştirebildiklerini inceleyip anlamak, kalp krizi geçiren, felç geçiren, omurilik hasarı olan, göz hasarı olan, beyin hasarı olan veya çeşitli protezlere ihtiyaç duyan hastaların hayatlarını kurtarabilecek veya yaşam kalitelerini önemli ölçüde geri kazandırabilecek tedaviler geliştirilebilir (1, 3, 4).

Oldukça yüksek yenilenme kabiliyetine sahip amfibiler, bu süreçte iltihap ve sert yara dokusu (skar doku) oluşumunu bastırmak için tıpkı insan karaciğerinde olduğu gibi kusursuz bir bağışıklık hücresi sinyali kullanır, bu çok önemlidir çünkü yara dokusu oluşumu her türlü doku yenilenmesini önlemektedir (1, 2).

İyileşme, amfibilerde temel olarak önce yaranın özel bir apikal epitel hücre başlığı tabakasıyla kaplanmasıyla başlar, ardından kesik sinirler uzama ve bölünme yeteneğine sahip pluripotent hücrelere farklılaşır ve bu özel hücreler olgun sinir hücrelerini farklılaşmamış kök hücrelere geri döndüren çeşitli sinyaller gönderir. Böylece blastema adı verilen yapı gelişir. Bu sayede de ilgili organ veya dokunun, orijinal hali yeniden meydana getirilir (1, 5).

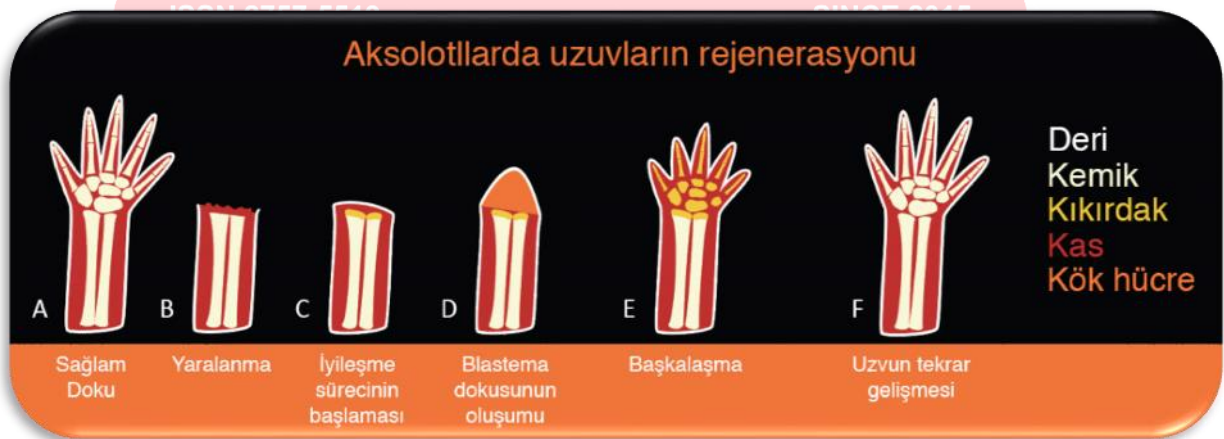
Bağışıklık hücreleri ve sistemi, bu yenilenme sürecinde çok önemli görevlere sahiptir. Yeni hücre ve dokuların gelişimini, bununla ilgili gen ekspresyonunu düzenleyerek, anti-inflamatuvar makrofajların varlığıyla iltihap gelişimini engelleyerek yenilenmenin mükemmel şekilde tamamlanmasını garanti eder (2).

Kuyruklu kurbağalar yani semenderler gibi rejenerasyon kabiliyeti yüksek canlılar ve insanlar gibi rejenerasyon kabiliyeti zayıf canlılarda bu sürecinin nasıl yürütüldüğü araştırılmakta ki, canlıların bu süreci yürütmedeki temel değişikliklerin sebepleri kavranıp, kazanılan bulgulardan yola çıkılarak rejeneratif tedaviler geliştirilebilsin. Bu doğrultuda, amfibiler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen tüm bu keşiflerin en heyecan verici yanı, amfibi yenilenme süreçlerinin insanlar da dâhil tüm memelilere uygulanabileceğine dair kanıtların var olmasıdır. Msx1 adı verilen kuyruklu kurbağa proteininin memelilerde ilgili gen tarafından sentezlenmesinin sağlanabilmesi gösterdi ki, bu protein pek çok farklılaşmış olgun memeli hücresinin tıpkı amfibilerdeki gibi yeniden kök hücrelere farklılaşmasını uyarabilmekte. Örneğin memeli hücrelerinde miyotübüller, normalde daha büyük kas demetleri dışında herhangi bir şeye bölünme veya gelişme yeteneğine sahip olmayan çok çekirdekli, kararlı, farklılaşmış kas hücreleridir (6). Bununla birlikte, Msx1 proteini fare miyotübüllerinde ilgili genden ekspres edildiğinde hem tek çekirdekli hücrelere hem de çok çekirdekli hücrelere bölünme yeteneklerini yeniden kazandılar. Kıkırdak, kemik, yağ, kas doku hücrelerine yeniden farklılaşması uyarılabilen kök hücrelere dönüştüler (7).

