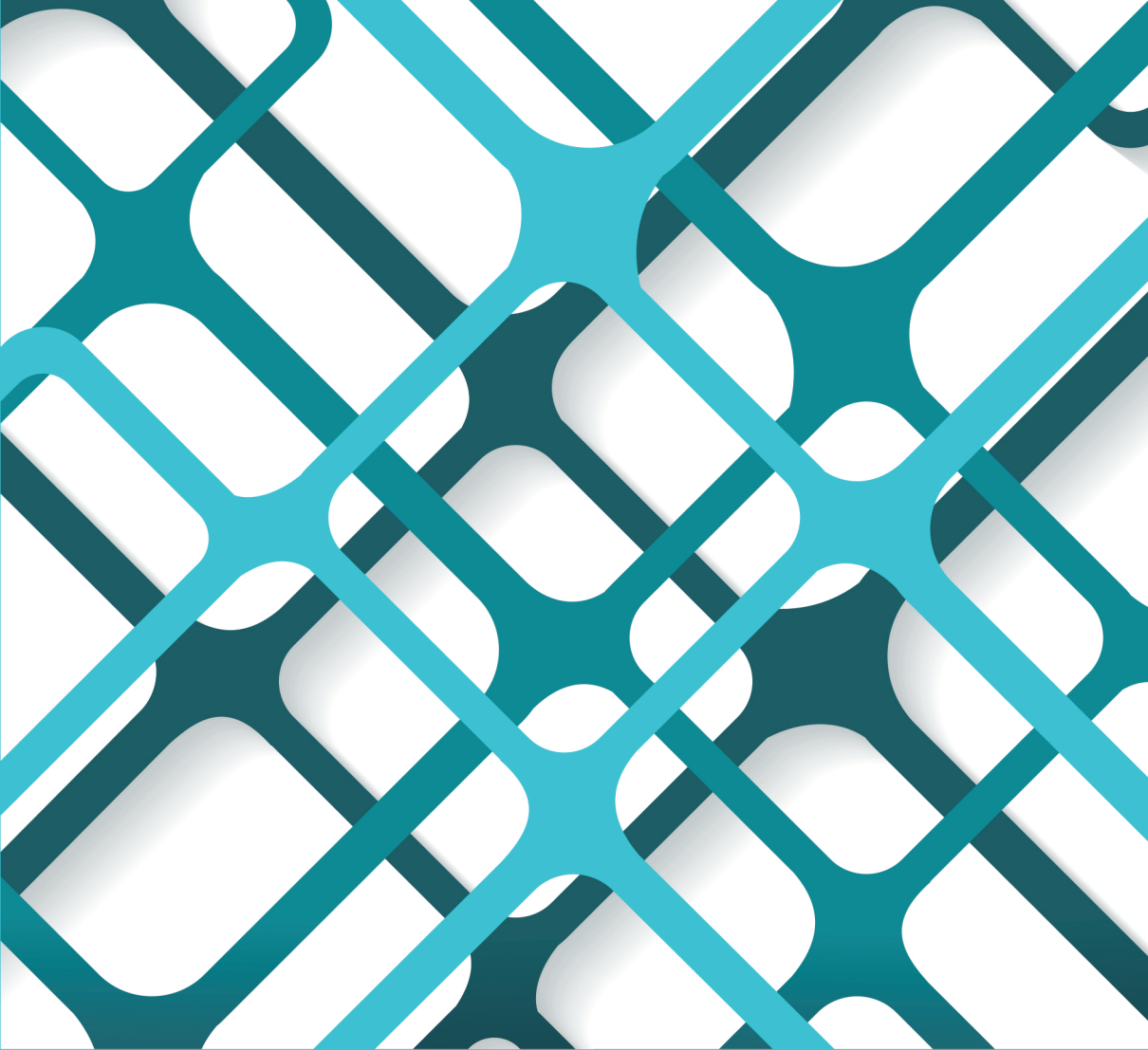




FEN BİLİMLERİ VE MATEMATİKTE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

EYLÜL/2021

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL
PROF.DR. MURAT KÜTÜK
DR. ÖMER YURDAKUL

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • Prof. Dr. Hasan Akgül
Prof. Dr. Murat Kütük
Dr. Ömer Yurdakul
Birinci Basım / First Edition • © Eylül 2021
ISBN • 978-625-8002-33-1

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla
çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt.
No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

FEN BİLİMLERİ VE MATEMATİKTE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

Eylül/ 2021

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. MURAT KÜTÜK

DR. ÖMER YURDAKUL

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

PEGANUM HARMALA (ÜZERLİK) BİTKİSİNİN
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

Perihan AKBAŞ1

Bölüm 2

ARALIK TİP II SİGMOİDAL BULANIK SAYININ
ARALIK TİP II PARAMETRİK YAMUK BULANIK SAYI
MODİFİKASYONU YAKINSAMASI

Sinem PEKER21

Bölüm 3

ÜREAZ VE İNHİBİTÖRLERİ

Şerife PALABIYIK & Özlem ALPTEKİN.....39

Bölüm 4

METAL NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BAZI UYGULAMALARI

Ali YEŞİLDAĞ.....61

Bölüm 1

PEGANUM HARMALA (ÜZERLİK) BİTKİSİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

Perihan AKBAŞ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

Literatürde, *Peganum harmala* (Üzerlik) bitkisinin farklı bölümleri değişik yöntemler ile ekstrakte edilmiş ve çeşitli antimikrobiyal aktivite ölçme yöntemleri ile elde edilen özütlerin antimikrobiyal özellikleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bu derlemede, *Peganum harmala* bitkisinin farklı bölümlerinden farklı çözücü ve yöntemlerle elde edilen özütlerinin yaygın olarak antimikrobiyal aktivite tespiti için kullanılan yöntemler ile antimikrobiyal özelliklerinin belirlenmesi ve elde edilen özütlerin antimikrobiyal etkileri ile ilgili özet bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Peganum harmala özütlerinin bitkinin hangi bölümünden elde edildiği, antimikrobiyal aktivitesini tespit etmek için yaygın olarak kullanılan çözücüler ve elde edilen özütlerin hangi mikroorganizmalar üzerinde çalışıldığı ile ilgili bilgiler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. *Peganum harmala* özütlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi için yapılan çalışmalar

Çalışılan bölümü	Çözücü	Test edilen mikroorganizmaları	Kaynaklar
<i>P. harmala</i> tohumlarının dumanı	Diklorometan, n-hekzan	Salmonella typhi, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Shigella dysenteriae, Staphylococcus epidermidis, , Aspergillus niger, Candida albicans, Cryptococcus neoformans	Shahverdi vd. (2005)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol, Metanol, Distile su	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.	Arshad vd. (2008)
<i>P. harmala</i> tohumları	Su Alkol	<i>Lactobacilli</i> , <i>Candida albicans</i>	Al-Izzy, (2010)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol	Staphylococcus aureus	Moghadam vd. (2010)
<i>P. harmala</i> tohumları	Metanol	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Escherichia coli</i>	Nenaah (2010)

<i>P. harmala</i> 'nın kök, gövde, yaprak, çiçek ve tohumları	Metanol	<i>Brucella melitensis</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Darabpour vd. (2011)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Diba vd. (2011)
<i>P. harmala</i> tohumları	Amonyum sülfat aracılığıyla yeni bir protein izole edilmiştir	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Penicillium digitatum</i> , <i>Rhizopus stolonifer</i> , <i>Magnaporthe grisea</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> ,	Ma vd. (2013)
<i>P. harmala</i> tüm bitki parçaları	Su ile Esansiyal yağları çıkarılmıştır	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Salmonella indica</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Selim vd. (2013)
<i>P. harmala</i> tohumları	Su, Etanol, Heksan	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Penicillium</i>	Behidj-Benyounes vd. (2014)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etil asetat Etil alkol	<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>	Pradeep Kumar vd. (2014)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol ekstraktının, n-hexane, kloroform, etil asetat, n-butanol ve distile su fraksiyonları çıkarılmıştır	<i>Escherichia coli</i>	Alamin vd. (2015)
<i>P. harmala</i> tüm bitki parçaları	Etanol	<i>Candida albicans</i>	Aboualigalehdari vd. (2016)

<i>P. harmala</i> yaprak ve tohumları	Su, Metanol	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Fatma (2016)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol Metanol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mohsenipour ve Hasanshahian (2016)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol	<i>Streptococcus mutans</i>	Motamedifar vd. (2016)
<i>Peganum harmala</i> tam bitkinin dumanı	Yok	Gram pozitif Stafilokoklar ve Gram negatif Basiller	Golitaleb vd. (2017)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol	Metsilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	Goudarzi ve Azimi (2017).
<i>P. harmala</i> tohumları	Etil Asetat, Methanol, Hekzan	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Khadhr vd. (2017)
<i>P. harmala</i> yaprakları	Metanol	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	Khan vd. (2018)
<i>P. harmala</i> yaprakları	Methanol, Distile su	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	Pahlavia vd. (2018)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etilanol, Distile su	<i>Enterococcus faecalis</i>	Tabrizizadeh vd. (2018)
<i>P. harmala</i> tohumları	su/Metanol, Hekzan, Etil asetat, Metanol	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Abdulridha vd. (2019)
<i>Peganum harmala</i> tüm bitkinin dumanı	Yok	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Cinnamomum cassia</i> , <i>Commiphora myrrha</i> , <i>Costus arabicus</i> , <i>Tetraclinis articulata</i> , <i>Pimpinella anisum</i> , <i>Nigella sativa</i>	Mohammad Taghizadeh Kashani vd. (2019)

<i>P. harmala</i> tohumları	Su, Etanol	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Amiri ve Fozouni (2020)
<i>P. harmala</i> tüm bitki parçaları	metanol	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	Ansari (2020)
<i>P. harmala</i> yaprakları	Distile su	<i>Streptococcus spp.</i> <i>Escherichia coli</i>	Davarnia vd. (2020)
<i>P. harmala</i> meyveleri	Metanol, Kloroform	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Rathayibacter toxicus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas syringae</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> , <i>Pseudomonas viridiflava</i> , <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Pyricularia oryzae</i>	Ghahari vd. (2020)
<i>P. harmala</i> meyveleri	Metanol, Kloroform	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas syringae subsp.</i> <i>Syringae</i> , <i>Pseudomonas viridiflava</i> , <i>Xanthomonas campestris pv.</i> <i>Campestris</i> , <i>Rathayibacter toxicus</i> , <i>Pyricularia oryzae</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Botrytis cinerea</i>	Hadadi vd. (2020)
<i>P. harmala</i> tohumları	Etanol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Escherichia coli</i>	Allaq vd. (2021)
<i>P. harmala</i> tohumları	Metanol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsilla pneumonia</i>	Jassim (2021)

Peganum harmala L. Zygophyllaceae familyasına ait yabani olarak büyüyen bir çiçekli bir bitkidir. Kuzey Afrika, Orta Doğu, Çin, Pakistan, Hindistan ve İran’da yaygın olarak bulunur ve kendiliğinden yetişmektedir. Vahşi rue, Suriye rue, harmal olarak adlandırılmaktadır. *P. harmala* tohumları İran’da yaygın olarak “Esphand” olarak adlandırılır. *P. harmala*’nın antik çağlardan beri önemli bir tıbbi bitki olduğu ve tohumlarının hipotermik ve halüsinojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Kuhn ve Winston, 2000). Esphand’ın dumanı İran’da geleneksel olarak bir dezenfektan ajan olarak kullanılmaktadır (Amin, 1991),

P. harmala'nın tohumları, yaklaşık %2-6 oranında β -karbolinler olan çoğunlukla harman, harmin, harmalin ve harmalolden oluşan farmakolojik olarak aktif alkaloidler içermektedir (Khademalhosseini vd., 2015). Bu bileşikler çeşitli insan hastalıklarını iyileştirmede yardımcıdır. Bu maddeler ayrıca antibakteriyel, antikanser, analjezik, antioksidan, anti-tümör ve antiviral aktiviteden sorumludurlar. *P. harmala*'nın yanan tohumlarının dumanı geleneksel olarak İran ve Türkiye'de kötü göze (nazara) karşı ve dezenfektan olarak kullanılır (Iqbal vd., 2019). Bu bileşikler içerme Parkinson hastalığını tedavi etmek için olası bir psikoaktif ilaç olarak kullanılmasına yol açmıştır (Moloudizargari vd., 2013).

Shahverdi ve arkadaşları *P. harmala* tohumlarının dumanının antimikrobiyal etkinliğini incelemişlerdir. Duman özlerinin üretimi için, için için yanan tohumlardan (100 g) çıkan duman Diklorometan ve n-hekzan çözücülerini bulanan yoğunlaşma kulesinde yakalanmış, ardından ekstrat buharlaştırılarak elde edilen koyu kahverengi yapışkan bir tortu antimikrobiyal deneyler için kullanılmıştır. Diklorometan duman yoğunlaşması, en düşük içerikte (0.156 mg) suşların hiçbirine karşı antibakteriyel aktivite göstermezken, bu ekstraktın yüksek içerikleri iyi antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Golitaleb ve arkadaşları (2017) *Peganum harmala* dumanı ve hidrojen peroksit çözeltisinin hastane servislerindeki mikrobiyal yük üzerine antimikrobiyal etkisini karşılaştırmıştır. Hastanenin her koğuşundan iki sehpa seçilmiş ve ardından birinci kültür örnekleri alınmıştır. Birinci örnek *P. harmala* dumanı ile (10 gr / m³) diğeri ise Hidrojen peroksit ile dezenfekte edilmiştir. Uygun sürenin ardından kanlı agar ve Mac Cancan agar üzerinde yeniden örnekleme gerçekleştirilmiştir. Hidrojen peroksitin Stafilokoklar ve Gram pozitif bakteriler üzerinde bazı antimikrobiyal etkileri olduğu ve *P. harmala* dumanının Gram negatif basiller üzerinde de etkili olduğu görülmüştür. Ki-kare testi, *P. harmala* dumanı ve Hidrojen Peroksit çözeltisi arasında antimikrobiyal etkinlik açısından hiçbir farklılık olmadığını göstermiştir. *P. harmala* dumanı, Gram negatif basiller üzerindeki etkileri açısından ve Hidrojen Peroksit kadar etkili bir dezenfektan olabileceğinden terapötik servislerde yardımcı dezenfektan olarak kullanılabilir.

Bir çalışmada, nezle için İran geleneksel tıbbında nezle tedavisi için kullanılan 6 tıbbi dumanın antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6051, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Aspergillus niger* ATCC 16404 ve *Candida albicans* ATCC 10231 kullanılmıştır. Ayrıca *Cinnamomum cassia*, *Commiphora myrrha*, *Costus arabicus*, *Pimpinella anisum*, *Nigella sativa* ve *Tetractylis articulata*'nın antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile test edilmiştir. Ayrıca, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Mini-

rum Letal Konsantrasyon (MLK), mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar *C. Cassia*, *C. arabicu*, ve *P. anisum*'un önemli antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir. Genel olarak, bitkisel tıbbi duman solunmasının ilginç antimikrobiyal ve antioksidan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, bu dumanlar hakkında daha fazla araştırma yapılmasının verimli olacağı belirtilmiştir (Mohammad Taghizadeh Kashani vd., 2019).

Nenaah (2010) yayınladığı çalışmada; *P. harmala* tohumlarının β -karbolin alkaloidleri, test edilen bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteler gösterdiğini belirtmiştir. Kimyasal kökenli harmala alkaloidlerinin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. vulgaris* ve test edilen mikroorganizmalara karşı orta derecede antimikrobiyal etkiler sergilediğini tespit etmiştir.

Salvia officinalis, *Peganum harmala* ve *Oxalis corniculata* bitkilerinin sulu ve alkollü yaprak özlerinin fitokimyasal analizlerinde; içlerinde saponinler, steroidler, tanenler, glikozitler, alkaloidler ve flavonoidlerin varlığı tespit edilmiştir. *S. officinalis* ve *P. harmala* yapraklarının metanol özütlерinin antimikrobiyal etkisinin diğer özlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Test edilen bitkilerin her üç özütü de hem fitopatojenik mantarlara hem de bakterilere karşı değişen derecelerde antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Çalışılan bu bitkilerin İran'da fitopatojenlerin ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek önemli tıbbi bitkiler olduğu bildirilmiştir (Pahlavia vd., 2018).

Darabpour vd. (2011), *P. harmala*'nın alkollü ekstresinin Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerindeki inhibitör etkisini göstermiştir. *P. harmala* tohumlarının metanol özlerinin test edilen tüm suşlara (*Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*) karşı dikkate değer bir antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir.

Suudi Arabistanda *P. harmala*'nın tohumu etanol ile ekstrakte edilmiş ve 200 gram etanolik *P. harmala* özütü n-heksan, kloroform, etil asetat, n-butanol ve damıtılmış su ile parçalanmıştır. Patojenik *E.coli* suşları üzerine *P. harmala*'nın farklı ekstraktlarının antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Patojenik *E. coli* üzerinde n-butanol ve kloroform fraksiyonlarının antibakteriyel etkisinin olduğu, ancak n-heksan, etil asetat ve su fraksiyonlarının patojenik *E. coli* üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüştür. *P. harmala* tohumlarının kloroform fraksiyonları ve az miktarda n-butanol fraksiyonu patojenik *E coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Alamin vd., 2015).