Amfibi rejenerasyon yollarının ve ilgili hücresel sinyal setlerinin nasıl işlediğinin şifrelerinin çözülmesi, uzuvlarını kaybetmiş, kalp, beyin, omurga, sinir hasarları olan hastaların iyileştirilebilmesinin önünü açacaktır. Organ nakline gereksinim duyup doku uyumu yakalayamamış hastalar da rejeneratif tedavilerle bu önemli kısıtlamadan kurtulmuş olacaktır. Aksolotl semenderinin yakın zamanda DNA diziliminin çıkartılmış olması da rejenerasyon sürecinin genetik mekanizmasını anlama hususunda yeni gelişmeler sağlamış oldu. Bu da son derece umut verici ve çok önemlidir (8, 9) Bu bağlamda amfibilerin tıp sektörü için paha biçilmez oldukları rahatlıkla söylenebilmektedir.

Modern tıp, felç, kalp krizi veya omurilik hasarı gibi birçok tıbbi sorunu tamamen düzeltememektedir ve gelişen kalıcı hasarların psikolojik ve ekonomik yükü çok ağır olduğu gibi hastaları yaşam kaliteleri de ciddi anlamda değişmektedir. Bu bağlamda, amfibilerin rejeneratif süreci üzerine araştırmaların sürdürülmesi ve geliştirilmesi yoluyla, insanlar için şu anda tedavi edilemeyen bu tıbbi durumları bir gün onarabilip tersine çevirebilecek tedavilerin keşfedilme ihtimali oldukça yüksektir. (8, 9) Bu muhteşem biyomedikal potansiyel, amfibilerin eşsiz canlılar olarak daha ileri araştırmalara konu olması ve yeteneklerinin daha derinden takdir edilmesine sebep olmuştur.

Eğer toplum, amfibilerin şu anda tedavi edilemeyen hastalıkların nasıl tedavi edileceğini kavrama çerçevesinde yeni fırsatlar yarattığı konusunda uygun şekilde bilgilendirilirse bu muhteşem canlıların ve biyoçeşitliliğin korunmasını sağlayacak yaklaşımlar gelişmesi ve önemli bir kamu desteği sağlanması mümkün olabilecektir. Ayrıca amfibi rejenerasyonu hakkında bilinenlerin devlet okullarındaki eğitim müfredatında ele alınmasının yanı sıra, özel akvaryumlar ve hayvanat bahçelerinde veya vahşi yaşam merkezlerinde bilgilendirici belgesellerin çekilip televizyon programları şeklinde ya da etkileşimli sergiler şeklinde yürürlüğe sokulması da bu anlamda farkındalığı arttıracak, yeni bilimsel gelişmelere, keşiflere ulaşılmasına hız kazandıracaktır.



Görsel 1: Aksolotl semenderinde rejenerasyon süreci



Görsel 2: Rejenerasyon çalışmalarının önemli materyali, Aksolotl *Ambystoma mexicanum*

2. METODOLOJİ

Bu derleme çalışması, "amfibilerin rejenerasyon kabiliyetleri", "amfibi rejenerasyonu ve insan sağlığına katkıları", "amfibi rejenerasyon mekanizmasının memelilere uygulanabilirliği" ve "rejeneratif tedaviler" ile ilgili konuları ele alan literatürü inceleyerek gerçekleştirilmiştir. Çeşitli elektronik veri tabanlarında yukarıdaki kelime grupları taranmış ve sonuçlar birleştirilmiştir.

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

3. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Amfibiler, rejenerasyon kabiliyetleri ve bu rejenerasyonun mekanizmasının çözülmesi yoluyla uzuv kaybı, organ nakli gereksinimi, felç, sinir sistemi hasarları, kalp yetmezliği, iç organ hasarları gibi birçok ciddi hastalığın tedavisine ışık tutacak, bu rahatsızlıklara sahip olup yaşam kalitesi ve psikolojisi ciddi biçimde etkilenmiş hastalara umut verecek muazzam bir tıbbi potansiyele sahip değerli canlılardır. Gösterge türler olmaları, deri salgılarındaki değerli biyoaktif maddeler hem av hem avcı olarak ekolojik sistemleri dengeleyen unsurlar olmaları, eğitim ve araştırma faaliyetleri için muazzam materyaller olmaları gibi diğer tüm değerli özelliklerinin yanı sıra rejenerasyon yetenekleri de özellikle insan sağlığı bakımından paha biçilemez bir potansiyeldir. Bu anlamda, insan sağlığına, ekosistem sağlığına, sunabilecekleri muhteşem katkıları kaybetmemek adına, şu an çok yüksek bir hızla sayıları azalan bu eşsiz canlıların korunmasına destek olmak, toplumun onlar hakkındaki farkındalığını geliştirmek önemli bir yükümlülüktür.

KAYNAKÇA

- [1] Brockes, J.P., Kumar A. Comparative Aspects of Animal Regeneration, Annual Review of Cell and Developmental Biology, 24, 525-549, 2008.
- [2] Godwin, J.W., Rosenthal, N. Scar-free wound healing and regeneration in amphibians: immunological influences on regenerative success, International Society of Differentiation, 87, 66-75, 2014.
- [3] Morrison, J.I., Loof, S., He, P., Simon, A. Salamander limb regeneration involves the activation of a multipotent skeletal muscle satellite cell population, J. Cell Biol., 172, 433 – 440, 2006.
- [4] Vinarsky, V., Atkinson, D.L., Stevenson, T.J., Keating, M.T., Odelberg, S.J. Normal newt limb regeneration requires matrix metalloproteinase function, Dev. Biol., 279, 86 – 98, 2005.
- [5] Roy, S., Lévesque, M. Limb regeneration in axolotl: is it superhealing? The Scientific World Journal, 6(S1), 12-25, 2006.
- [6] Andrés V., Walsh, K. Myogenin expression, cell cycle withdrawal, and phenotypic differentiation are temporally separable events that precede cell fusion upon myogenesis, J. Cell Biol., 132,4 ,657-666,1996.
- [7] Odelberg, S.J., Kollhoff, A., Keating, M.T. Dedifferentiation of Mammalian Myotubes Induced by msx1, Cell, 10,3,7 1099-1109, 2000.
- [8] Nowoshilow S., Schloissnig, S., Fei, J., Dahl, A., Pang, A.W.C., Pippel, M., Winkler, S., Hastie ,AR., Young, G., Roscito, JG., Falcon, F., Knapp, D., Powell, S., Cruz, A., Cao, H., Habermann, B., Hiller, M., Tanaka, E.M., Myers, E.W. “The axolotl genome and the evolution of key tissue formation regulators”, Nature, 554, 50-55, 2018.



- [9] Mao, A.S., Mooney, D.J.. “Regenerative medicine: Current therapies and future directions”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112,47 14452-14459, 2015.



MOLECULAR MODELING STUDY : CHEMICAL COMPONENTS OF LAVANDULA ANGUSTIFOLIA AGAINST SARS-COV-2

Safak OZHAN KOCAKAYA¹

¹ Dicle Universitesi, Fen Fakültesi, 0000-0001-6836-7667

Abstract

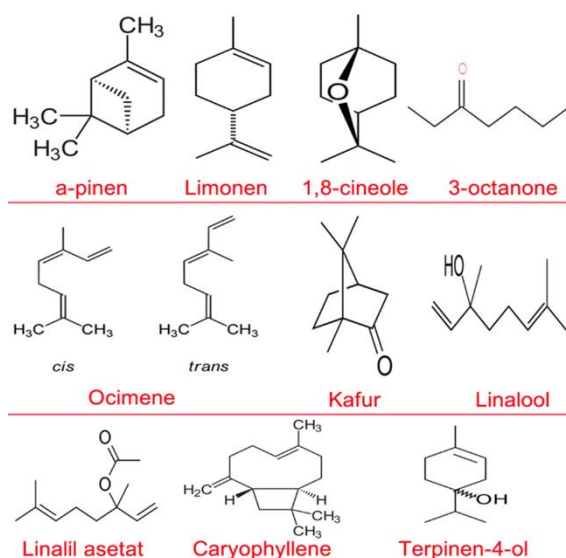
With the coronavirus outbreak, the rapid development of computer-aided drug discovery used for in silico has significantly improved the molecular modeling drug development process with natural product databases. Although there is no accurately success against COVID-19, some synthetic drugs are currently used despite various side effects Therefore, studies on the discovery of new treatment alternatives come to the fore. Studies so far show that natural products are still important resources for the discovery of new therapeutic agents. In this study, especially chemical components of Lavandula Angustifolia compounds specific to the Lamiaceae (Labiata) family were modeled against COVID-19. Results were compared with remdesivir, hydroxychloroquine, and favipiravir used as synthetic drugs. Potential inhibitor effect of these molecules to the target protein was investigated by Dock and molecular dynamics (MD) calculations. According to the results, it is seen that medicinal aromatic herbs, which contain these volatile components and have fewer side effects than synthetic drugs, have the potential to be used as supplements in the pharmaceutical industry.