P. harmala tohumları farklı çözücülerle (sulu, etanolik ve heksan) ekstrakte edilmiştir. *Staphylococcus aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *E. coli*'nin etanol ekstraktına duyarlı olduğu görülmüştür. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Penicillium* sp.nin ise bu özütlere dirençli olduğu tespit edilmiştir. Diğer mikroorganizmaların ise orta derecede hassasiyeti vardır. *Peganum harmala* tohumunun farklı ekstraktların antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş ve sonuçta etanol özütünün optimal bir aktivitesi olduğu belirlenmiştir (Behidj-Benyounes vd., 2014).

Peganum harmala'nın metanolik ekstraktının (MEPH) antimikrobiyal etkinliği, *in vitro* testler kullanılarak farklı bakteri suşlarına (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*), maya (*Candida albicans*) ve fungusa (*Aspergillus niger*) karşı test edilmiştir. Antibakteriyel testte MEPH, iki Gram pozitif bakteri (*B. subtilis* ve *S. aureus*) ve bir Gram negatif bakteri (*E. coli*) üzerine antibakteriyel etkinliği tespit edilmiştir. Ancak ekstrakt *K. pneumoniae*'ye karşı herhangi bir etki göstermemiştir. MEPH ayrıca mantar suşuna (*A. niger*) ve maya suşuna (*C. albicans*) karşı da antimikrobiyal etkinlik göstermiştir. *K. pneumoniae* dışındaki tüm bakteri, maya ve mantar suşlarının bu ekstrakta duyarlı olduğu tespit edildiğinden MEPH'nin optimal bir antimikrobiyal aktivitesi vardır. MEPH ishale neden olan hem enterik hem de enterik olmayan patojenlere karşı etkilidir ve hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan ishalde tedavi için kullanılması doğrudur (Ansari, 2020).

Peganum harmala meyvelerinin kloroformik ve metanolik ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri 8 bakteri (*R. toksicus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *P. viridiflava*, *E. coli*, *X. campestris*, *P. syringae*) 3 mantar (*Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* ve *Pyricularia oryzae*) üzerinde disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. *P. harmala* ekstraktları *P. aeruginosa*'da maksimum antibakteriyel aktivite göstermiştir. Elde edilen sonuçlar bu bitkinin antimikrobiyal hastalıklara karşı geleneksel kullanımını desteklemektedir. *P. harmala* potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir; ancak, hastalık ve zararlıların kontrolünde güvenle kullanılmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Ghahari vd., 2020).

S. aureus, *R. toksicus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. syringae*, *P. viridiflava*, *X. campestris* bakterileri ve *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* ve *Pyricularia oryzae* mantarlarına karşı *Peganum harmala* meyvelerinin kloroformik ve metanolik ekstraktları antimikrobiyal aktiviteleri açısından disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. *P. harmala* meyvelerinin metanolik ve kloroformik özleri, test edilen bakterilere karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. Bu bitkinin kısa sürede öldürücü olması nedeniyle gelecek vaat eden bir antimikrobiyal ajan olabileceği ifade edilmiştir (Hadadi vd., 2020).

Bir çalışmada yaşları 21-23 arasında değişen yirmi diş öğrencisinin tükürüklerinden *Lactobacilli* ve *Candida*, izole edilmiş, saflaştırılmış ve kültürel ve mikroskopik özelliklere göre teşhis edilmiş ve biyokimyasal testlerle onaylanmıştır. Kurutulmuş *Peganum harmala* tohumları damıtılmış su ile ekstrakte edilmiş ve ekstrenin g / 100ml olacak şekilde farklı konsantrasyonları hazırlanmıştır. Antimikrobiyal ajan olarak klorheksiden agar difüzyon tekniği ile karşılaştırma için kullanılmıştır. *Lactobacilli* ve *Candida albicans* genellikle ağızda bulunan mikroorganizmalardır. *P. harmala* sulu ve alkollü ekstraktlarının mikroorganizmaların % 50 büyümesini engelleme etkisi % 0,2 klorheksidinden daha iyi sonuç vermiştir. Çalışmada, *P. harmala* ekstresinin bu mikroorganizmaların büyümesinin engellenmesinde etkili olduğu ve klorheksidenden daha güçlü olduğu sonucuna varmıştır (Al-Izzy, 2010).

Diş çürükleri, insanları yaşamları boyunca etkileyen en yaygın hastalıklardan biridir. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), diş çürümesi sırasında en önemli mikroorganizma olarak kabul edilmektedir. *P. harmala*'nın etanolik ekstresinin *S. mutans* üzerindeki Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) 1.83 ± 0.6 mg / mL ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) 4.3 ± 1 mg / mL olarak tespit edilmiştir. *P. harmala*'nın yüksek konsantrasyonlarının *S. mutans* üzerindeki dikkate değer antimikrobiyal etkilerine rağmen, bu bitkinin yüksek hücre toksisitesinin *in vivo* terapötik kullanımını kısıtlayacağı bildirilmiştir (Motamedifar vd., 2016).

P. harmala bitkisinin yaprak ve tohumlarının metanol ve su ile özütü elde edilmiş, hastalardan izole edilen *P. mirabilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle özütler test edilmiş ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) belirlenmiştir. İnhibisyon zon çaplarına bakıldığında, *P. harmala* yapraklarının metanol özütü, sulu özütten daha geniş zon çapı oluşturmuştur. Ancak *P. harmala* tohumunun flavonoid özleri *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterileri dışındaki diğer test bakterileri üzerine düşük bir inhibitör etki oluşturmuştur. *P. harmala*'nın tohum özütlerinin hiçbirisi *P. mirabilis*'in gelişimi üzerine inhibitör etki oluşturmamıştır. *P. harmala*'nın potansiyel olarak antibakteriyel bir kaynak olduğu ifade edilmiş ve *P. harmala*'nın flavonoid özütünün üropatojenik bakterileri tedavi etmek için yararlı olabileceği belirtilmiştir (Fatma 2016).

İranda enfeksiyonlu hastaların yaralarından, idrar, dışkı ve kan örneklerinden *S. aureus* suşları izole edilmiştir. Hastalardan metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve sefiksime dirençli *S. aureus* olmak üzere toplam 86 suş izole edilmiş ve *P. harmala* tohumlarının etanol ekstraktı bu dirençli suşlara karşı test edilmiştir. *P. harmala*'nın çalışılan suşlara karşı 15-28 mm çapında zon oluşturarak antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Ekstrelerin metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve sefiksime dirençli *S.*

aureus'a karşı güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir, çalışılan ekstraktların *S. aureus* suşlarından kaynaklı hastalıkların tedavisi için gelecek vaat eden doğal antibiyotikler olarak kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (Moghadam vd., 2010).

P. harmala tohumlarından etil alkol ile elde edilen özütlerin antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. *P. harmala* tohumlarının etanolik özütlerinin metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları üzerinde antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir. Hastanede servislerde yatan hastalardan izole edilen 90 MRSA suşu mikro dilüsyon yöntemi ile incelenmiştir. *P. harmala* özütünün Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun (MİK) 3.125 mg / mL ile 25 mg / mL aralığında olduğu gözlenmiştir. Ekstrenin en düşük antibakteriyel aktivitesinin 12.5 mg / mL konsantrasyonunda olduğu bulunmuştur. *P. harmala* özütünün MRSA suşlarını inhibisyonu sırasıyla MİK₅₀:12.5 mg / mL ve MİK₉₀: 25 mg / mL olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 0.5 mg / mL'den fazla ekstrakt konsantrasyonlarının toksik olduğu ve % 50'den fazla HEK-293 hücre ölümüne neden olduğunu gösterilmiştir. Sonuçlar, *P. harmala* tohum ekstresinin hastalardan izole edilen MRSA suşlarına karşı çok etkili olduğunu göstermiştir ve in vivo kullanımdan önce toksisitelerini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir. Ancak yine de bazı enfeksiyonları tedavi etmek için yararlı olabileceği belirtilmektedir (Goudarzi ve Azimi, 2017).

Seçilen bazı kserik bitki yapraklarının metanol ekstraktlarının belirli bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktivitelerini minimum inhibitör konsantrasyon tayini ile değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarını (MİK) tespit etmek için *Calligonum polygonoides*, *Sueda fruticosa*, *Peganum harmala* ve *Rosa brunonii* bitkileri seçilmiştir. Antimikrobiyal aktiviteler için *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* gibi çeşitli bakteri ve mantar türleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre *Peganum harmala*'nın orta düzeyde MİK değeri olduğu belirtilmiştir (Khan vd., 2018).

Yanık enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *Staphylococcus aureus* ve *Klebsilla pneumonia*'ya karşı *P. harmala* tohumlarının metanol ile elde edilen özütünün antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Seçilen bakterilerden, hem *S. aureus*'un hem de *K. pneumonia*'nın siprofloksasine karşı (30 mm) önemli derecede duyarlı olduğu gözlenmiştir. *S. aureus* ve *K. pneumonia* üzerinde alkaloid özütü en iyi 200 mg / mL konsantrasyonda 19, 20 mm inhibisyon zonu oluşturmuştur. Ekstrenin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) açısından etkinliği *S. aureus* için 4 mg / mL ve *K. pneumonia* için 8 mg / mL'dir. Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) açısından ekstraktın etkinliği *S. aureus* ve *K. pneumonia* için (8,16) mg / mL olarak bildirilmiştir *P. harmala*'nın tohumlarının alkaloid

özü çoklu ilaca dirençli Gram pozitif ve Gram negatif bakteri suşlarına karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Jassim, 2021).

Tabrizizadeh ve arkadaşları (2018). *Peganum harmala* tohum ekstresinin antimikrobiyal kapasitesini, Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) ve sitotoksik etkilerini % 5,25 sodyum hipoklorit (NaOCl) ile karşılaştırarak belirlemişlerdir. *Peganum harmala* tohumları etil alkol ve damıtılmış su (100 ml, 50:50, v / v) ile muamele edilmiş ve daha sonra oda sıcaklığında bir Soxhlet cihazında 24 saat karıştırılmıştır. Antimikrobiyal kapasiteyi değerlendirmek için oral patojen *Enterococcus faecalis* kullanılmıştır ve MİK değerleri seri seyreltme yoluyla belirlenmiştir. % 5,25 NaOCl'nin antimikrobiyal kapasitesi ile *P. harmala* ekstresi arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$; MIC 4 µg / ml). Sonuç olarak, % 5,25 NaOCl ve *P. harmala*'nın tohum özütünün, *Enterococcus faecalis*'e karşı benzer antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

Peganum harmala tohumunun maserasyon ve Soxhlet yöntemleri ile Ethil Asetat (EtOAc), metanol (MeOH) ve hekzan ile özütleri çıkarılmıştır. Antibakteriyel aktivite için Gram pozitif olarak *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif olarak *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde ekstraktlar test edilmiştir. Soxhlet ekstraksiyonu ile elde edilen hekzanik ekstrakt için önemli bir antibakteriyel etki elde edilmiştir. Farklı özütlerin MİK değerleri % 0,097 ile % 0,78 (v / v) arasında değişmiştir. Çalışılan suşlara karşı *P. harmala* tohumlarının metanolik fraksiyonunun da antimikrobiyal etkisi vardır. Bu sonuçlar insan enfeksiyonlarını tedavi amacıyla *Peganum harmala* tohumlarının etnomedikal kullanımını haklı gösterebilir (Khadhr vd., 2017).

Peganum harmala tohumlarının antibakteriyel aktivitesi içerdiği yüksek oranda alkaloidlerden kaynaklanmaktadır. Test edilen tüm bakteriler (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) üzerinde, soxhlet ekstraksiyonu ile elde edilen hekzanik özüt önemli bir antibakteriyel etki göstermiştir. Çalışılan suşlara karşı farklı özütlerin MİK değerleri % 0,097 ile % 0,78 (v / v) arasında değişmiştir (Abdulridha vd., 2019).

Peganum harmala tohumlarının tıbbi açıdan önemli maya ve küller üzerindeki antifungal aktivitesinin in vitro olarak belirlenmesi amacıyla öncelikle etanol ile özütü çıkarılmış ve bu özüt klinik örneklerden izole edilen *Candida* spp ve *Aspergillus* spp'nin mantar süspansiyonları üzerinde test edilmiştir. *P. harmala* ekstresinin en yüksek ve en düşük Minimum inhibisyon Konsantrasyonu (MİK), sırasıyla *C. glabrata* (MİK: 0.312 mg / ml) ve *C. albicans* (MİK: 1.25 mg / ml) üzerinde belirlenmiştir. *Candida* türleri için Minimum Fungal Konsantrasyonunda (MFK) 0.62 ile 2.5 mg / mL arasında farklılık görülmemiştir. En yüksek fungisidal etki *C. glabra-*

ta ve *C. tropicalis*'de (sırasıyla MFK: 0.62 ve 0.125 mg / mL), en düşük ise *C. albicans* (MFK: 2.5 mg / mL) üzerinde görülmüştür. *Aspergillus* süspansiyonlarının *Peganum harmala* ekstresi ile muamelesi, kesin inhibisyon olmaksızın büyüme ve sporolasyonda bir azalma göstermiştir. *P. harmala*'nın alkollü özütü, fırsatçı mayalar olan *Candida* türleri üzerinde fungisidal aktivite göstermiş ve çoğu önemli *Aspergillus* türü için sporolasyonu azalttığı bildirilmiştir (Diba vd., 2011).

Allaq ve arkadaşları (2021) *P. harmala* tohumlarının etanolik ekstresi Gram negatif *Salmonella typhi* ve *Escherichia coli* 'ye ve Gram pozitif *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* 'a karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyonlarını (MBK) belirlemek için kullanılmıştır. MİK 1,95 mg / mL ile 31,25 mg / mL arasında değişirken, MBK 7,80 mg / mL ile 62,50 mg / mL aralığında bulunmuştur. *P. harmala* tohumlarının kimyasal antioksidanların yerine kullanılabileceği ve antibakteriyel bir ajan olarak daha da geliştirilebileceği ifade edilmiştir.

Peganum harmala tohumlarının sulu ve etanolik ekstraktlarının çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerindeki antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. *P. harmala*'nın sulu ekstresinin MİK₉₀'1, etanolik ekstraktından (4096 µg / mL) dört kat daha az (1024 µg / mL) etkili bulunmuştur. Benzer şekilde sulu ekstraktının, MİK₅₀ değeri *P. harmala* etanolik ekstraktından ($p < 0.05$) önemli ölçüde daha küçüktür. *P. harmala*'nın sulu ekstraktının dirençli *A. baumannii* izolatları üzerinde mükemmel antimikrobiyal etkileri olduğu belirtilmiştir (Amiri ve Fozouni, 2020).

İran'da pek çok enfeksiyonda geleneksel bir ilaç olarak uygulanmakta olan *Peganum harmala*'nın *Candida albicans*'a karşı antibiyofilm özellikleri araştırılmıştır. Vajinitli kadınlardan 27 adet *C. albicans* toplanmış, daha sonra biyofilm oluşum testine tabi tutulmuştur. Antibiyofilm oluşumu için *P. harmala* etanolik ekstraktı uygulanmıştır. 12 µg / ml konsantrasyonundaki *P. harmala*'nın güçlü biyofilm oluşumunu kolaylıkla engellediği gösterilmiş ve *C. albicans* suşlarında sırasıyla 10 ve 6 µg / ml konsantrasyonlarının orta ve zayıf derecede biyofilm oluşumunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Aboualigalehdari vd., 2016).

Ayrıca Mohsenipour ve Hasanshahian (2016) etanol ve metanol ekstraktlarının planktonik bakteri formuna karşı antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirmiştir, Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBC) değerleri makrobrot seyreltme tekniği ile belirlenmiştir. Ekstrelerin anti-biyofilm etkileri mikropilaka yöntemi ile değerlendirilmiştir. *P. harmala*'nın alkol ekstresi tarafından Gram pozitif bakterilerin Gram negatif bakterilere göre daha iyi inhibe edildiği gösterilmiştir. Biyofilm oluşumunun

ve biyofilm metabolik aktivitesinin engellenmesi ve yerleşik biyofilmlerin ortadan kaldırılmasında, ekstraktların etkinliğinin konsantrasyona bağlı olduğu belirtilmiştir. *P. harmala*'nın en yüksek önleyici etkisi *S. aureus* (% 90.28) üzerinde gözlemlenmiş, biyofilm oluşumunda en büyük yıkım ise *S. pneumonia* biyofilminde (% 77.76) görülmüştür. *P. harmala*'nın alkol ekstresinin biyofilm yapılarındaki bakterilerin metabolik aktivitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Ayrıca test edilen diğer bakterilere göre *B. cereus* üzerinde en yüksek inhibisyon (% 69.98) tespit edilmiştir.

Bir çalışmada *Peganum harmala* tohumlarının etil asetat ve etil alkol-den elde edilen özleri, sırasıyla ciprofloksasin, norfloksasin ve pirazinamid standart ilaçları kullanılarak farklı Gram pozitif, Gram negatif bakteri suşlarına karşı antibakteriyel etki yönünden ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı da antitüberküler aktivite yönünden değerlendirilmiştir. Etil asetat ekstresi *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *M. tuberculosis* strain H37Rv ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterirken, bu özün *Escherichia coli*'ye karşı ılımlı aktivite gösterdiği bulunmuştur. Alkollü ekstrakt, *M. tuberculosis* strain H37 Rv, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı önemli bir antimikrobiyal aktivite göstermiş, *Bacillus subtilis* ve *Streptococcus faecalis*'e karşı ise ılımlı bir aktivite göstermiştir. Etil asetat ve alkollü özlerin antibakteriyel ve antitüberküler aktiviteler için bir potansiyei olduğu belirtilmiştir. *Peganum harmala* tohumlarının etil asetat özünde alkaloidlerin varlığı ve alkolik ekstraktta flavonoidlerin ve steroidlerin varlığı antibakteriyel ve antitüberküler aktivitelerden sorumludur (Pradeep Kumar vd., 2014).