Key words: Lavandula, COVID-19, Favipiravir, Hydroxychloroquine, Molecular Docking

INTRODUCTION

Lavender (*Lavender officinalis*) is a family of Lamiaceae (ballybabagiller), contains 150 bioactive compounds, antidepressant, antiseptic, antibacterial, analgesic, anti-inflammatory, anti-inflammatory, anti-aging, anti-antispasmodic, sedative and has important effects on the soul-body mind in many diseases. It is one of the most important medicinal and aromatic plants that promises hope in traditional and complementary medicine with an ancient history dating back to the history of mankind. [1,2]

In this context, it is aimed to examine the effect of the lavender officinalis plant, which is widely used in research in traditional medicine and promising in current studies, on Covid-19. In addition, it is thought that the data to be gathered in this area will be a reference source for future studies. [3-5]



Scheme 1. The structures of potent inhibitors derivatived from lavender oil.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Molecular Modeling

2.2. Molecular dynamics simulations

The ligands were then applied with partial atomic charges derived by fitting Antechamber obtained by electronic structure calculation module in AMBER and assigned the AM1-BCC charges [6-9]. Atoms on 6lu7 were assigned the PARM99 charges, and all ionisable residues were set at their default protonation states at neutral pH. Parameters for the ligands were generated using XLEAP the general amber force field (GAFF) [10]. Molecular Dynamics runs were in general for 1 ns at 300 K. All structures were further processed by the xLeAP module of AMBER. The systems and then the energy was minimized in two steps; in the first step, the protein and ligand were kept fixed, only the water molecules were allowed to move, and in the second step, all atoms were allowed to move. 120 For the first step, the energy minimization was performed in 500 and 2500 steps with the steepest descent and conjugate gradient methods, respectively. For the second step, the energy minimizations were performed in 500 and 2500 steps using the steepest descent and conjugate gradient methods, respectively.

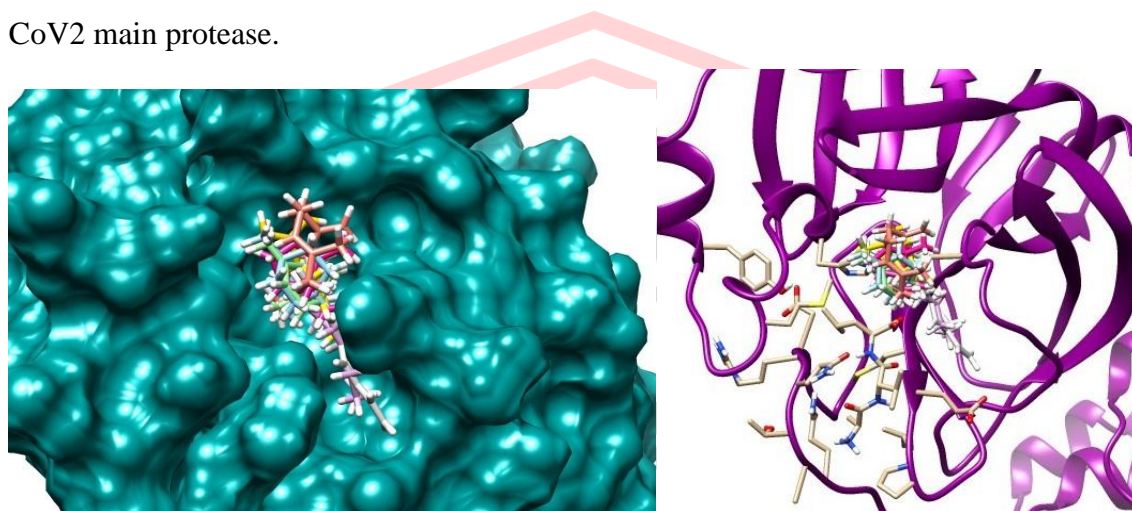
2.3. Docking Studies

Dock 6.1 [11] module allows all stages of a docking process to be performed with the generation of ligand conformations, ligand docking, and the scoring of the binding modes. As in this case, where a rigid receptor approximation was used, it is expected that the different receptors considered will lead to different ligand binding modes depending on the initial size of the Mpro-

binding cavity. Thus, the 11 natural product were docked on the available receptor following a multistep procedure [Figure 1]. In order to describe receptor-binding properties, a grid of potential energy was calculated for atoms taking part in the binding pocket. These atoms were obtained from the analysis of each protein–ligand complex. In this step, default parameters were used. The ligand was then docked using the calculated grid to place it in to the cavity and score the proposed binding modes.

3. RESULTS AND DISCUSSION

During our studies in we simulated the binding mode of N3 against 6Lu7 crystal structure using Dock 6.1 to ensure the effectiveness of docking results and to compare results produced by several drugs to those of N3. Indeed, this compound is a well characterized inhibitor of SARS-CoV2 main protease.



Scheme 2. Docking results of compounds 1-11 in the Sars-Cov-2 Mpro active site.