Bitkilerin mikroorganizmaları inhibitör etkileri çoğunlukla onların uçucu yağ içeriğinden kaynaklanmaktadır (Vazgecer vd., 2004). Birçok şifalı bitkilerin uçucu yağlarındaki fenolik bileşikler gibi böcek öldürücü ve antimikrobiyal aktiviteleri bulunan aktif ikincil metabolitleri sentezlediği bilinmektedir (Kambu vd., 1982). *P. harmala* tohumu yağının *S. indica*, *S. aureus*, *E. coli* ve *B. cereus* büyümesine etkisi incelenmiştir. *P. harmala* tohumu yağı 75 µg / mL konsantrasyonda *B. cereus* ve *S. aureus*'a karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir. 250 µg / mL konsantrasyonu ise *S. indica* üzerine etkili değildir (Selim, 2013).

Peganum harmala'nın tohum özütleri 19 bakteri ve üç protozoa kültürüne (*Tetratrichomonas gallinarum*, *Histomonas meleagridis* ve *Blastocystis* sp.) karşı da araştırılmıştır. *Peganum harmala*'nın sırasıyla 0.38-1.55 mg / mL ve 0.63-1.65 mg / mL'de tüm bakteri ve protozoanın büyümesini inhibe ettiği bulunmuştur. Alkaloidlerin *Peganum harmala*'nın ham özütlerindeki potansiyel rolünü araştırmak için, bilinen dört β-karbolin alkaloidinin miktarı belirlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri bir mikrodilüsyon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Harmalin en yüksek konsantrasyonda

bulunurken, onu hartin ve harmalol izlemektedir, harmane ise tespit edilememiştir. Saf alkaloidlerin aktivitesi tüm bakteriler için harman> harmalin> harmalol $\geq$ harmin sırasındayken protozoa kültürü içinse mikroorganizmaya bağlı olarak değişmektedir. *Peganum harmala* veya alkaloidlerinin muhtemelen antibiyotiğe dirençli bakteri izolatlarının ve protozoanın kontrolü için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Arshad vd., 2008).

Peganum harmala tohumlarından, *Peganum harmala* Proteini yani PHP olarak adlandırılan yeni bir mantar önleyici protein (Resource S kolonunda katyonik değişim kromatografisi ve Sephadex 75 10/300 GL kolonunda jel filtrasyonu ile) izole edilmiştir. PHP *Penicillium degitatum*, *Alternaria alternate*, *Magnaporthe grisea* ve *Rhizopus stolonifer*'e karşı antifungal aktivite yönünden incelenmiş ve 4–60 ° C sıcaklık aralığında ve 4–10 pH aralığında sabit antifungal aktivitesi olduğu belirlenmiştir. Ancak, PHP'nin test edilen bakteriler (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella ozaenae* ve *Shigella flexneri*) üzerinde inhibitör etkisi olmadığı gösterilmiştir. *Peganum harmala* tohumlarından anti-proliferasyon ve anti-HIV-1 RT aktivitelerine sahip yeni bir antifungal protein elde edildiği rapor edilmiştir (Ma vd. 2013).

Peganum harmala yapraklarının su ekstraktı gıdada yeşil sensör olarak iyonik sıvı ile birleştirilmiş Ag nanopartikülü kullanılan kuersetinin elektrokimyasal sensör örnek analizinde kullanılmıştır. *Peganum harmala* tarafından biyosentezlenen iletken bir malzeme olarak Ag-NP özütü ve bu nanopartikülün antibakteriyel aktivitesi kontrol edilmiştir. Üretilen sensörün *Streptococcus* ve *E. coli* üzerinde iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve biyolojik numunelerde kullanılabileceği belirtilmiştir (Davarnia vd., 2020).

Araştırmacılar *P. harmala* tüm bitki parçalarının, tohumlarının, yapraklarının ve meyvelerinin farklı çözücülerle elde edilmiş özütlerinin, üretilen yeni tür proteinlerinin elde edilen yağlarının, çeşitli bakteriler, mantarlar ve protozoaya karşı antimikrobiyal özellik gösterdiğini ve *P. harmala* farklı özütlerinde ikincil metabolitler olarak da bilinen biyoaktif bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğunu bildirilmektedirler. *P. harmala* bitkisi uzun zamanlardan beri tıp, eczacılık ve diğer endüstriyel alanlarda kullanılmaktadır bunun en önemli sebebi bünyesinde biyoaktif bileşenler bulundurmasıdır. Ayrıca geleneksel olarak dumanı havayı dezenfekte etmek için kullanılmakta ve kötü göze yani nazara karşı iyi geldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, *P. harmala* bitkisinin kullanılan bölümü, farklı çözücü içerikleri, özüt konsantrasyonu, antimikrobiyal aktivitesinin denendiği mikroorganizma türü, ekstraksiyon yöntemleri gibi farklı parametrelere bağlı olarak *P. harmala* özütlerinin antimikrobiyal aktivitesi değişmektedir. Sonuç olarak; zaman içerisinde daha detaylı çalışmaların yapılmasıyla birlikte *P. harmala* özütlerinde var olan bu antimikrobiyal

etkiye yanında diğer biyoaktif özelliklerinin belirlenmesiyle farklı endüstri alanlarında doğal antimikrobiyal bir ajan olarak kullanımının yaygınlaşacağı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR:

- Abdulridha, M. M., Abdulhussein, H. S., Alyaseen, F. F., & Hassan, B. A. (2019). Phytochemical and Antibacterial Activity of the *Pegnum harmala* Seeds and its Alkaloids. *Plant Archives*, 19(1), 1439-1444.
- Aboualigalehdari, E., Sadeghifard, N., Taherikalani, M., Zargoush, Z., Tahmasebi, Z., Badakhsh, B., Rostamzad A., Gafuryan, S., Pakzad, I. (2016). Antibiofilm Properties of *Peganum harmala* against *Candida albicans*. *Osong public health and research perspectives*, 7(2), 116-118.
- Allaq, A. A., Sidik, N. J., Abdul-Aziz, A., & Ahmed, I. A. (2021). Antioxidant, Antibacterial, and Phytochemical Screening of Ethanolic Crude Extracts of Libyan *Peganum harmala* Seeds. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 74-82.
- Alamin, M. A., MELbadawi, S., MAIqurashi, A., & Ibrahim, A. M. (2015). Antibacterial Activities of *Peganumharmala* (Harmal) Seeds Against Pathogenic *E. Coli* strain. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem.*, 1, 1-4.
- Al-Izzy, M. Y. (2010). Antimicrobial effects of aqueous and alcoholic extract of *Peganum Harmala* L. seeds on two types of salivary isolated microorganisms in Al-Ramadi city. *Medical Science*, 17(4).
- Amin, G. H. (1991). Traditional medicinal plants of Iran. *Ministry of Health and Medical Education Press*, 1, 64-5.
- Amiri, R., & Fozouni, L. (2020). Antibacterial Effects of *Peganum harmala* Seed Extracts on Drug-resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in North of Iran. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 15(2).
- Ansari, M. N. (2020). Assessment of Antidiarrheal, Antispasmodic and Antimicrobial Activities of Methanolic Seeds Extract of *Peganum harmala* L.(Nitrariaceae). *Journal of Pharmaceutical Research International*, 74-82.
- Arshad, N., Zitterl-Eglseer, K., Hasnain, S., & Hess, M. (2008). Effect of *Peganum harmala* or its β -carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(11), 1533-1538.
- Behidj-Benyounes, N., Dahmene, T., Allouche, N., & Laddad, A. (2014). Phytochemical, Antibacterial and Antifungal Activities of Alkaloids Extracted from *Peganum harmala* (Linn.) Seeds of South of Algeria. *Asian Journal of Chemistry*, 26(10).
- Davarnia, B., Shahidi, S. A., Karimi-Maleh, H., Ghorbani-HasanSaraci, A., & Karimi, F. (2020). Biosynthesis of Ag Nanoparticle by *Peganum Harmala* Extract; Antimicrobial Activity and Ability for Fabrication of Quercetin Food Electrochemical Sensor. *Int. J. Electrochem. Sci*, 15, 2549-2560.

- Diba, K., Shoar, M. G., Shabatkhori, M., & Khorshivand, Z. (2011). Anti fungal activity of alcoholic extract of *Peganum harmala* seeds. *Journal of Medicinal Plant Research*, 5(23), 5550-5554.
- Darabpour, E., Bavi, A. P., Motamedi, H., & Nejad, S. M. S. (2011). Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria. *EXCLI journal*, 10, 252.
- Fatma, B., Fatiha, M., Elattafia, B., & Noureddine, D. (2016). Phytochemical and antimicrobial study of the seeds and leaves of *Peganum harmala* L. against urinary tract infection pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(10), 822-826.
- Ghahari, S., Hadadi, Z., & Nematzadeh, G. A. (2020). Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of chloroformic and methanolic extracts of 6 important medicinal plants collected from North of Iran.
- Golitaleb, M., & Sadrkia, G. (2017). The comparison of the antimicrobial effect of *P. harmala* smoke and hydrogen peroxide on hospital germs. *Complementary Medicine Journal*, 7(2), 1897-1905.
- Goudarzi, M., & Azimi, H. (2017). Antimicrobial activity of *Peganum harmala* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and assessment of its cytotoxicity effect on HEK-293 cells. *International Journal of Infection*, 4(4).
- Hadadi, Z., Nematzadeh, G. A., & Ghahari, S. (2020). A study on the antioxidant and antimicrobial activities in the chloroformic and methanolic extracts of 6 important medicinal plants collected from North of Iran. *BMC Chemistry*, 14, 1-11.
- Iqbal, Z., Javed, M., Rafique, G., & Saleem, T. A. (2019). Comparative study of total phenolic contents and antioxidant potential of seeds of *Peganum harmala*. *International Journal of Biosciences*, 14(3), 121-127.
- Jassim, S. S. M. H. (2021). Antibacterial activity of alkaloids extract from *Peganum harmala* L. seeds against *Staphylococcus aureus* and *Klebsilla pneumonia* isolated from burns. *Plant Archives*, 21(1), 951-957.
- Kambu, K., Di Phanzu, N., Coune, C., Wauters, J. N., & Angenot, L. (1982). Contribution à l'étude des propriétés insecticides et chimiques d'*Eucalyptus saligna* du Zaïre. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 16(1), 34-38.
- Khademalhosseini, A. A., Tabatabaei, A., Akbari, P., Fereidouni, M. S., & Akhlaghi, M. (2015). Comparison of in vivo antiseptic and in vitro antimicrobial effects of *Peganum harmala* L. seeds ethanolic extract with Betadine. *Journal of Coastal Life Medicine*, 3(1), 70-77.
- Khadhr, M., Bousta, D., Hajaji, H. E., Lachkar, M., Barkai, H., Ibnsouda-Koraichi, S., & Boukhchina, S. (2017). Phytochemical screening, total phenolics and biological activities of Tunisian *Peganum harmala* seed extracts. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 9(2), 32-39.

- Khan, R. A., Shakir, S. K., Khan, A., Mehmood, S., & Subhan, M. (2018). Evaluation of antimicrobial activity of some important xerophytes. *Mycopath*, 14(1&2).
- Kuhn, M. A., & Winston, D. (2000). *Herbal therapy and supplements: a scientific and traditional approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ma, X., Liu, D., Tang, H., Wang, Y., Wu, T., Li, Y., Jie Y, Yang J, Yang J, Sun S, Zhang, F. (2013). Purification and characterization of a novel antifungal protein with antiproliferation and anti-HIV-1 reverse transcriptase activities from *Peganum harmala* seeds. *Acta Biochim Biophys Sin*, 45(2), 87-94.
- Moghadam, M. S., Maleki, S., Darabpour, E., Motamedi, H., & Nejad, S. M. S. (2010). Antibacterial activity of eight Iranian plant extracts against methicillin and cefixime resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 3(4), 262-265.
- Mohammad Taghizadeh Kashani, L., Masoudi, S., & Ahmadian-Attari, M. M. (2019). Antimicrobial and Antioxidant Activities of Some Medicinal Smokes Prescribed in Iranian Traditional Medicine for Catarrh. *Int J Enteric Pathog*, 7(3), 70-74.
- Mohsenipour, Z., & Hassanshahian, M. (2016). Antibacterial activity of *Espanum* (*Peganum harmala*) alcoholic extracts against six pathogenic bacteria in planktonic and biofilm forms. *Biol J Microorg* 4(16), 109–120.
- Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M. H., & Shayegh, J. (2013). Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacognosy reviews*, 7(14), 199.
- Motamedifar, M., Khosropanah, H., & Dabiri, S. (2016). Antimicrobial activity of *Peganum Harmala* L. on *Streptococcus mutans* compared to 0.2% Chlorhexidine. *Journal of Dentistry*, 17(3), 213.
- Nenaah, G. (2010). Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of *Peganum harmala* (L) seeds and their combination effects. *Fitoterapia*, 81(7), 779-782.
- Pahlavia, M. R. M. K., Darsanaki, R. K., & Bidarigh, S. (2018). Antimicrobial activities of some plant extracts against phytopathogenic fungi and clinical isolates in Iran. *Journal of Medical Bacteriology*, 7(3-4), 5-16.
- Pradeep Kumar, M. R., Joshi, S. D., & Kulkarni, V. H. (2014). Phytochemical screening and evaluation of antibacterial, antitubercular activities of *Peganum harmala* Linn., seeds. *International J Res Pharma Sci*, 5(2), 99-103.
- Selim, S. A., Aziz, M. H. A., Mashait, M. S., & Warrad, M. F. (2013). Antibacterial activities, chemical constituents and acute toxicity of Egyptian *Origanum majorana* L., *Peganum harmala* L. and *Salvia officinalis* L. essential oils. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 7(13), 725-735.

- Shahverdi, A. R., Monsef-Esfahani, H. R., Nickavar, B., Bitarafan, L., Khodae, S., & Khoshakhlagh, N. (2005). Antimicrobial activity and main chemical composition of two smoke condensates from *Peganum harmala* seeds. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 60(9-10), 707-710.
- Tabrizizadeh, M., Kazemipoor, M., Hakimian, M., Maleksabet, M., Kazemipoor, M., Zandi, H., ... & Cordell, G. A. (2018). Effects of a *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) preparation for root canal disinfection. *Phytotherapy Research*, 32(4), 672-677.
- Vazgeçer, B., Ulu, H., & Öztan, A. (2004). Antioxidant and antimicrobial activity of spices in meat and meat products. In *Turkey 8th Food Congress, Uludağ University, Faculty of Agriculture, Department of Food Engineering, Bursa, Turkey. p* (Vol. 9).

Bölüm 2

ARALIK TİP II SİGMOİDAL BULANIK SAYININ
ARALIK TİP II PARAMETRİK YAMUK BULANIK
SAYI MODİFİKASYONU YAKINSAMASI

Sinem PEKER¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Yaşar Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0003-4700-7595

1. GİRİŞ

Karar verme problemlerinde, uzman sistemlerinde, veri madenciliğinde tamamlanmamış veya kesin olmayan bilgilerin söz konusu olduğu durumlarda bulanık sayıların kullanımı bir alternatif olarak değerlendirilebilir (Ban,2009). Belirsizlik, karar vericiler tarafından dikkate alınması gereken önemli bir kavramdır (West ve Ciucci, 2021). Bununla beraber, karmaşık bulanık sayıların kullanımı veri işlemede bazı zorluklara yol açabilir (Ban ve Coroianu, 2012).

Bulanık sayıların çeşitli uygulama alanlarında kullanılması ve yapılan bazı işlemlerde belli tipte bulanık sayıların kullanımı, bulanık sayı yakınsama çalışmalarını önemli bir araştırma alanı haline getirmiştir (Wang ve Li,2017). Ayrıca, bulanık sayı yakınsamalarının kullanımı hesaplamalarda kolaylık sağladığı için bu konu araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Yeh ve Chu, 2014).

Literatürde bulanık sayı yakınsamaları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu, belli parametre değerini koruyan kısıtlı ya da kısıtsız optimizasyon problemine dayanan en yakın yamuk, üçgen bulanık sayı yakınsamasının olduğu çalışmalardır ve kullanılan uzaklık tanımlarında öklid uzaklığının genişlemesine oldukça sık başvurulmaktadır (Ban, 2009). Ban ve Coroianu (2015) gerçel parametreler kümesine odaklanarak en yakın üçgen bulanık sayı yakınsaması ile ilgili bir yöntem sunmuşlardır. Coroianu (2021), çalışmasında ağırlıklandırılmış L_2 tip metriğinden bahsetmiş ve yamuk yakınsama operatörü için Lipschitz sabitini elde etmiştir. Grzegorzewski ve Winiarska (2014) verilen bulanık sayının çekirdeğini, taşıyıcısını (support) kapsayan ve beklenen aralığı koruyan bulanık yamuk sayı yakınsaması üzerine çalışmışlardır. Chanas (2001), hamming uzaklığını kullanarak bulanık sayının aralık yakınsamasını oluşturmuştur. Yeh (2011) ağırlıklandırılmış öklid uzaklığını kullanarak parametrik bulanık yamuk sayı (yarı-yamuk bulanık sayı) yakınsaması üzerine çalışmış, Hilbert uzayına odaklanmıştır. Wang ve Li (2017) basit bulanık sayı üyelik fonksiyonlarını dikkate almış ve bulanık sayı üyelik fonksiyonları ile ilgili teoriler sunmuşlardır. Yeh ve Chu (2014) LR tip bulanık sayı yakınsama yöntemi sunmuşlardır. Ban ve Coroianu (2012), bulanık sayının belirsizliğini koruyarak ve ortalama öklid uzaklığını kullanarak bulanık sayının en yakın aralık, üçgen, yamuk bulanık sayı yakınsamalarını elde etmişlerdir. Nasibov ve Peker (2008), öklid

uzaklığının genişlemesini kullanarak, karar verici stratejisinin kullanıldığı parametrik yamuk bulanık sayı (yarı yamuk bulanık sayı) yakınsaması üzerine çalışmışlardır. Grzegorzewski (2013) gölgeli küme yakınsaması ile ilgili bir yöntem sunmuştur. Abbasbandy ve Hajjari (2010), ağırlıklandırma fonksiyonu içeren uzaklık tanımı kullanarak, çekirdekleri koruyan yamuk bulanık sayı yakınsaması oluşturmuşlardır.

Aralık tip II bulanık sayılarında alt ve üst (lower and upper) üyelik fonksiyonları söz konusudur (Garcia vd. 2021). Bu sayılar kesin olmayan ve belirsiz bilgileri etkin bir biçimde ele aldığı için bazı avantajlar sunabilir. Bu bakımdan karmaşık ve zorlu karar verme problemlerinde araştırmacılar tarafından uygulamalarda kullanılmaktadır (Wu vd., 2021).

Yapılan çalışmalarda, bulanık sayıların daha basit formdaki yakınsamalarının kullanımının çalışmalarda daha kolaylık sağladığı ve özellikle üçgen, yamuk bulanık sayıların araştırmacılar tarafından daha yaygın kullanıldığı görülmektedir (Abbasbandy ve Hajjari, 2010). Parametrik yamuk bulanık sayı, sol ve sağ tarafta yamuk bulanık sayıya göre karar vericinin seçimine bağlı olarak daha esnek bir yapı sunabilir (Nasibov ve Peker, 2008). Bu çalışmada parametrik yamuk bulanık sayının daha esnek yapısı dikkate alınarak, aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması ile ilgili bir yöntem sunulmuş ve bir örnek üzerinde oluşturulan yöntem anlatılmaya çalışılmıştır.

2. ÖN BİLGİ

$\mathbb{R}$ bütün reel sayılar kümesi ve $x \in \mathbb{R}$, $s_L > 0$, $s_R > 0$, $\sigma > 0$, $\beta > 0$ olmak üzere parametrik yamuk bulanık sayının üyelik fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanabilir (Nasibov ve Peker, 2008),

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq k_2 - \sigma \\ 1 - \left(\frac{k_2 - x}{\sigma}\right)^{s_L} & , \quad k_2 - \sigma \leq x \leq k_2 \\ 1 & , \quad k_2 \leq x \leq k_3 \\ 1 - \left(\frac{x - k_3}{\beta}\right)^{s_R} & , \quad k_3 \leq x \leq k_3 + \beta \\ 0 & , \quad x \geq k_3 + \beta \end{cases} \quad (1)$$

A bulanık sayısının α kesitleri (α - cuts) $\alpha \in [0,1]$

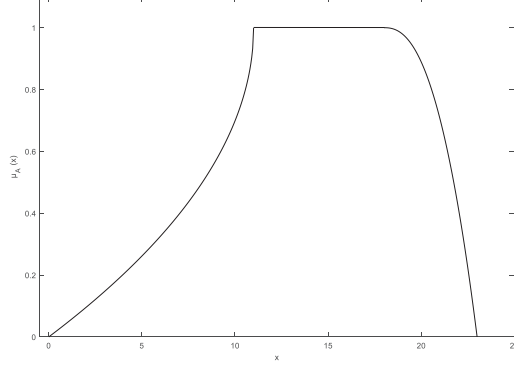
$$A_\alpha = [k_2 - (1 - \alpha)^{1/s_L}\sigma, k_3 + (1 - \alpha)^{1/s_R}\beta] \quad (2)$$

şeklinde ve $L_A(\alpha)$ ve $R_A(\alpha)$ sırasıyla (3) ve (4)'te belirtildiği gibidir.

$$L_A(\alpha) = k_2 - (1 - \alpha)^{1/s_L}\sigma \quad (3)$$

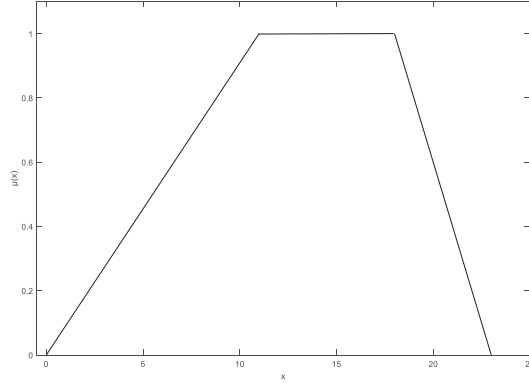
$$R_A(\alpha) = k_3 + (1 - \alpha)^{1/s_R} \beta \quad (4)$$

Parametrik yamuk bulanık sayının $\sigma = 11, \beta = 5, k_2 = 11, k_3 = 18, s_L = 0.5, s_R = 2.4$ için olan bir gösterimi Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Parametrik yamuk bulanık sayının bir gösterimi

Yamuk bulanık sayıda , $s_L = s_R = 1$ 'dir ve yamuk bulanık sayı parametrik yamuk bulanık sayının özel bir halidir. Şekil 2’de $\sigma = 11, \beta = 5, k_2 = 11, k_3 = 18, s_L = 1, s_R = 1$ değerlerine sahip yamuk bulanık sayı gösterilmiştir.



Şekil 2: Yamuk bulanık sayının bir gösterimi

Sigmoidal bulanık sayının üyelik fonksiyonu (5)’te verildiği gibidir ($-\infty < x < \infty$),

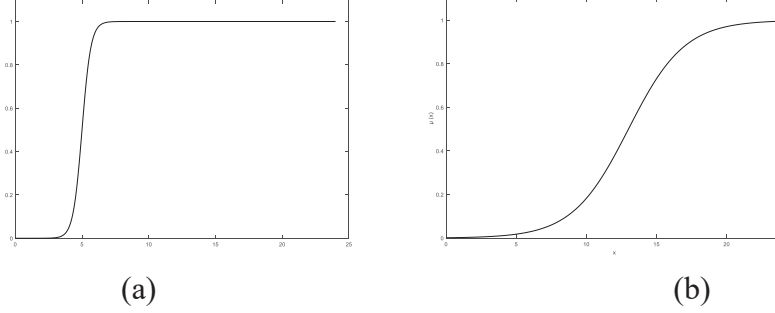
$$\mu_B(x) = \frac{1}{1+e^{-y(x-t)}} \quad (5)$$

$y < 0$ için fonksiyon sol yan açık, $y > 0$ için fonksiyon sağ yan açıktır ve $\mu_B(t) = 0.5$ 'dir (Tatjewski,2007). $LR_B(\alpha)$,

$$LR_B(\alpha) = t - \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{y} \quad (6)$$

şeklindedir.

Şekil 3-(a) ve (b)'de $y = 3$, $t = 5$ ve $y = 0.5$, $t = 13$ için olan sigmoidal bulanık sayıların üyelik fonksiyonları sırasıyla verilmiştir.



Şekil 3: Sigmoidal bulanık sayılar

Tip II bulanık kümeler birincil ve ikincil üyelikler ile karakterize edilirler, bu bakımdan belirsizliğin modellenmesinde avantajlara sahiptirler. Aralık tip II bulanık kümelerde ikincil üyeliklerin tüm değerleri 1'e eşittir (Hu vd., 2013). Belirsizliğin ayak izi (footprint of uncertainty) tanımında alt ve üst üyelik fonksiyonları (lower and upper membership functions) yer almaktadır (Robles vd., 2021).

Aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayının alt (i indeksi) ve üst (d indeksi) üyelik fonksiyonları, alt üyelik fonksiyon değeri üst üyelik fonksiyon değerinden daha büyük olmayacak şekildeki modifikasyon hali aşağıdaki gibi tanımlanabilir ($s_{Li} = s_{Ld} = s_L > 0, \sigma_i > 0, \sigma_d > 0$),

$$\mu_{A_i}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq k_{2i} - \sigma_i \\ 1 - \left(\frac{k_{2i}-x}{\sigma_i}\right)^{s_L} & , \quad k_{2i} - \sigma_i \leq x \leq k_{2i} \\ 1 & , \quad k_{2i} \leq x \end{cases} \quad (7)$$

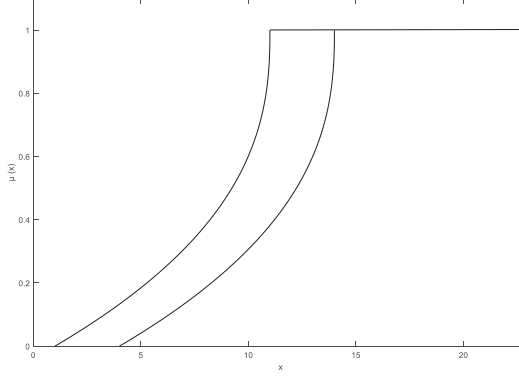
$$\mu_{A_d}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq k_{2d} - \sigma_d \\ 1 - \left(\frac{k_{2d}-x}{\sigma_d}\right)^{s_L} & , \quad k_{2d} - \sigma_d \leq x \leq k_{2d} \\ 1 & , \quad k_{2d} \leq x \end{cases} \quad (8)$$

$L_{A_i}(\alpha)$ ve $L_{A_d}(\alpha)$ ise aşağıdaki gibidir.

$$L_{A_i}(\alpha) = k_{2i} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_i \quad (9)$$

$$L_{A_d}(\alpha) = k_{2d} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_d \quad (10)$$

$k_{2d} = 11$, $k_{2i} = 14$, $\sigma_i = 10$, $\sigma_d = 10$, $s_L = 0.4$ olan aralık Tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu

Aralık tip II sigmoidal bulanık sayının alt üyelik fonksiyon değeri üst üyelik fonksiyon değerinden daha büyük olmayacak şekilde, sağ yan açık alt ve üst üyelik fonksiyonları sırasıyla,

$$\mu_{Bi}(x) = \frac{1}{1+e^{-y_i(x-t_i)}} \quad (11)$$

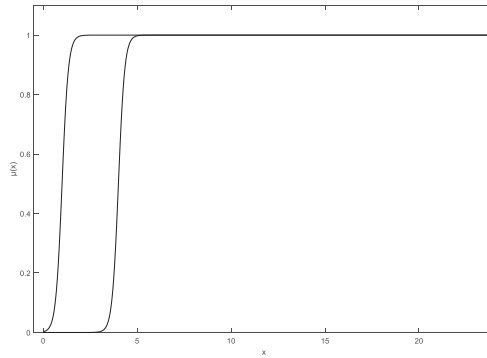
$$\mu_{Bd}(x) = \frac{1}{1+e^{-y_d(x-t_d)}} \quad (12)$$

şeklinde tanımlanabilir, $y_i > 0$, $y_d > 0$. Burada $LR_{Bi}(\alpha)$ ve $LR_{Bd}(\alpha)$ ise sırasıyla (13) ve (14)'te verildiği gibidir.

$$LR_{Bi}(\alpha) = t_i - \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{y_i} \quad (13)$$

$$LR_{Bd}(\alpha) = t_d - \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{y_d} \quad (14)$$

Şekil 5'de $y_i = y_d = 6$, $t_d = 1$, $t_i = 4$ olan aralık tip II sigmoidal bulanık sayı gösterilmiştir.



Şekil 5: Aralık tip II sigmoidal bulanık sayı

Bulanık sayı yakınsama problemlerinde sık kullanılan uzaklıklardan birisi öklid uzaklığının bir genişlemesidir (Ban,2008).

$$D(A, B) = \left(\int_0^1 (L_A(\alpha) - L_B(\alpha))^2 d\alpha + \int_0^1 (R_A(\alpha) - R_B(\alpha))^2 d\alpha \right)^{0.5} \quad (15)$$

Bu uzaklıktan da yola çıkarak aralık tip II bulanık sayı yakınsamaları için aşağıdaki eşitlik kullanılabilir.

$$Q(A, B) = \left(\int_0^1 (L_{Ai}(\alpha) - L_{Bi}(\alpha))^2 d\alpha + \int_0^1 (R_{Ai}(\alpha) - R_{Bi}(\alpha))^2 d\alpha + \int_0^1 (L_{Ad}(\alpha) - L_{Bd}(\alpha))^2 d\alpha + \int_0^1 (R_{Ad}(\alpha) - R_{Bd}(\alpha))^2 d\alpha \right)^{0.5} \quad (16)$$

Bu çalışmada, aralık tip II sigmoidal bulanık sayının $y_i > 0$, $y_d > 0$, (7)-(8)'de tanımlanan aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması optimizasyon problemi ile bulunmaya çalışılmış ve bunun için aşağıdaki amaç fonksiyonu kullanılmıştır.

$$H = \left(\int_0^1 (L_{Ai}(\alpha) - L_{Bi}(\alpha))^2 d\alpha + \int_0^1 (L_{Ad}(\alpha) - L_{Bd}(\alpha))^2 d\alpha \right) \quad (17)$$

Burada $L_{Bi}(\alpha)$ ve $L_{Bd}(\alpha)$ sırasıyla (13),(14)'de tanımlandığı gibidir.

3. YAKINSAMA

Aralık tip II sigmoidal bulanık sayının kullanımı bazı karmaşık hesaplama gerektiren problemlerde zor olabilir ve bunun yerine daha basit işlem yeteneği sağlayan bir yakınsaması kullanılmak istenebilir. Bununla birlikte aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamasının kullanılması esnek bir yapısı olması açısından bir avantaj sağlayabilir.

Bu çalışmada sağlanabilecek avantajlar dikkate alınarak aralık Tip II sigmoidal bulanık sayının aralık Tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması elde edilmeye çalışılmış ve optimizasyon probleminde (17)'de yer alan amaç fonksiyonu kullanılmıştır.

(17)'de yer alan amaç fonksiyonunda (9),(10),(13),(14) eşitlikleri yerine konularak

$$H = \int_0^1 \left(k_{2i} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_i - t_i + \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{y_i} \right)^2 d\alpha + \int_0^1 \left(k_{2d} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_d - t_d + \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{y_d} \right)^2 d\alpha \quad (18)$$

elde edilmiştir. (18)'de yer alan H amaç fonksiyonunu minimize eden k_{2i} , σ_i , k_{2d} , σ_d bilinmeyen parametrelerini bulmak için ise $\frac{\partial H}{\partial k_{2i}} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial k_{2d}} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial \sigma_d} = 0$ eşitlikleri çözülmüştür.

Teorem: (18)'de yer alan amaç fonksiyonunun en küçük değerini veren, alt ve üst üyelik fonksiyonları sırasıyla (11) ve (12)'de tanımlanan aralık Tip II sigmoidal bulanık sayının aralık Tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamasına ilişkin (7) ve (8)'de tanımlı alt ve üst üyelik fonksiyonlarına ait k_{2i} , σ_i , k_{2d} , σ_d parametreleri aşağıdaki gibidir:

$s_L = 0.1$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{51667}{84000y_i} \quad (19)$$

$$\sigma_i = \frac{568337}{84000y_i} \quad (20)$$

$$k_{2d} = t_d + \frac{51667}{84000y_d} \quad (21)$$

$$\sigma_d = \frac{568337}{84000y_d} \quad (22)$$

$s_L = 0.2$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{1}{6} \left(\frac{6.028}{y_i} \right) \quad (23)$$

$$\sigma_i = \frac{6.028}{y_i} \quad (24)$$

$$k_{2d} = t_d + \frac{1}{6} \left(\frac{6.028}{y_d} \right) \quad (25)$$

$$\sigma_d = \frac{6.028}{y_d} \quad (26)$$

$s_L = 0.5$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{1.875}{y_i} \quad (27)$$

$$\sigma_i = \frac{5.625}{y_i} \quad (28)$$

$$k_{2d} = t_d + \frac{1.875}{y_d} \quad (29)$$

$$\sigma_d = \frac{5.625}{y_d} \quad (30)$$

Burada elde edilen yakınsamada alt üyelik fonksiyon değeri üst üyelik fonksiyon değerinden daha büyük olmayacak şekilde olmalıdır.

İspat: $\frac{\partial H}{\partial k_{2i}} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial k_{2d}} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial \sigma_d} = 0$ eşitliklerinin çözümü ile (18)'de yer alan amaç fonksiyonunun en küçük değerini veren k_{2i} , σ_i , k_{2d} , σ_d değerleri bulunabilir. Buna göre

$$\frac{\partial H}{\partial k_{2i}} = \int_0^1 \left(k_{2i} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_i - t_i + \frac{\ln(\alpha^{-1} - 1)}{y_i} \right) d\alpha = 0$$

$$\frac{\partial H}{\partial k_{2i}} = \left(k_{2i} \alpha + \frac{(1 - \alpha)^{(1/s_L)+1}}{(1/s_L) + 1} \sigma_i - t_i \alpha \right) \Big|_0^1 + \frac{0}{y_i} = 0$$

$$k_{2i} - t_i - \frac{1}{(1/s_L) + 1} \sigma_i + \left(\frac{0}{y_i} \right) = 0$$

$$k_{2i} - t_i - \frac{1}{(1/s_L) + 1} \sigma_i = 0$$

$$k_{2i} = t_i + \frac{1}{(1/s_L) + 1} \sigma_i$$

olarak bulunmuştur. $\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = 0$ çözümü aşağıdaki gibi elde edilmiştir.