Docking results demonstrated that linalool, Linalil acetate had the best energies of binding 26.90, -27.88 and -33.64 kcal/mol, respectively (Table 1), which is consistent with studies. The reported the entire complex N3/Mpro crystal structure saved in the PDB database under 6lu7 accession number [12,13]. These molecules were compared with three different molecules known as drugs. The first reported is remdesivir presented a best docking score with a minimum energy of -55.31 kcal/mol using the Dock 6.1 tool. The second one based on molecular docking of antimalarial agents against 6lu7 crystal structure, which revealed that hydroxychloroquine bind to Mpro with -41.46 and the last one reported is that favipiravir docking score with -29.07 kcal/mol binding energy. When the clusters were analyzed it was found that N3, remdesivir, hydroxychloroquine, favipiravir and 11 molecules showed that all clusters were able to fit into Mpro binding pocket.

Table 1. Molecular docking analysis results for several drugs against 6Lu7 crystal structure. Calculated thermodynamic parameters for complexation of ligands by Docking Method in kcal/mol and Lipinski Log P Parameters.

Comp. No	van der Waals Energy	Electrostatic Energy	Internal Energy	Dock Score Energy	Log P
1	-24.83	-0.043	8.13	-24.87	3.34
2	-21.40	-1.28	9.49	-22.58	3.81
3	-22.49	-0.27	4.55	-22.75	3.03
4	-18.46	-3.07	9.38	-21.53	3.51
5	-18.04	-4.05	4.75	-22.09	2.87
6	-21.67	-0.95	8.83	-22.62	3.87
7	-24.31	0.86	5.43	-25.17	2.10
8	-26.60	-1.28	9.49	-27.88	3.10
9	-32.28	-1.36	8.031	-33.64	3.38
10	-25.70	-1.20	7.64	-26.90	3.24
11	-26.25	-0.65	8.68	-26.56	3.61
Favipiravir	-23.43	-5.64	1.67	-29.07	-0.98
Hydroxycyclosporin	-39.59	-2.36	8.89	-41.46	3.73
Remdesivir	-48.47	-6.83	13.31	-55.31	3.60

To investigate the possible reasons for differences in the binding energies, we examined the docked complexes with Docking software and DSV Visualizer [14, 16] integrated. Figure 1 showed the number and length of H-bonds formed between the target protease and the different compounds. Molecules with high activity established effective H-bond with N142, E166 and N142 residues, respectively. Otherwise, some compounds were found to form multiple H-bonds with E166, E166 and (L141, Gly143) residues, respectively. In addition, when the results were examined, it showed that the pi anion and van der waals interactions in this study were also significant.

ISSN 2757-5519

SINCE 2015

REFERENCES

- [1] J. Sharifi-Rad, B. Salehi, P. Schnitzler, S. A. Ayatollahi, F. Kobarfard, M. Fathi, M. Eisazadeh, M. Sharifi-Rad, Cellular and molecular biology 63, 42, 2017.
- [2] V. Cagno, B. Sgorbini, C. Sanna, C. Cagliero, M. Ballero, A. Civra, M. Donalisio, C. Bicchi, D. Lembo, P. Rubiolo, PloS one, 12, 2, 2017.
- [3] S. Gavanji, S.S. Sayedipour, B. Larki, A. Bakhtari, Journal of Acute Medicine, 5, 3, 62, 2015.
- [4] Z. Jin, X. Du, Y. Xu, Y. Deng, M. Liu, Y. Zhao, B. Zhang, X. Li, L. Zhang, C. Peng, Y. Duan, J. Yu, L. Wang, K. Yang, F. Liu, R. Jiang, X. Yang, T. You, X. Liu, X. Yang, F.