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \int_0^1 \left(k_{2i} - (1 - \alpha)^{1/s_L} \sigma_i - t_i + \frac{\ln(\alpha^{-1} - 1)}{y_i} \right) (1 - \alpha)^{1/s_L} d\alpha = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(-k_{2i} \frac{(1 - \alpha)^{(1/s_L)+1}}{(1/s_L) + 1} + \frac{(1 - \alpha)^{(2/s_L)+1}}{(2/s_L) + 1} \sigma_i \right. \\ &\quad \left. + t_i \frac{(1 - \alpha)^{(1/s_L)+1}}{(1/s_L) + 1} \right) \Big|_0^1 \\ &\quad + \frac{1}{y_i} \int_0^1 \ln(\alpha^{-1} - 1) (1 - \alpha)^{1/s_L} d\alpha = 0\end{aligned}$$

Bu eşitlik çözümü $s_L = 0.1$ için:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(k_{2i} \frac{1}{(1/0.1) + 1} - \frac{1}{(2/0.1) + 1} \sigma_i - t_i \frac{1}{(1/0.1) + 1} \right) + \frac{1}{y_i} \left(\frac{671}{2520} \right) \\ &= 0\end{aligned}$$

$s_L = 0.2$ için:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(k_{2i} \frac{1}{(1/0.2) + 1} - \frac{1}{(2/0.2) + 1} \sigma_i - t_i \frac{1}{(1/0.2) + 1} \right) + \frac{1}{y_i} \left(\frac{137}{360} \right) \\ &= 0\end{aligned}$$

$s_L = 0.5$ için:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(k_{2i} \frac{1}{(1/0.5) + 1} - \frac{1}{(2/0.5) + 1} \sigma_i - t_i \frac{1}{(1/0.5) + 1} \right) + \frac{1}{y_i} (0.5) \\ &= 0\end{aligned}$$

şeklindedir.

Burada $k_{2i} = t_i + \frac{1}{(1/s_L)+1} \sigma_i$ yerine konularak

$s_L = 0.1$ için:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(\left(t_i + \frac{1}{(1/0.1) + 1} \sigma_i \right) \frac{1}{(1/0.1) + 1} - \frac{1}{(2/0.1) + 1} \sigma_i \right. \\ &\quad \left. - t_i \frac{1}{(1/0.1) + 1} \right) + \frac{1}{y_i} \left(\frac{671}{2520} \right) = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= -\frac{100}{2541} \sigma_i + \frac{1}{y_i} \left(\frac{671}{2520} \right) = 0 \\ \sigma_i &= \frac{1}{y_i} \left(\frac{2541}{100} \right) \left(\frac{671}{2520} \right) = 568337/(84000y_i)\end{aligned}$$

$s_L = 0.2$ için:

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} &= \left(\left(t_i + \frac{1}{(1/0.2) + 1} \sigma_i \right) \frac{1}{(1/0.2) + 1} - \frac{1}{(2/0.2) + 1} \sigma_i \right. \\ &\quad \left. - t_i \frac{1}{(1/0.2) + 1} \right) + \frac{1}{y_i} \left(\frac{137}{360} \right) = 0\end{aligned}$$

$$\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = -\frac{25}{396}\sigma_i + \frac{1}{y_i}\left(\frac{137}{360}\right) = 0$$

$$\sigma_i = \frac{1}{y_i}\left(\frac{137}{360}\right)\left(\frac{396}{25}\right) = \frac{18084}{3000y_i} = \frac{6.028}{y_i}$$

$s_L = 0.5$ için:

$$\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = \left(\left(t_i + \frac{1}{(1/0.5) + 1} \sigma_i \right) \frac{1}{(1/0.5) + 1} - \frac{1}{(2/0.5) + 1} \sigma_i \right. \\ \left. - t_i \frac{1}{(1/0.5) + 1} \right) + \frac{1}{y_i}(0.5) = 0$$

$$\frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = -\frac{4}{45}\sigma_i + \frac{1}{y_i}(0.5) = 0$$

$$\sigma_i = \frac{1}{y_i}(0.5)\left(\frac{45}{4}\right) = \frac{45}{8y_i} = \frac{5.625}{y_i}$$

Buna göre $k_{2i} = t_i + \frac{1}{(1/s_L)+1} \sigma_i$ değerleri

$s_L = 0.1$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{1}{11}\left(\frac{568337}{84000y_i}\right) = t_i + \frac{51667}{84000y_i}$$

$s_L = 0.2$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{1}{6}\left(\frac{6.028}{y_i}\right)$$

$s_L = 0.5$ için:

$$k_{2i} = t_i + \frac{1}{3}\left(\frac{5.625}{y_i}\right) = t_i + \frac{1.875}{y_i}$$

şeklinde.

Benzer yolla $\frac{\partial H}{\partial k_{2d}} = 0$, $\frac{\partial H}{\partial \sigma_d} = 0$ eşitliklerin çözümü ile k_{2d} , σ_d değerleri elde edilebilir.

Örnek:

Alt ve üst üyelik fonksiyonları sırasıyla aşağıdaki gibi olan aralık tip II sigmoidal bulanık sayısını ele alalım

$$\mu_{Bi}(x) = \frac{1}{1+e^{-3(x-5)}}$$

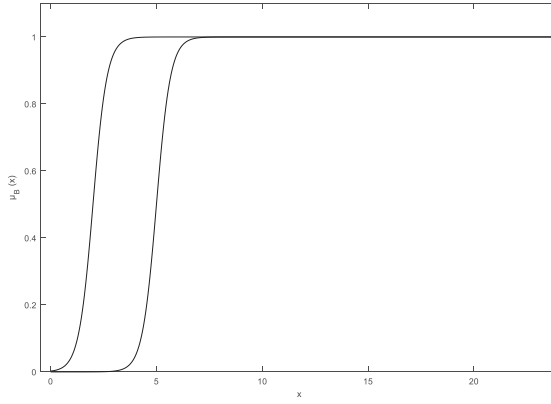
$$\mu_{Bd}(x) = \frac{1}{1+e^{-3(x-2)}}$$

Burada $y_i = y_d = 3$, $t_i = 5$, $t_d = 2$, $LR_{Bi}(\alpha)$ ve $LR_{Bd}(\alpha)$ ise sırasıyla

$$LR_{Bi}(\alpha) = 5 - \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{3}$$

$$LR_{Bd}(\alpha) = 2 - \frac{\ln(\alpha^{-1}-1)}{3}$$

şeklinde. Şekil 6'da aralık tip II sigmoidal bulanık sayısı yer almaktadır.



Şekil 6: $y_i = y_d = 3$, $t_i = 5$, $t_d = 2$ olan aralık tip II sigmoidal bulanık sayısı

Buna göre verilen aralık tip II sigmoidal bulanık sayısının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamalarındaki bilinmeyen parametreler (19)-(30)'daki eşitlikler yardımıyla aşağıdaki gibi elde edilebilir.

$s_L = 0.1$ için:

$$k_{2i} = 5 + \frac{51667}{84000(3)} \cong 5.20503$$

$$\sigma_i = \frac{568337}{84000(3)} \cong 2.25531$$

$$k_{2d} = 2 + \frac{51667}{84000(3)} \cong 2.20503$$

$$\sigma_d = \frac{568337}{84000(3)} \cong 2.25531$$

$s_L = 0.2$ için:

$$k_{2i} = 5 + \frac{1}{6} \left(\frac{6.028}{3} \right) \cong 5.33489$$

$$\sigma_i = \frac{6.028}{(3)} \cong 2.00933$$

$$k_{2d} = 2 + \frac{1}{6} \left(\frac{6.028}{3} \right) \cong 2.33489$$

$$\sigma_d = \frac{6.028}{(3)} \cong 2.00933$$

$s_L = 0.5$ için:

$$k_{2i} = 5 + \frac{1.875}{3} = 5.625$$

$$\sigma_i = \frac{5.625}{3} = 1.875$$

$$k_{2d} = 2 + \frac{1.875}{3} = 2.625$$

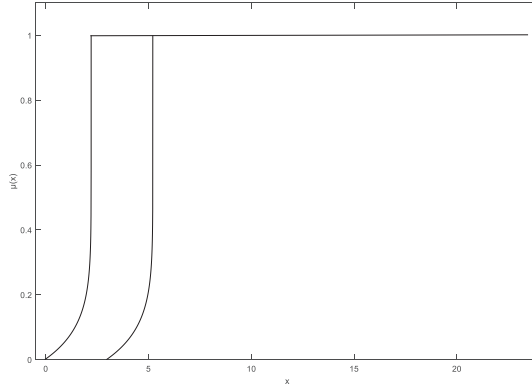
$$\sigma_d = \frac{5.625}{3} = 1.875$$

$s_L = 0.1$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayısının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamasının alt ve üst üyelik fonksiyonları aşağıdaki gibidir:

$$\mu_{A_i}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq 2.94972 \\ 1 - \left(\frac{5.20503 - x}{2.25531} \right)^{0.1} & , \quad 2.94972 \leq x \leq 5.20503 \\ 1 & , \quad 5.20503 \leq x \end{cases}$$

$$\mu_{A_d}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq -0.05028 \\ 1 - \left(\frac{2.20503 - x}{2.25531} \right)^{0.1} & , \quad -0.05028 \leq x \leq 2.20503 \\ 1 & , \quad 2.20503 \leq x \end{cases}$$

$s_L = 0.1$ için elde edilen yakınsama ait görsel Şekil 7'de yer almaktadır.



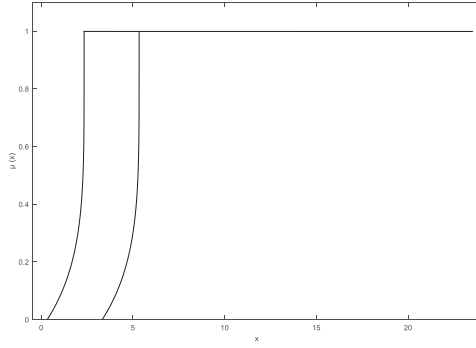
Şekil 7: $s_L = 0.1$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayısının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması

$s_L = 0.2$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayısının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamasının iç ve dış üyelik fonksiyonu aşağıdaki gibidir:

$$\mu_{A_i}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq 3.32556 \\ 1 - \left(\frac{5.33489 - x}{2.00933} \right)^{0.2} & , \quad 3.32556 \leq x \leq 5.33489 \\ 1 & , \quad 5.33489 \leq x \end{cases}$$

$$\mu_{A_d}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq 0.32556 \\ 1 - \left(\frac{2.33489 - x}{2.00933} \right)^{0.2} & , \quad 0.32556 \leq x \leq 2.33489 \\ 1 & , \quad 2.33489 \leq x \end{cases}$$

$s_L = 0.2$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayısının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması Şekil 8'de gösterilmektedir.



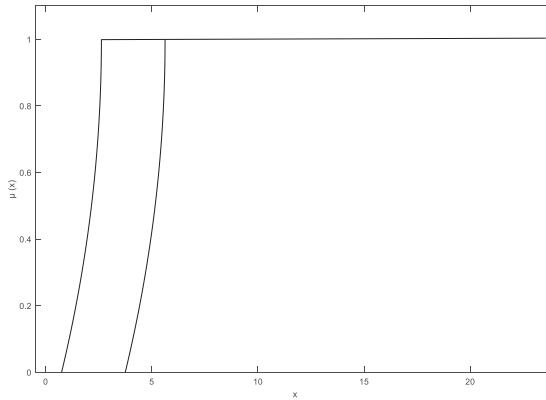
Şekil 8: $s_L = 0.2$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması

$s_L = 0.5$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsamasının alt ve üst üyelik fonksiyonları aşağıdaki gibidir:

$$\mu_{A_i}(x) = \begin{cases} 0 & , \quad x \leq 3.75 \\ 1 - \left(\frac{5.625-x}{1.875} \right)^{0.5} & , \quad 3.75 \leq x \leq 5.625 \\ 1 & , \quad 5.625 \leq x \end{cases}$$

$$\mu_{A_d}(x) = \begin{cases} 1 & , \quad x \leq 0.75 \\ 1 - \left(\frac{2.625-x}{1.875} \right)^{0.5} & , \quad 0.75 \leq x \leq 2.625 \\ 0 & , \quad 2.625 \leq x \end{cases}$$

$s_L = 0.5$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması Şekil 9'da yer almaktadır.



Şekil 9: $s_L = 0.5$ için aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması

4. SONUÇ

Literatürdeki çalışmalar, karmaşık işlem gerektiren bulanık sayıların kullanıldığı çalışmalarda bu sayılar yerine yakınsamalarının kullanılmasının uygulamalarda hesaplama kolaylığı sağlayabileceğini dikkat çekmiştir. Tip II bulanık sayıların kullanımı belirsizliğin daha iyi ele alınabilmesine olanak tanımakla birlikte bunların karmaşık yapıdaki hallerinin kullanımı bu bağlamda hesaplama zorluklarına neden olabilir. Bu noktada karmaşık yapıdaki aralık Tip II bulanık sayılarının yakınsamaları işlemlerde bir kolaylık sağlayabilir. Bu çalışmada aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayısının esnek bir yapısının olması bir avantaj olarak görülmüş ve bu durum dikkate alınarak aralık tip II sigmoidal bulanık sayının aralık tip II parametrik yamuk bulanık sayı modifikasyonu yakınsaması üzerine çalışılmış, elde edilen formüller bir örnek üzerinde uygulanmıştır.

Kaynaklar

- [1] Abbasbandy S., Hajjari, T. (2010). Weighted trapezoidal approximation-preserving cores of a fuzzy number. *Computers and Mathematics With Applications*, 59, 3066-3077.
- [2] Ban, A.I. (2008). Approximation of fuzzy numbers by trapezoidal fuzzy numbers preserving the expected interval. *Fuzzy Sets and Systems*, 159, 1327 – 1344.
- [3] Ban, A.I. (2009). Triangular and parametric approximations of fuzzynumbers—inadvertences and corrections. *Fuzzy Sets and Systems*, 160, 3048–3058.
- [4] Ban, A.I. Coroianu, L. (2012). Nearest interval, triangular and trapezoidal approximation of a fuzzy number preserving ambiguity. *International Journal of Approximate Reasoning*, 53, 805-836.
- [5] Ban, A.I., Coroianu, L. (2015). Existence, uniqueness, calculus and properties of triangular approximations of fuzzy numbers under a general condition. *International Journal of Approximate Reasoning*, 62,1-26.
- [6] Bodjanova, S. (2005). Median value and median interval of a fuzzy number. *Information Sciences*, 172, 73–89.
- [7] Chanas, S. (2001). On the interval approximation of a fuzzy number. *Fuzzy Sets and Systems*, 122, 353-356.
- [8] Coroianu, L. (2021). Trapezoidal approximations of fuzzy numbers using quadratic programs. *Fuzzy Sets and Systems*, 417, 71-92.
- [9] García, J.C.F, Flores, H.R., Cano, Y.C. (2021). Type–reduction of Interval Type–2 fuzzy numbers via the Chebyshev inequality. *Fuzzy Sets and Systems*,basimda.
- [10] Grzegorzewski, P. (2013). Fuzzy number approximation via shadowed sets. *Information Sciences*, 225, 35-46.
- [11] Grzegorzewski, P., Winiarska, K.P. (2014). Natural trapezoidal approximations of fuzzy numbers. *Fuzzy Sets and Systems*, 250, 90-109.
- [12] Hu, J., Zhang, Y., Chen, X., Liu, Y. (2013). Multi-criteria decision making method based on possibility degree of interval type-2 fuzzy number. *Knowledge-Based Systems*, 23, 21-29.
- [13] Nasibov E.N., Peker, S. (2008). On the nearest approximation of the fuzzy number. *Fuzzy Sets and Systems*, 159, 1365-1375.
- [14] Robles, E.O., Castillo, O., Melin, P.(2021). Towards asymmetric uncertainty modeling in designing General Type-2 Fuzzy classifiers for medical diagnosis, *Expert Systems with Applications*, 183,115370.
- [15] Tatjewski, P. (2007). *Advanced Control of Industrial Processes: Structures and Algorithms*. London: Springer.
- [16] Wang, G., Li, J. (2017). Approximations of fuzzy numbers by step type fuzzy numbers. *Fuzzy Sets and Systems*, 310, 47-59.
- [17] West, T.O.W., Ciucci, D. (2021). Decision teoretic five way approximations of fuzzy sets. *Information Sciences*, 572, 200-222.

- [18] Wu, Y., Zhang, T., Yi, L. (2021). Regional energy internet project investment decision making framework through interval type-2 fuzzy number based Choquet integral fuzzy synthetic model, *Applied Soft Computing*, 111, 107718.
- [19] Yeh, C.T. (2011). Weighted semi-trapezoidal approximations of fuzzy numbers. *Fuzzy Sets and Systems*, 165, 61-80.
- [20] Yeh, C.T., Chu, H.M. (2014). Approximations by LR type fuzzy number. *Fuzzy Sets and Systems*, 257, 23-40.

Bölüm 3

ÜREAZ VE İNHİBİTÖRLERİ

Şerife PALABIYIK¹

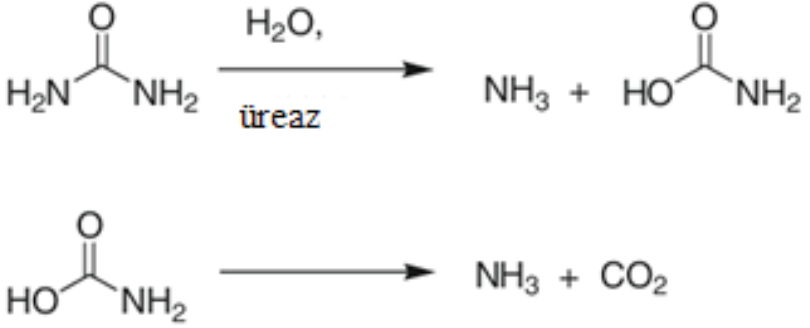
Özlem ALPTEKİN²

¹ Şerife PALABIYIK

² Dr. Öğr. Üyesi Özlem ALPTEKİN (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0458-7609>),
Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya
Anabilim Dalı

Üreazın Genel Özellikleri

Üreaz, hidrolazlar grubunda nikel içeren bir metaloenzimdir. Bakteri, mantar ve bitkilerde yaygın olarak bulunur. Genellikle multimerik yapı da olup farklı sayıda alt birimler içerebilir. Azotun doğadaki genel metabolizmasında önemli bir rol oynar (Follmer ve ark., 2002). Bir molekül üre hidrolizi ile bir molekül karbondioksit, iki molekül amonyak açığa çıkar. **Şekil 1**'de ürenin hidroliz reaksiyonu verilmiştir (Dinç, 2009).



Şekil 1. Ürenin hidroliz reaksiyonu

Jack Bean Üreaz (JBU) 1926 yılında Sumner tarafından ilk kez saflaştırılarak karakterize edilmiştir. 50 yıl sonra Dixon tarafından nikel içeriğinden dolayı ilk kez metaloenzim olarak adlandırılmıştır (Kappaun ve ark., 2018). En yaygın üreaz içeren kaynaklar:

1-Klebsiella aerogenes: Geviş getiren hayvan sindirim sisteminde yaşayan ve içeriğindeki üreaz (KAU) ile azot metabolizmasında önemli yere sahiptir.

2-Bacillus pasteurii: Toprak, suda, pis suda yaşar. İçeriğindeki üreaz (BPU) ile toprağı azotça zenginleştirir.

3-Helicobacter pylori: Mide rahatsızlıklarına sebep olan bir bakteridir. Mide asidik yapısını etkiler ve ülser gibi çeşitli mide hastalıklarına neden olur (Kappaun ark., 2018).

Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği'nin 1961 yılında aldığı karar ve 1972 yılında revizyonla üreaz enzimi EC.3.5.1.5 olarak kodlanmıştır. Sıralamada;

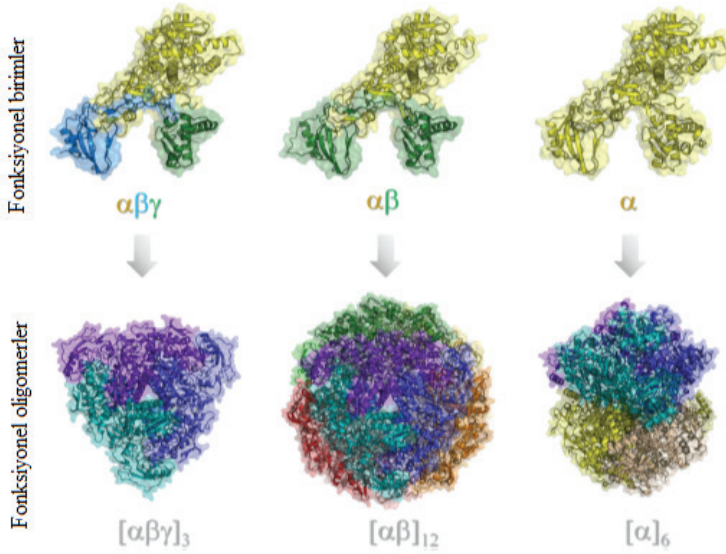
3:Tip no: Enzimin hidrolaz olduğunu gösterir.

5:Grup no: Enzimin C-N bağlarına etkili olan amidaz grubuna dahil olduğunu gösterir.

1:Alt grup no: Açılamidaz olduğunu gösterir.

5:Sistemik ad: Enzimin sistematik adının ‘‘üre aminohidrolaz’’ olduğunu gösterir (Krajewska, 2009).

Üreaz alt birimlerinin sayısı, kaynaklarına göre değişkenlik göstermektedir. Genellikle bitki ve mantar üreazları 90 kDa ağırlığında iki alt birimlerden meydana gelen homo-oligomerik proteinlerdir. Bakteriyel üreazlar ise çeşitli kompleksler oluşturarak iki ($\alpha\beta$) veya üç ($\alpha\beta\gamma$) alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan bir multimerik yapıda olabilmektedir (Şekil 2). Hem bakteriyel hem bitkisel hem de mantar kaynaklı üreazların alt birimlerin sayısı farklı olsa bile aktif bölgelerinde nikel (II) katyonu ve bunun çevresinde (aminoasitlerin pozisyonu) de benzer aktif bölge yapısının olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Alt biriminde iki nikel iyonu bulunur ve bu nikel katyonları aktivitede önemli rol oynar. ¹



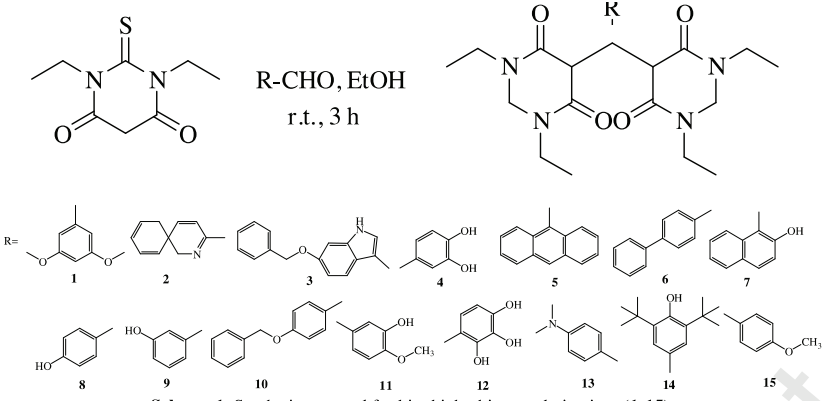
Şekil 2. *S.pasteurii* için üç farklı monomerin bir araya geldiği üreaza, *H.pylori* için iki farklı monomerin gelerek oluşturduğu üreaza, JBU için tek bir monomerin bir araya gelmesiyle aktif formunun oluştuğu üreazlara örnek (Krajewska, 2009).

Üreaz İnhibitörleri

1. Kükürt Bileşikleri

B. Zerner ve çalışma grubu 1980'lerde tiyollerde özellikle merkapto-etanolü üreaz inhibitörü olarak kullanarak JBU hakkında oldukça önemli bilgiler rapor etmişlerdir (Fazal ark., 2016). Tiyolat anyonları (RS⁻) yarışmalı bir şekilde üreazları inhibe ederler (Mazzei ark., 2016). Luca ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada sülfitin *S. pasturii* üreaza karşı inhibisyonu araştırılmıştır. Bu çalışma da sülfitin *S.pasturii* üreazını pH ya bağlı olarak yarışmalı bir inhibitör olarak davrandığı bildirilmiştir.

2015 yılında Fazal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Bis-tiyobarbitürat türevi 1-15 (Şekil 3.) bileşiklerini sentezlemişler ve bu türevleri karakterize ettikten sonra üreaz inhibisyonlarını incelemişler ve bununla ilgili olarak IC₅₀ değerlerini hesaplamışlardır. Bileşiklere ait IC₅₀ değerleri Tablo 1. de verilmiştir. Fazal ve ark. 1 numara ile belirtilen bistiyobarbitürat bileşiğinin en fazla inhibitör etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma da bis-tiyobarbitürat yeni bir üreaz inhibitör sınıfı olarak tanımlamıştır (Kosikowska ve Berlicki, 2011).

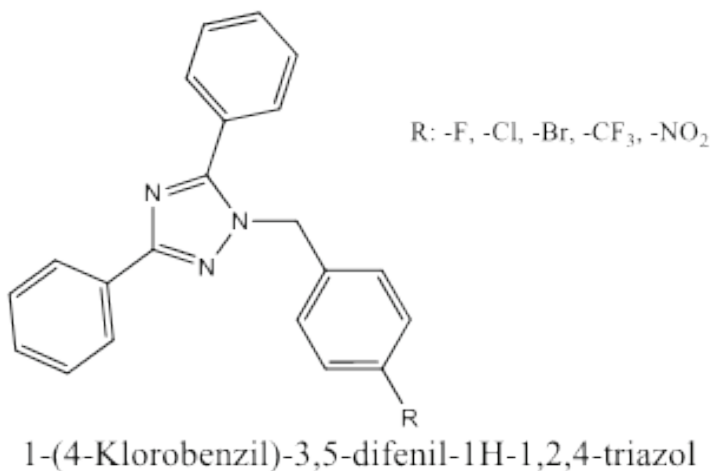


Şekil 3. Bis-tiyobarbitürat türevi 1-15 bileşikleri (Kosikowska ve Berlicki, 2011)

Tablo 1. *Bis-tiyobarbitürat türevi 1-15 bileşiklerine ait IC_{50} değerleri (Kosikowska ve Berlicki, 2011)*

Bileşik	$IC_{50} \pm SEM$ (μ mol/L)	Bileşik	$IC_{50} \pm SEM$ (μ mol/L)
1	$7,45 \pm 0,12$	9	$18,17 \pm 1,03$
2	$37,32 \pm 0,23$	10	$40,0 \pm 0,15$
3	$38,1 \pm 0,26$	11	$55,6 \pm 0,17$
4	$42,1 \pm 0,29$	12	$47,1 \pm 0,13$
5	$35,31 \pm 0,16$	13	$8,61 \pm 0,45$
6	$41,2 \pm 0,13$	14	$74,24 \pm 0,81$
7	$31,45 \pm 0,18$	15	$33,54 \pm 0,74$
8	$34,24 \pm 0,91$	Tiyöüre	$21,10 \pm 0,12$

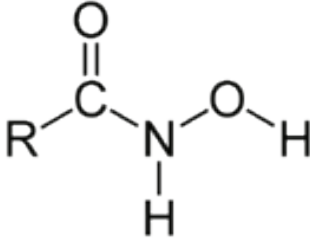
Bir başka çalışmada da 3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol'den yola çıkarak oluşturulan çeşitli triazol türevlerinin JBU üzerine *in vitro* etkileri incelenmiştir. Triazol türevlerinden 8 tanesi 0,17 ile 0,80 mg/mL arasında değişen IC_{50} değerine sahip olduğu ve en yüksek inhibisyon değerine sahip molekülün 1-(4-Klorobenzil)-3,5-difenil-1H-1,2,4-triazol (Şekil 4.) bileşiğinin olduğunu (IC_{50} 0,17 mg/mL) bildirmiştir (Burne ve Chen, 2000).

**Şekil 4.** *Triazol türevlerinden en yüksek inhibisyon değerine sahip olan bileşik (Burne ve Chen, 2000)*

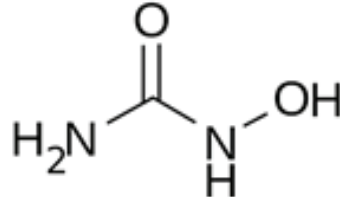
2. Hidroksamik Asitler

Hidroksamikasit türevleri farklı fonksiyonel grup bulunduran kimyasal bileşik grubudur.

R-CO-NH-OH genel formülüne sahiptir. Hidroksiüre, hidroksamika-sitle yapısal benzerlik gösteren antitümör, antifungal, antibakteriyel, anti-inflamatuvar birçok aktivite gösteren bir bileşiktir. Hidroksiüre içeren fark-lı bitkiler JBU'yu ve *Helicobacter pylori* üreazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç 2009).



Hidroksamikasit türevleri



Hidroksiüre

Asetohidroksamikasit üreazdaki nikel bağlanarak üreazın yarışmalı inhibitörü gibi davranır. Asetohidroksamik asit, *H. pylori* pozitif hastaların sirozunda hiperamonyemi tedavi etmek için terapötik uygulanan tek üreaz inhibitörüdür (Griffith ve ark., 1991). *P. mirabilis* enfeksiyonlarına bağlı üriner taşları azaltmak ve üriner enfeksiyonları tedavi etmek için de kullanılmıştır (Bremner, Krogmeier, 1989; Benini ve ark., 1999). Bununla birlikte, bu bileşik teratojenik, psikonörolojik ve kas semptomları gibi ciddi yan etkilere neden olduğundan dolayı kullanımı sınırlandırılmıştır (Follmer, 2010). Yapılan bir çalışmada asetohidroksamik asitin 0,1 µg/mL konsantrasyon da denen inhibisyon çalışmaların da üreazı %76 inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç 2009).

3. Fosforlu Bileşikler

Üreaz inhibitörü olarak fosfor bazlı bileşikler üzerine 1970'lerde yapı-lan çalışmalarda, bazı organofosfat bazlı insektisitlerin üreazı inhibe ettiği belirlenmiştir (Dixon ve ark., 1980; Mazzei ve ark., 2017). Fosforamidat-larda enzimin aktif bölgesindeki nikel bağlanarak JBU'yu inhibe ettiğini Dixon ve ark. 1980'de belirlemiştir. Fosforik ve tiyofosforik asit türevleri güçlü üreaz inhibitörleridir. Üreaz üreten patojenik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda bu inhibitörler kullanılmıştır (Vassiliou ve ark., 2010). Bu inhibitör sınıfının tüm türevleri için, molekülün başlangıç-taki enzimatik hidrolizi, gerçek üreaz inhibitörü olduğuna inanılan diami-dofosfatı üretir (Krajewska ve Zaborska, 1999). Üreazın organofosfat in-hibitörlerinin asidik pH da kararlılıkları düşüktür. Bu nedenle daha kararlı olan aminofosfinik asitler geliştirilmiştir (Benini ve ark., 2001; Benini ve ark., 2014).

4. Fosfat

Fosfat, pH 5,0-8.0 aralığında üreazın yarışmalı inhibitörüdür.(Krajewska, Zaborska, 1999) *S. (B.) Pasturii* üreazının X ışını kırınımı incelendiğinde enzimin Ni iyonlarına fosfatın bağlandığı ve koordine kovalent bağ yaparak inhibe ettiği bulunmuştur. Fosfat amidlerine kıyasla zayıf bir inhibitördür (Bremner ve Douglas, 1971; Krajewska ve Zaborska, 2007).

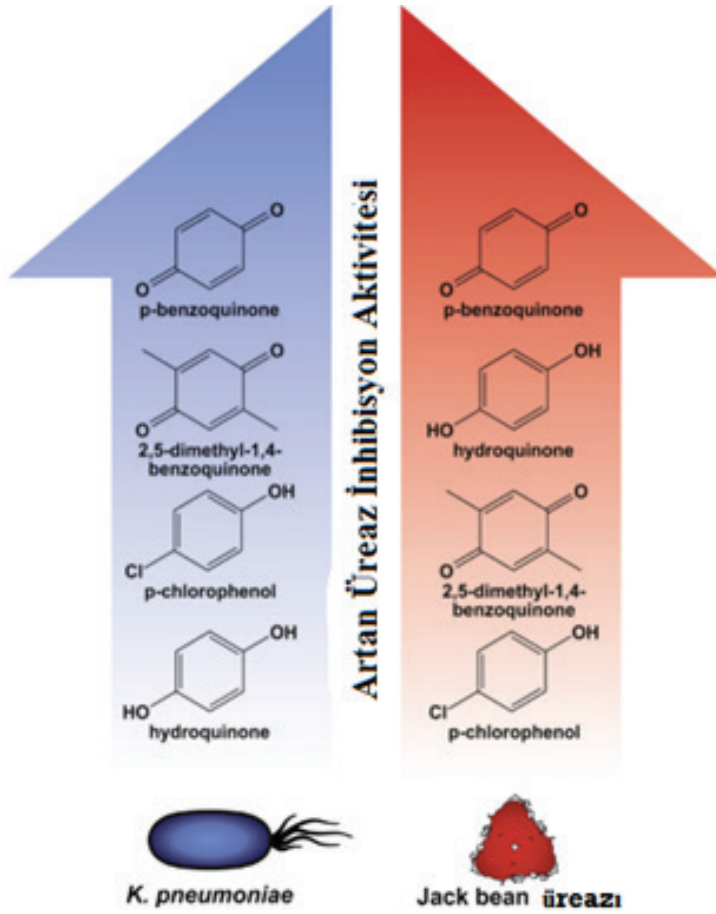
5. Florür

S. (B.) Pasturii üreazla florürün inhibisyon çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda florürün asidik koşullarda zayıf yarışmalı bir inhibitör gibi davrandığı alkali koşullar da ise kuvvetli yarışmasız inhibitör gibi davrandığı bildirilmiştir (Svane ve ark., 2020). Florürün enzimin aktif bölgesin de Ni (II)'e bağlandığı tespit edilmiştir.

6. Kinonlar

Doğada her yerde bulunan kinonlar, bakterisidal ve antifungal aktivitelere sahiptir. Kinonlar 1970'lerde Bremner grubunun çalışmalarında üreaz inhibitörleri olarak tanımlanmış (Matsubara ve ark., 2003). Krajewska'nın grubu, enzimin aktif bölgesinde bulunan sisteinin kinonlar tarafından arilasyon ve oksidasyon tepkimeleri sonucu kovalent bir modifikasyona uğradığını tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda aktif bölgesindeki sisteinin kovalent modifikasyonu ile enzim inaktif hale gelmiştir (Pastene ve ark., 2014).