- Bai, H. Liu, X. Liu, L.W. Guddat, W. Xu, and G. Xiao, C. Qin, Z. Shi, H. Jiang, Z. Rao, H. Yang, *Nature*, 582, 289, 2020.
- [5] Y.C. Chang, Y.A. Tung, K.H. Lee, T.F. Chen, Y.C. Hsiao, H.C. Chang, T.T. Hsieh, C.H. Su, S.S. Wang, J.Y. Yu, S.S. Shih, Y.H. Lin, Y.H. Lin, Y.C.E. Tu, C.H. Hsu, H. F. Juan, C.H. Tung, C.Y. Chen, *Potential Therapeutic Agents for COVID-19 Based on the Analysis of Protease and RNA Polymerase Docking*. 2020, Preprints.org.
- [6] S. Khaerunnisa, H. Kurniawan, R. Awaluddin, S. Suhartati, S. Soetjipto, *Preprints*, 1-14, 2020.
- [7] A.K. Srivastava, A. Kumar, G. Tiwari, R. Kumar, N. Misra, *In Silico Investigations on the Potential Inhibitors for COVID-19 Protease*. Protein Data Bank 2020.
- [8] A. Kumar, G. Choudhir, S.K. Shukla, M. Sharma, P. Tyagi, A. Bhushan, M. Rathore, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1, 2020.
- [9] D.A. Case, T.E. Cheatham, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K.M. Jr. Merz, K. M., A. Onufriev, C. Simmerling, B. Wang, R.J. Woods, *J Comput Chem*, 26, 1668, 2005.
- [10] C.I. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, P. A. Kollman, *The Journal of Physical Chemistry*, 97, 40, 10269, 1993.
- [11] Y. Duan, C. Wu, S. Chowdhury, M.C. Lee, G.M. Xiong, W. Zhang, R. Yang, P. Cieplak, R. Luo, T. Lee, J. Caldwell, J.M. Wang, P. Kollman, *Journal of Computational Chemistry*, 24, 1999, 2003.
- [12] D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B.P. Roberts, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossvary, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, C.Q. Gohlke, X. Ye, J. Wang, M. J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C.H. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman, *AMBER 11*. 2010, University of California: San Francisco.
- [13] J. Wang, R. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D.A. Case., *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1157, 2004.
- [14] P.T. Lang, D. Moustakas, S. Brozell, N. Carrascal, S. Mukherjee, S. Pegg, K. Raha, D. Shivakumar, R. Rizzo, D. Case, B. Shoichet, I. Kuntz *DOCK 6.1*. University of California San Francisco 2007
- [15] Inc., Accelrys Software, *Discovery Studio Modeling Environment*. Release 3.5, San Diego, Accelrys Software Inc. 2012.
- [16] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv Drug Deliv Rev*, 46, 3, 2001

MOLECULAR MODELING STUDIES OF TOREMIFENE AS A POTENTIAL TREATMENT in THE COVID-19 PANDEMIC

Safak OZHAN KOCAKAYA¹

¹ Dicle Universitesi, Fen Fakültesi, 0000-0001-6836-7667

Abstract

Breast cancer is one of the most common types of cancer in women and the second most common cause of death in women. Estrogen plays an important role in breast tumor, Tamoxifen and other anti-estrogen drugs are used in breast cancer patients with positive estrogen receptor (ER). Estrogen may have a protective effect against COVID-19. Tamoxifen treatment causes downregulation of estrogen, which may result in mutation or loss of estrogen receptors. With long-term use of tamoxifen, its effects on estrogen receptors may be permanent. Thus, estrogen receptors that are damaged or downregulated estrogen may bind to these receptors and not act.

However, when the chemical structure of Tamoxifen molecule is examined, can it have an inhibitory effect on Covid-19 (Mpro)? Could it act as a potential drug in Covid-19 infection? In this study, answers to these questions were sought with in silico studies. Dock 6.1 program was used in molecular modeling, Tamoxifen molecule was bound to the active site of Covid-19 Mpro enzyme, binding energy binding mode and binding types in active site were examined and inhibition efficiency was examined.

Key words: Tamoxifen, SARS-COV-2(COVID-19), Molecular Modeling 15

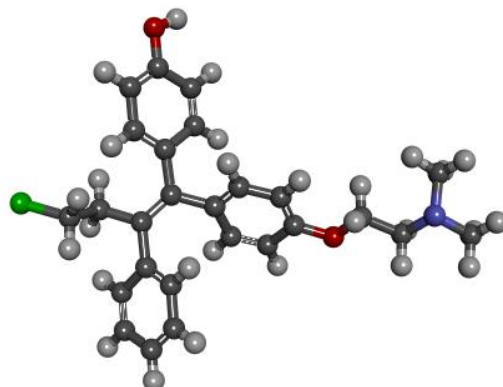
INTRODUCTION

The global outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome corona virus (SARS-CoV-2), has killed more than thousands of people worldwide.

Currently, the absence of an effective pharmacotherapy approved for COVID-19 makes homology modeling, molecular docking, and dynamic simulation studies for molecular determination important.[1-5]

Tamoxifen (2-[4-[(Z)-4-chloro-1,2-diphenylbut-1-enyl] phenoxy]-N,N-dimethylethanamine) acts as a selective estrogen receptor modulator. Anti-estrogen drugs to treat estrogen-dependent breast cancer

and post-menopausal osteoporosis and prevention of cardiovascular disease. In this study, we investigated in silico the effectiveness of Toremifene compound (Scheme 1), which is used effectively in breast cancer, on Covid-19 (SARS-Cov-2). The results obtained were remarkable when compared with the drugs currently used.