İki bin yirmi yılında yapılan bir çalışmada üreaz aktivitesini p-benzokinon ve p-benzokinon türevlerinin inhibe ettiği bildirilmiştir. p-benzokinon ve bunun türevlerinin artan inhibisyona göre sıralaması *K. pneumoniae* (mavi) ve JBU (kırmızı) için Şekil 5. de verilmiştir (Li ve ark., 2007).



Şekil 5. *p*-benzokinin ve bunun türevlerinin *K.pneumoniae* ve JBU için artan inhibisyona göre sıralaması (Li ve ark.,2007).

7. Polifenoller

1970'lerin başında Bremner ve Douglas toprak üreazını polifenol grubundan olan katekolaminin potansiyel inhibitörü olduğunu göstermişlerdir (Svane ve ark.,2020). Bitkiler, genellikle insan sağlığı için yararlı kabul edilen antioksidan ve bakterisidal özelliklere sahip zengin polifenolik bileşik kaynaklarıdır. Örneğin, yeşil çayda ve diğer bitkisel içeceklerde bulunan polifenoller, *in vitro* olarak *H. pylori* üreazını inhibe etmiş ve Moğolistan Gerbillerinde *H. pylori* enfeksiyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Kot ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2006). Üreazın katekol tarafından inhibe edilme mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Polifenollerin katekol-metal kompleksleri oluşturarak üreazın metalomerkezini inaktive edebileceğini bildirmişlerdir (Berstad ve ark.,1996; Pacifico ve ark., 2012).

8. Bizmut Bileşikleri

Bizmut bileşikleri uzun zamandır tüm dünyada dispepsi, diyare, peptik ülser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. *Helicobacter pylori* bakteriyel etkilerine karşı bizmut bileşiklerinden birçoğu etkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmektedir. Bizmutun (Bi^{3+}) sistein kalıntısı ile etkileşerek *H. pylori* üreazını inaktive ettiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2006). Bakterisidal aktivite nedeniyle bizmut bileşikleri, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili mide ülserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Berstad ve ark.,1996; Pacifico ve ark., 2012). Bir başka çalışmada 0,1µg/mL Bizmut (III) nitrat varlığında %84 düzeyin de üreazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç, 2009).

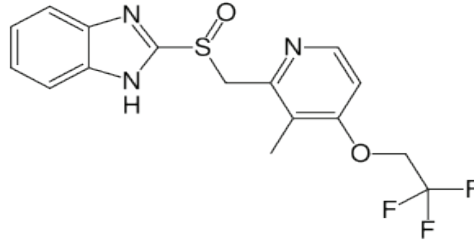
9. Diğer Üreaz İnhibitörleri

Bor içeren asitler, sitratlar ve ağır metaller dahil olmak üzere diğer üreaz inhibitör sınıfları bilinmektedir. Hg, Ag ve Cu gibi ağır metaller, üreazların yavaş reaksiyon gösteren inhibitörleridir (Follmer ve Carlini, 2005; Krajewska, 2008).

2009 yılında yapılan bir tez çalışmasın da JBU kullanılarak dut yaprağı, mısır püskülü, yeşil çay, mor lahana, nane, roka, pırasa, zeytin yaprağı, labada, karnabahar, soğan, beyaz lahana, kiraz sapı, maydanoz, pazı ve rezene bitkilerinin çeşitli derişimler de sulu ekstrelerin de sırasıyla %54, %68, %70, %71, %82, %72, %89, %68 oranında üreazı inhibe ettiği ve etanollü ekstrelerinde de sırasıyla %45, %58, %59, %66, %83, %52, %66, %87 oranında üreazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç, 2009). Ayrıca ticari olarak satılan çeşitli ilaçların üreaz aktivitesi üzerine etkisini incelemişlerdir yapılan çalışmalar sonucunda Fenofibrat %85, klaritromisin % 67, lansoprazol % 79, omeprazol % 84 düzeylerinde üreazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç, 2009).

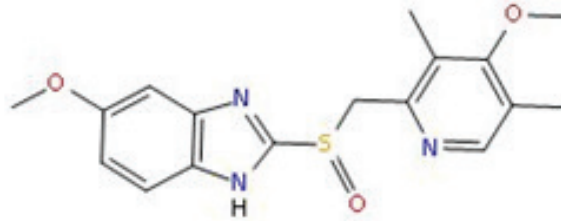
Helicobacter pylori enfeksiyonu peptik ülser, gastrit, gastrik kanser gibi gastroduodenal hastalıklar çok yakından ilişkilidir. *Helicobacter pylori* tedavisinde ilk olarak proton pompası inhibitörleri kullanılır ve bu tedaviye ek olarak amoksisilin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) mide asit sekresyonu kontrolünde kilit taşıdır. Mide asidi sekresyonunu inhibe ederler. Peptik ülser tedavisinde PPI'ler kullanılır. PPI'leri mide mukozası membranında kolonizasyonu engellerler. Üreaz aktivitesini inhibe ederler ve bakteri büyümesini engellerler. PPI'leri mide asidiyle ilişkili hastalıklarda duodenal ülser, gastrik, reflü, gastrik ülser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç sınıfıdır. Bu ilaç sınıfının başında lansoprazol (Şekil 6) ve omeprazol (Şekil 7) gelmektedir (Dinç, 2009).

Lansoprazol, *Helicobacter pylori* bakterisinin mide mukozasında çoğalmasını ve bakteri üreazının etkinliğini azaltır. Mide ve duodenum ülseri, asitle ilişkili dispepsi, Zollinger-Ellison sendromu, gastroözefajeal reflü sendromu ve düşük doz aspirin kullanımı ile oluşan peptik ülser tedavi amacıyla kullanılır (Dinç, 2009).



Şekil 6. Lansoprazol'un kimyasal yapısı

Omeprazol, Lansoprazol ile benzer hastalıkların tedavisinde kullanılır.



Şekil 7. Omeprazol'un kimyasal yapısı

Borik asitin 0,1µg/mL derişimde yapılan inhibisyon çalışmalarında üreazı %88 düzeyinde inhibe ettiği bildirilmiştir (Dinç, 2009). Ayrıca kaptopril, GSH (γ-glutamil-sisteinil-glisin), 2- iyodoasetamid, mannitol, L-sistein, tiyosemikarbazid 0,1 µg/mL derşim de yapılan inhibisyon çalışmasında sırasıyla üreazı %57, %86, %89, %90, %77, %89 düzeyinde inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Sökmen ve ark. 2016 yılında *C.barbata* (deniz yosunu) ekstrelerinin anti-üreaz aktivitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada bu ekstre için IC_{50} değeri $1,366 \pm 0,003$ µg/mL olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışma grubu tiyoürenin anti-üreaz aktivitesine baktıklarında tiyoüre için IC_{50} değeri $3,61 \pm 0,799$ µg/mL olarak bildirmişlerdir. *C.barbata* ekstreleri tiyoüre ile karşılaştırıldığında *C.barbata* ekstrelerinin potansiyel bir

üreez inhibitörü olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (Sökmen ve ark., 2016). Aynı çalışma grubunun 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada oksazolidion eperezolid benzeri bileşikler sentezlemişlerdir (Tablo 2). Bu bileşikler karakterize edildikten sonra IC_{50} değerleri ölçülerek anti-üreez aktiviteleri incelenmiştir (Tablo 3). En yüksek anti-üreez aktiviteyi **8** ($IC_{50}=1,91 \times 10^{-3} \pm 2,97 \times 10^{-4} \mu M$) nolu bileşik, en düşük ise **10** ($IC_{50}=6,03 \times 10^{-3} \pm 1,98 \times 10^{-4} \mu M$) no'lu bileşiklerim gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Eperezolid benzeri bileşiklerin standart üreez inhibitörü olan tiyoüreden çok daha etkili bir inhibisyon etkisine sahip oldukları bildirilmiştir.

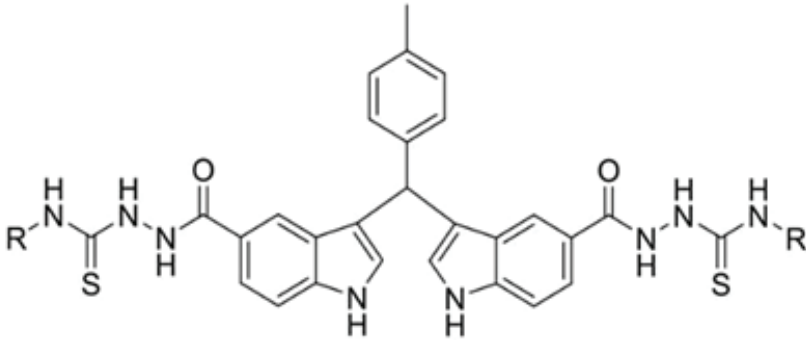
Tablo 2. Oksazolidion eperezolid benzeri bileşikler

Bileşik No	Açık Yapı	Sistematik Adı
1		2-[4-(2-Florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazid
2		Etil[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetat
3		2-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil]-N-fenilhidrazin karbotiyoamid
4		5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iyol
5		1-(4-klorofenil)-2-[[5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ili]tiyo]jetanon
6		1-(4-klorofenil)-2-[[5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ili]tiyo]jetanol
7		2-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]-N-[(2Z)-4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]asetohidrazid
8		Etil-6-floro-7-[4-[[3-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid
9		1-Siklopropil-6-floro-7-[4-[[3-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid
10		5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-2-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon
11		5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-2-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon

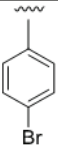
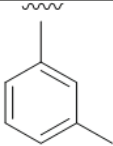
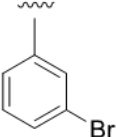
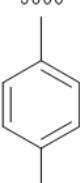
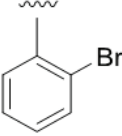
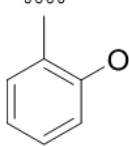
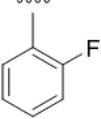
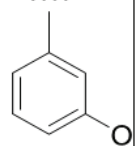
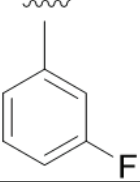
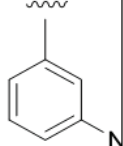
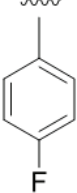
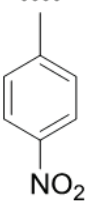
Tablo 3. Oksazolidion eperezolid benzeri bileşiklerin anti-üreaz aktiviteleri (Sökmen, Şen, Kurt, Beşiktaş ve Pusit, 2019)

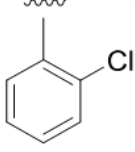
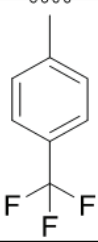
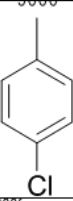
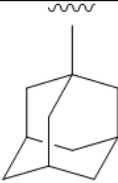
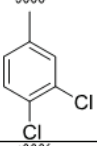
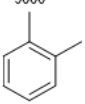
Bileşik	IC ₅₀ (μM)	Bileşik	IC ₅₀ (μM)
1	$3,99 \times 10^{-3} \pm 55 \times 10^{-4}$	7	$3,07 \times 10^{-3} \pm 2,12 \times 10^{-4}$
2	$3,5 \times 10^{-3} \pm 2,40 \times 10^{-4}$	8	10^{-4}
3	$4,14 \times 10^{-3} \pm 5,80 \times 10^{-4}$	9	$1,91 \times 10^{-3} \pm 2,97 \times 10^{-4}$
4	$3,92 \times 10^{-3} \pm 6,15 \times 10^{-4}$	10	$3,33 \times 10^{-3} \pm 1,41 \times 10^{-4}$
5	$4,72 \times 10^{-3} \pm 3,61 \times 10^{-4}$	11	$6,03 \times 10^{-3} \pm 1,98 \times 10^{-4}$
6	$3,07 \times 10^{-3} \pm 2,55 \times 10^{-4}$	Tiyüire	$5,30 \times 10^{-3} \pm 1,09 \times 10^{-4}$
			$0,512 \pm 0,0259$

Bir başka çalışmada araştırmacılar bisindolilmetan tiyosemikarbazidler (1-18) sentezlemişler ve karakterize etmişlerdir. Bu bileşiklerin JBU üzerine inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada bileşikler ile ilgili elde ettikleri IC₅₀ değerleri Tablo 4 de verilmiştir. Bileşikler arasında, fenil halkası üzerinde di-kloro süstitüsyonlu analog **9** ($0,14 \pm 0,01 \mu\text{M}$), üreazın en güçlü inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (Taha ve ark., 2018). Bisindolilmethan tiyosemi karbazitlerin ana bileşiğinin genel formülü Şekil 8’de verilmiştir.

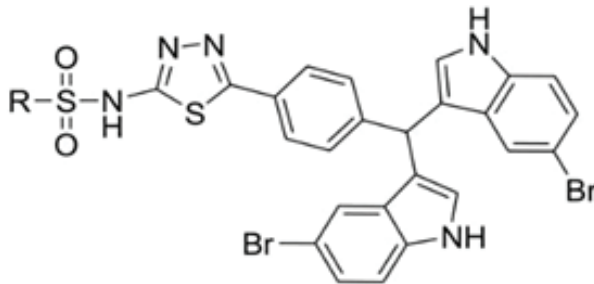
**Şekil 8.** Bisindolilmethan tiyosemi karbazitlerin ana bileşiğinin genel formülü

Tablo 4. Bisindolilmethan tiyosemikarbazidler (1-18) bileşiklerin IC_{50} değerleri (Taha ve ark., 2018)

S.No	R	$IC_{50} \pm SEM$	S.No	R	$IC_{50} \pm SEM$
1		$1,30 \pm 0,10$	11		$5,10 \pm 0,1$
2		$1,80 \pm 0,1$	12		$4,20 \pm 0,1$
3		$2,50 \pm 0,5$	13		$8,4 \pm 0,20$
4		$0,80 \pm 0,01$	14		$12,1 \pm 0,30$
5		$0,98 \pm 0,01$	15		$7,60 \pm 0,20$
6		$1,10 \pm 0,01$	16		$9,50 \pm 0,5$

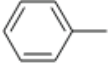
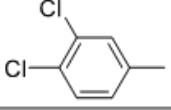
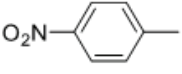
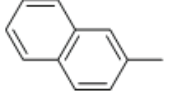
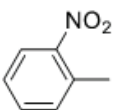
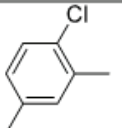
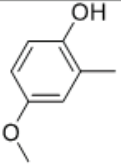
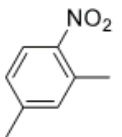
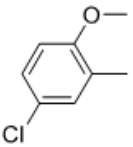
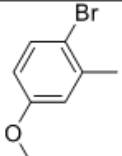
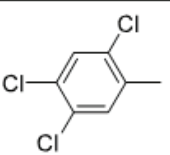
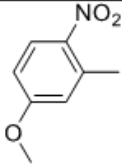
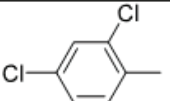
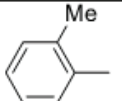
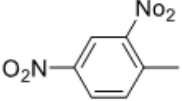
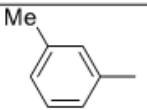
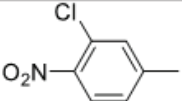
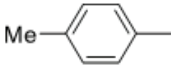
7		1,20 ±0,05	17		0,50 ±0,01
8		2,75 ±0,10	18		18,50 ±0,90
9		0,14 ±0,01	Standart ilaç	Tiyouüre	21,25 ±0,90
10		3,3 ±0,1			

Bir başka araştırma grubu 2020 yılında diindolilmetan bazlı tiyadiazol analogları (1-18) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin JBU üzerine inhibe edici potansiyelleri incelenmiş (Tablo 5) ve tüm bileşiklerin mükemmel ila orta derecede engelleme potansiyeli gösterdiklerini rapor etmişlerdir. **Bileşik 8'in** ($IC_{50} = 0,50 \pm 0,01 \mu M$) en güçlü inhibitör olduğunu bildirmişlerdir. Diindolilmetan yapılan çalışmalarla tıbbi ilaçlarda kullanıldığı bildirilen doğal bir alkaloidtir (Taha ve ark., 2020). Diindolilmetan bazlı tiyadiazol ana bileşiğinin genel formülü Şekil 9. de verilmiştir.