Scheme 1. 2D structures of Toremifene as a potent inhibitor

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Molecular Modeling

2.2. Molecular dynamics simulations

The ligands were then applied with partial atomic charges derived by fitting Antechamber obtained by electronic structure calculation module in AMBER and assigned the AM1-BCC charges [6-9]. Atoms on 6lu7 were assigned the PARM99 charges, and all ionisable residues were set at their default protonation states at neutral pH. Parameters for the ligands were generated using XLEAP the general amber force field (GAFF) [10]. Molecular Dynamics runs were in general for 1 ns at 300 K. All structures were further processed by the xLeAP module of AMBER. The systems and then the energy was minimized in two steps; in the first step, the protein and ligand were kept fixed, only the water molecules were allowed to move, and in the second step, all atoms were allowed to move. 100 for the first step, the energy minimization was performed in 500 and 2000 steps with the steepest descent and conjugate gradient methods, respectively. For the second step, the energy minimizations were performed in 500 and 2000 steps using the steepest descent and conjugate gradient methods, respectively.

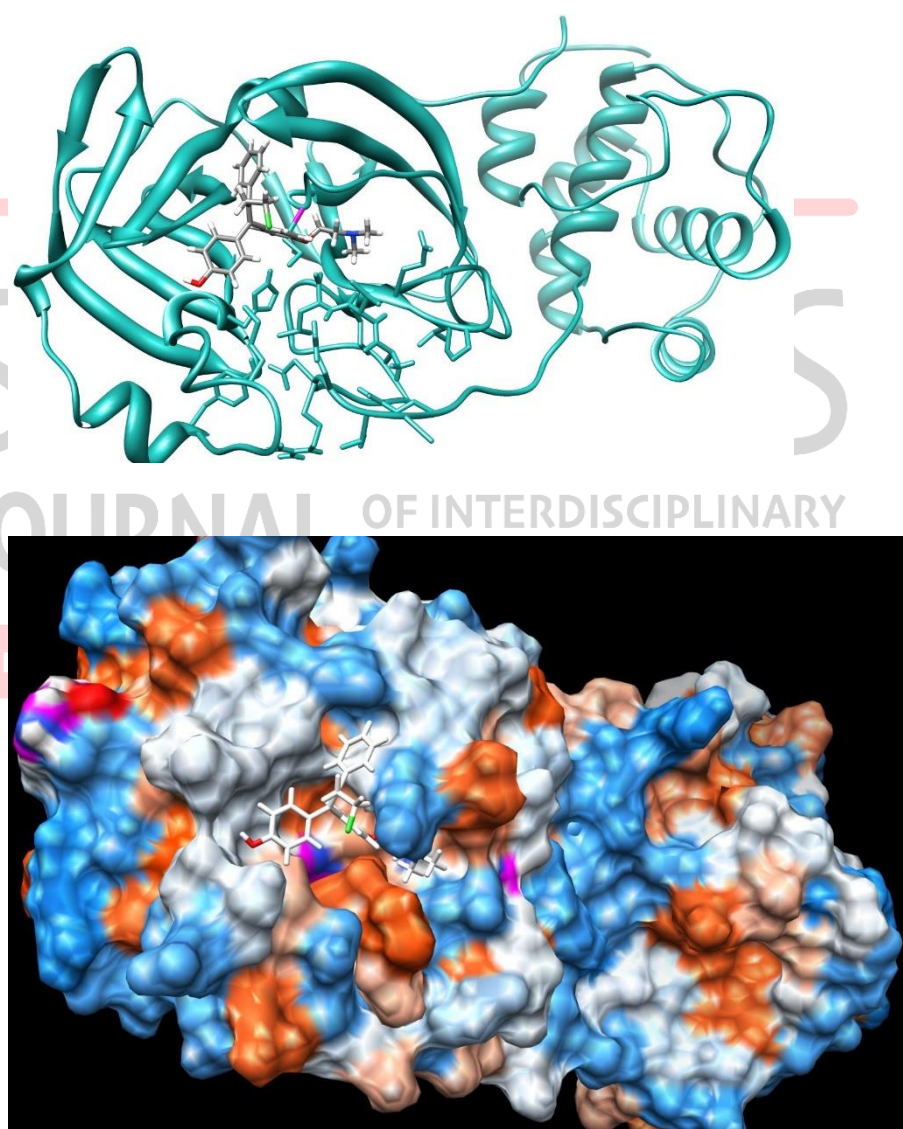
2.3. Docking Studies

Dock 6.1 [11] module allows all stages of a docking process to be performed with the generation of ligand conformations, ligand docking, and the scoring of the binding modes. As in this case, where a rigid receptor approximation was used, it is expected that the different receptors considered will lead to different ligand binding modes depending on the initial size of the Mpro-

binding cavity. Thus, Toremifene molecule was docked on the available receptor following a multistep procedure [Scheme 1]. In order to describe receptor-binding properties, a grid of potential energy was calculated for atoms taking part in the binding pocket. These atoms were obtained from the analysis of each protein–ligand complex. In this step, default parameters were used. The ligand was then docked using the calculated grid to place it in to the cavity and score the proposed binding modes.

3. RESULTS AND DISCUSSION

In this study, we simulated the binding mode against the 6Lu7 crystal structure with N3, a well-characterized inhibitor of its main protease, to compare the efficacy of the docking results.



Scheme 2. Docking results of Toremifen in the Sars-Cov-2 Mpro active site.

Docking results demonstrated that the Toremifene molecule had the best binding energies of 46.87 kcal/mol (Table 1), with Remdesivir offering the best insertion score with a minimum energy of -55.31 kcal/mol using the Dock 6.1 tool. The second is the recently reported coupling score of favipiravir with a binding energy of -29.07 kcal/mol, based on molecular coupling of antimalarial agents against the 6lu7 crystal structure, revealing that hydroxychloroquine binds to Mpro with -41.46. When these results are examined, it has been observed that the binding score and binding mode of Toremifene molecule can compete with the molecules used as drugs.

Table 1. Molecular docking analysis results for several drugs against 6Lu7 crystal structure. Calculated thermodynamic parameters for complexation of ligands by Docking Method in kcal/mol

Comp. No	van der Waals Energy	Electrostatic Energy	Internal Energy	Dock Score Energy
Toremifen	-34.83	-12.04	7.13	-46.87
Favipiravir	-23.43	-5.64	1.67	-29.07
Hydroxycyclokin	-39.59	-2.36	8.89	-41.46
Remdesivir	-48.47	-6.83	13.31	-55.31

To explore possible causes of differences in binding energies, we examined docking complexes integrated with Docking software and DSV Visualizer [14, 15]. Figure 1 shows the number and length of H-bonds formed between the target protease and the different compounds. It has been observed that molecules with high activity form strong H bonds with amino acids in the active site of the enzyme, and besides this binding, pi anion, pi-pi and van der Waals interactions are also significant. It has been determined that the Toramifen compound, which is predicted as a potential drug for the Covid-19 enzyme, forms stronger bonds than expected from the active site of the enzyme, increases its activity by making pi-pi interaction with the phenyl groups it has, and by establishing H bonds with the electronegative atoms in its structure.

REFERENCES

- [1] Dong, E., Du, H., Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 20, 533, 2020.
- [2] Cheng, F., Murray, J. L., Rubin, D. H. Drug repurposing: New treatments for Zika virus infection? *Trends Mol. Med.* 22, 919, 2016.
- [3] Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., Cheng, F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 6, 14, 2020.
- [4] Johansen, L. M., Brannan, J. M., Delos, S. E., et al. FDA approved selective estrogen receptor modulators inhibit ebola virus infection. *Sci. Transl. Med.*, 5, 190, 2013.

- [5] Zhao, Y., Ren, J., Harlos, K., et al. Toremifene interacts with and destabilizes the Ebola virus glycoprotein. *Nature*, 535, 169, 2016.
- [6] S. Khaerunnisa, H. Kurniawan, R. Awaluddin, S. Suhartati, S. Soetjipto, Preprints, 1-14, 2020.
- [7] A.K. Srivastava, A. Kumar, G.Tiwari, R. Kumar, N. Misra, In Silico Investigations on the Potential Inhibitors for COVID-19 Protease. Protein Data Bank 2020.
- [8] A. Kumar, G. Choudhir, S.K. Shukla, M. Sharma, P. Tyagi, A. Bhushan, M. Rathore, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1, 2020.
- [9] D.A. Case, T.E. Cheatham, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K.M. Jr. Merz, K. M., A. Onufriev, C. Simmerling, B. Wang, R.J. Woods, *J Comput Chem*, 26, 1668, 2005.
- [10] C.I. Bayly, P. Cieplak, W. Cornell, P. A. Kollman, *The Journal of Physical Chemistry*, 97, 40, 10269, 1993.
- [11] Y. Duan, C. Wu, S. Chowdhury, M.C. Lee, G.M. Xiong, W. Zhang, R. Yang, P. Cieplak, R. Luo, T. Lee, J. Caldwell, J.M. Wang, P. Kollman, *Journal of Computational Chemistry*, 24, 1999, 2003.
- [12] D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B.P. Roberts, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossvary, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, C.Q. Gohlke, X. Ye, J. Wang, M. J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C.H. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman, AMBER 11. 2010, University of California: San Francisco.
- [13] J. Wang, R. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D.A. Case., *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1157, 2004.
- [14] P.T. Lang, D. Moustakas, S. Brozell, N. Carrascal, S. Mukherjee, S. Pegg, K. Raha, D. Shivakumar, R. Rizzo, D. Case, B. Shoichet, I. Kuntz DOCK 6.1. University of California San Francisco 2007
- [15] Inc., Accelrys Software, Discovery Studio Modeling Environment. Release 3.5, San Diego, Accelrys Software Inc. 2012.