Şekil 9. Diindolilmetan bazlı tiyadiazol ana bileşiğinin genel formülü

Tablo 5. Diindolilmetan bazlı tiyadiazol analogları (1-18) IC₅₀ değerleri (Taha ve ark., 2020)

S.No.	R	IC ₅₀ ± SEM	S.No.	R	IC ₅₀ ± SEM
1		13,20±0,30	10		1,6±0,01
2		1,80±0,01	11		33,20±1,20
3		1,10±0,01	12		8,50±0,30
4		2,20±0,10	13		5,10±0,10
5		7,30±0,10	14		19,80±0,80
6		0,70±0,01	15		3,90±0,10
7		2,30±0,10	16		23,80±1,00
8		0,50±0,01	17		23,60±1,20
9		1,10±0,01	18		20,40±1,20
Standart ilaç		tiyoüre	21,60±0,70		

Enzimler, ilaç olarak tasarlanan moleküllerin öncelikli hedefleridirler. Tedavi amaçlı olarak kullanılan ilaçların yaklaşık olarak yarısının enzim inhibitörü olduğu görülmektedir. Son yıllarda farklı kimyasal sınıflara sa-

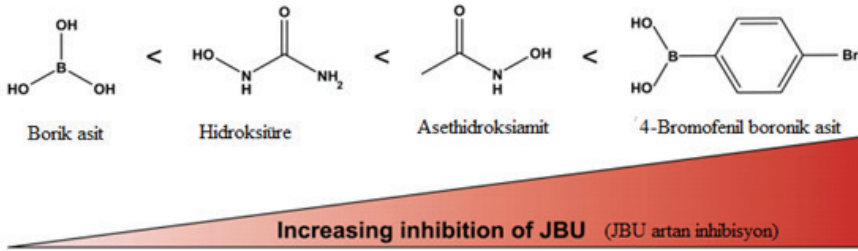
hip birçok üreaz inhibitörleri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Üreaz aktivitesine dayalı hastalıkların tedavisinde potansiyel üreaz inhibitörü olan maddeler önemli ilaç adayı moleküllerdir. Üreaz aktivitesi birçok klinik olgularında önemli bir belirteçtir. Üreaz enziminin inhibisyonu özellikle idrar ve gastrointestinal yolları enfeksiyonlarının tedavisinde önemlidir. Üreaz enzimi içeren patojenlerin neden olduğu hastalıkların tedavisi için üreaz enzim inhibitörleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Literatürde yapılan çalışmalarda bis-tiyobarbitüurat türevlerinin üreazı inhibe ettiği belirlenmiştir. Yapı aktivite ilişkisi üzerinden inhibisyonu incelendiğinde tiyobarbitürik asit yapısındaki fenil halkasını meta yönünde aktive eden elektron verici olan hidroksi analogunun güçlü bir inhibitör etkisi gösterdiği belirlenmiştir (Kosikowska ve Berlicki, 2011). Eperezolid benzeri bileşikler değerlerinin en düşük olması nedeniyle üreaz üzerine güçlü inhibisyon etkisi göstermektedirler. Çeşitli triazol türevlerinin JBU üzerine *in vitro* etkileri incelendiğinde yapıdaki benzil halkasının para-konumuna farklı grupların gelmesiyle inhibisyon gösterdiği ve en güçlü inhibisyonun para- konumuna fonksiyonel grup olarak klorun bağlanması ile gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Burne ve Chen, 2000).

In vitro üreaz inhibisyon çalışmasında bisindolilmetan tiyosemikarbazid türevlerinin etkisi incelendiğinde de tüm türevlerinin IC50 değerlerinin standart tiyoüreden düşük olduğu ve dolayısıyla inhibitör etkilerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yapı aktivitesi ilişkisi esas olarak fenil halkası üzerinde farklı yönlendiricilerin ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Bisindolilmetan tiyosemikarbazid türevleri fenil halkasında kloro grubunun konumu ve sayısı farklı bileşikler incelendiğinde en aktif bileşiğin fenil halkasını meta- ve para- pozisyonlarında yönlendiren iki klor grubunun olduğu bileşik olarak tespit edilmiştir (Taha ve ark., 2018).

Farklı heterosiklikler arasında 1,2,4-triazol-3-tyonlar, üreye yapısal benzerliklerinden dolayı üreaz inhibisyonu için önemli farmakoforlardır. Bazı 1,2,4-triazol türevleri, potansiyel üreaz inhibitörleri olarak rapor edilmiştir. Yeni diindolilmetan bazlı tiyadiazol analoglarının *in vitro* JBU üzerine aktivasyon çalışmaları incelendiğinde de orto- ve para- pozisyonun da nitro grubu bulunduran bileşiğin en aktif inhibitör etkisi gösterdiği belirlenmiştir. Seriler arasında en aktif bileşik fenil halkası üzerine elektron çekme yeteneği olan nitro grubuna ait olup fenil halkası üzerinde orto ve para pozisyonunda iki nitro grubu bulunduran analog en yüksek inhibisyon etkisini göstermiştir. İnhibisyon etkisi olan bileşikler incelendiğinde bu türevlerin inhibisyon potansiyeli aromatik halkayı aktive ve deaktive eden grupların konumuna sayısına, türüne bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Fenil halkasından elektron çekme yeteneğine sahip gruplar elektron veren gruplara göre daha yüksek bir inhibitör potansiyeline sahiptir (Taha ve ark., 2020). İki bin yirmi yılında yapılan çalışmada farklı potansiyellerdeki

üreez inhibitörleri, iki farklı kaynaklı üreez arasında karşılaştırma yapılmış. Aynı derişimde aynı inhibitör maddede iki farklı kaynak üzerindeki inhibisyon değerleri genellikle farklı olduğu tespit edilmiştir. Örneğin Şekil 10 'da JBU için substrat ve analoglarının inhibitör etkisi örnek olarak sıralanmıştır. Üreez kaynağı olarak literatürde JBU adına yoğun çalışma olsa da *H.pylori* ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyeline sahip üreez inhibitörleri ile ilgili çalışmalarda inhibisyon çalışmalarının *H.pylori* üreez üzerine yoğunlaşması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Çünkü aynı maddenin aynı derişimi iki farklı üreez türünde farklı inhibisyon değerlerine neden olabilmektedir (Li ve ark., 2007).



Şekil 10. En etkili substrat analog üreez inhibitörlerinin sıralanışı (Li ve ark., 2007).

Omeprazol, fenofibrat, klaritromisin ve lansoprazolun inhibisyon etkisi incelendiğinde en yüksek inhibisyon etkisinden başlayarak omeprazol, fenofibrat, klaritromisin ve lansoprazol olduğu tespit edilmiştir. Yani Omeprazol bu ilaçlar arasında en yüksek üreez inhibisyon etkisi bulunmuştur (Dinç, 2009).

Tüm yapılan çalışmalar incelendiğinde inhibitör etkisi gösteren yapıların ya substrat analogu yapılar ya kataliz tepkimesindeki geçiş haline benzer analoglar ya da nikel bağli inhibitör etkisi gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bitki ekstraktlarının inhibitör etkisi görülmekle beraber bu ekstraktlerdeki hangi biyolojik moleküllerin inhibitör etkisine neden olduğunun anlaşılması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aydınlatma aynı zamanda yeni potansiyel inhibitörlerin sentezine de ışık tutacaktır. Dolayısıyla da *H.pylori* ya da üreez kaynaklı hastalıkların tedavisinde bu bileşiklerin potansiyel bir ilaç adayı olmasına neden olacaktır.

Sonuç olarak, *C.barbata* ekstresi JBU da inhibitör aktiviteye sahiptir. Sülfid *S. pasturii* üreezı üzerine yarışmacı inhibitör etkisi bulunmaktadır. Tiyobarbitürik asit türevleri, oksazalodion eperezolid benzeri bileşikler, triazol türevleri JBU potansiyel inhibitörleridir. Bisindolilmetan tiyosemikarbazid tüm türevleri JBU inhibe edici aktivite gözlemlenmiştir. Ana-

loglarda fenil üzerine klor sübstitüsüyonu en güçlü üreaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Diindolilmetan türevleri JBU için potansiyel inhibitörlerdir. Etkilerini en iyi orto- para- konumlarına nitro grubunun gelmesiyle gösterirler. JBU da 4-Bromofenil boronik asit, *K.pneumoniae* de borik asit substrat analogları için de en fazla inhibisyona sahip bileşikler olarak bildirilmiştir.

Üreaz molekül yapısı olarak optimize edilmiş daha efektif inhibitör madde molekülleri tasarlama ve sentezleme için yapılan üreaz inhibitörleri çalışmaları deneysel inhibisyon çalışmalarıyla desteklenebilir. Araştırılan literatürlerden elde edilen bulgular dahilinde daha aktif üreaz inhibitör molekülleri tasarlanıp sentezlenebilir. Araştırılan literatürler kapsamında ortaya çıkan verilerden *in vivo* ve *in vitro* hücre kültürü çalışmalarıyla desteklenmesi halinde bu inhibitörler klinikte kullanımları gündeme getirilebilir. Bir inhibitör madde farklı kaynaklı üreaz üzerine aynı inhibisyon etkisini göstermemektedir. Hedef ilaç geliştirmede, hastalığa neden olan üreaz ile ilgili doğrudan inhibisyon çalışmalarının yapılması önemli katkı sağlayacaktır. Hala günümüzde bu alanda inhibisyonla ilgili çalışmalar yapılmakla birlikte en etkin inhibitörün bulunmasıyla hastalıklarda kullanılacak en etkin ilaç senteziyle ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bitki eskstrelerindeki potansiyel inhibitör etkisini gösteren moleküllerin de aydınlatılması potansiyel ilaç keşfine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Benini, S., Rypniewski, W.R., Wilson, K.S., Miletto, S., Ciurli, S., Mangani S. (1999) A new proposal for the urease mechanism based on crystal structures of natural and inhibited enzyme from *Bacillus pasteurii*: why urea hydrolysis costs two nickels. *Structure* 7 (2), p. 205 – 216.
- Benini, S., Cianci, M., Mazzei, L., Ciurli, S. (2014) Fluoride inhibition of *Sporosarcina pasturii* urease: structure and thermodynamics. *J Biol Inorg Chem* 19 (8), p. 1243 – 1261.
- Benini, S., Rypniewski, W.R., Wilson, K.S., Ciurli, S., Mangan, S. (2001) Structure-based rationalization of urease inhibition by phosphate: new insights into enzyme mechanism, *J Biol Inorg Chem*, 6 (8), p. 778 – 790.
- Berstad, A., Olafsson, S., Tefera, S., Berstad, K., Hundal, O., Bergseth, M. (1996) Bismuth therapy for *Helicobacter pylori* infection. Review of five years of experience at a university hospital in Norway, *J. Physiol Pharmacol* 47(1), p. 31 – 49.
- Bremner, J.M. (1989) Krogmeier Evidence that the negative effect of urea fertilizer on seed germination in soil is due to ammonia formed as a result of hydrolysis of urea by soil urease. *P Natl Acad Sci USA*, 86 (21), p. 8185 – 8188.
- Bremner, J.M., Douglas, L.A. (1971) Inhibition of urease activity in soil. *Soil Biol Biochem* 3 p. 297 – 307.
- Burne, R.A., Chen, Y.Y. (2000), Bacterial ureases in infectious diseases. *Microbes Infect*, 2 (5), pp.533 – 542.
- Dinç Y. (2009) Inhibition of urease enzyme by some medicinal plants. Master Thesis, Istanbul Institute of Science and Technology.
- Dixon, N.E., Blakeley, R.L., Zerner, B. (1980), Jack bean urease (EC 3.5.1.5). III. Participation of active site nickel ion in inhibition by beta-mercaptoethanol, phosphoramidate and fluoride. *Can J Biochem* 58 (6), p. 481 – 488.
- Fazal R, Muhammad A, Shifa U, Umer R, Hayat U, Muhammad T, Muhammad T J, Wajid R, Aftab A K, Obaid Ur Rahman Abid, Muhammad B (2016) Development of bis-thiobarbiturates as successful urease inhibitors and their molecular modeling studies. *Chinese Chemical Letters* 27, p.693-697.
- Follmer C., Carlini, C.R., Yoneama, M.L., Dias, J.F., (2002) PIXE analysis of urease isoenzymes isolated from seeds of *Canavalia ensiformis* (Jack bean). *Nucl Instrum Meth B* 189, p. 482 – 486.
- Follmer, C. (2010) Ureases as targets in the treatment of stomach and urinary tract infections. *J Clin Pathol* 63 (5), p. 424 – 430.

- Follmer, C., Carlini, C. (2005) Effect of chemical modification of histidines on copper-induced oligomerization of bean urease (EC 3.5.1.5). *Arch Biochem Biophys* 435 (1), p. 15 – 20.
- Griffith, D., Gleeson, M., Lee, H., Longuet, R., Deman, E., Earle N. (1991) Randomized Double-blind trial of Lithostat (acetoxyhydroxamic acid) in the palliative treatment of urinary stones due to infection. *Eur Urol* 20 (3), s. 243 – 24.
- Kappaun, K., Piovesan, AR., Carlini, C.R., Braun, R. L. (2018) Ureases: Historical aspects, catalytic and non-catalytic properties. *J Adv Res Vol* 13, p.3-17.
- Kosikowska, P., Berlicki L. (2011) Urease inhibitors as potential drugs for stomach and urinary tract infections: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 21 (6), p. 945 – 957.
- Kot, M., Zaborska, W. (2008), Irreversible inhibition of jack bean urease by Pyrocatechol. *J Enzym Inhib Med Ch* 18, p. 413 – 417.
- Krajewska B. (2008) Mono-(Ag, Hg) and di-(Cu, Hg) valent metal ions act on jack bean urease activity. Investigation of metal binding modes to the enzyme. *J Enzyme Inhib Med Ch* 23 (4), p. 535 – 542.
- Krajewska B. (2009) I. Functional, catalytic and kinetic properties of ureases: a review. *J Mol Catal B-Enzym* 59 (1–3), p. 9 – 21.
- Krajewska, B., Zaborska, W. (1999), Effect of phosphate buffer on jack bean urease activity in the pH range of 5.80-8.07, *J Mol Catal B-Enzym* 6 (1–2), p. 75 – 81.
- Krajewska, B., Zaborska, W. (2007) Urease-induced inhibition of 1, 4-naphthoquinone, dual mode of interaction: arylation versus oxidation of enzyme thiols. *Bioorgan Med Chem* 15 (12), p. 4144 – 4151.
- Li, G., Zhang, H., Sader, F., Vadhavkar, N., Njus, D. (2007) Oxidation of 4-methylcatechol: implications for the oxidation of catecholamines, *Biochemistry* 46(23), p. 6978 – 6983.
- Matsubara, S., Shibata, H., Ishikawa, F., Yokokura, T., Takahashi, M., Sugimura, T. (2003) Suppression of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils. *Biochem Bioph Res Co* 310(3), p.715 – 719.
- Mazzei, L., Cianci, M., Benini, S., Bertini, L., Musiani, F., Ciuri S. (2016) Kinetic and structural studies reveal a unique mode of sulfide binding to the nickel center in urease. *J Inorg Biochem* 154, p. 42 – 49.
- Mazzei, L., Musiani, F., Ciurli, S. (2017) Urease Inhibition in the Presence of N-(n-Butyl)thiophosphoric Triamide, a Suicide Substrate: Structure and Kinetics. *Biochem* 56, 40, 5391–5404.

- Pacifico, L., Osborn, J.F., Anania, C., Vaira, D., Olivero, E., Chiesa, C. (2012) Review Article: Bismuth-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharm Ther* 35 (9) p. 1010 – 1026.
- Pastene, E., Parada, V., Avello, M., Ruiz, A., Garcia, A. (2014) Catechin-based procyanidins from *Peumus boldus* Mol. aqueous extract inhibits *Helicobacter pylori* urease and adhesion to adenocarcinoma stomach cells. *Phytother Res* 28 (11), p. 1637 – 1645.
- Sökmen, B.B, Aydın, S., Şahin, Y., Akyurt, İ. (2016) Üreaz ve Elastaz Aktivitelerine Giresun'dan Toplanan *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C. Agardh Deniz Yosununun İnhibisyon Etkisinin İncelenmesi, *Karadeniz Fen Bil. Derg Cilt* 6, s.124-131.
- Sökmen, B.B., Şen, D., Kurt, A., Beşiktaş, H., Pusit, H. (2019) Investigation of anti-urease and anti-elastase enzyme activities of eperezolide-like compounds synthesized for the first time. *The Black Sea J. of Sci*, Giresun, vol. 9, pp.16-21.
- Svane, S., Sigurdarson, J.J., Finkenwirth, F., Eitinger, T., Karring, H. (2020) Inhibition of urease activity by different compounds provides insight into the modulation and association of bacterial nickel import and ureolysis. *Scientific report* 10:8503.
- Taha, M., Ullah, H., Muqarrabun, L. M. R. A., Khan, M.N., Rahim, F., Ahmat, N. Muhammad, T.J., Ali, M., Khan, K.M. (2018), Bisindolylmethane thiosemicarbazides as potential inhibitors of urease: Synthesis and molecular modeling studies, *Bio & Med Chem* 26(s 1), s. 152-160.
- Taha, M., Rahim, F., Khan, A. A., Anouar, E. H., Ahmed, N., Şah, S.A.A., Ibrahim, M., Zakari, Z. A. (2020), Synthesis of diindolylmethane (DIM) bearing thiadiazole derivatives as a potent urease inhibitör. *Natur Res* 10, 7969.
- Vassiliou, S., Kosikowska, P., Grabowiecka, A., Yiotakis, A., Kafarski, P., Berlicki, L. (2010), Computer-assisted optimization of phosphinic inhibitors of bacterial ureases. *J Med Chem*, 53 (15), p. 5597 – 5606.
- Zhang, L., Mulrooney, S.B., Leung, A.F., Zeng, Y., Ko, B.B., Hausinger, R.P. (2006), Inhibition of urease by bismuth (III): implications for the mechanism of action of bismuth drugs. *Bio* 19 (5) s. 503 – 511.

Bölüm 4

METAL NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BAZI UYGULAMALARI

Ali YEŞİLDAĞ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Ali YEŞİLDAĞ, Kafkas Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, Kars, Türkiye, aliyesildag@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-7217-0899

1. GİRİŞ

Son zamanlarda metal nanopartiküller tıp, farmakoloji, mühendislik ve medikal gibi birçok bölümde önemli bir konuma sahip olduğu anlaşılmıştır. Bilindiği gibi metal nanopartiküller 1-100 nm boyutlarındadır. Gıda, kozmetik, sensör, elektronik, tekstil, ilaç uygulamaları ve uzay bilimleri gibi çok farklı alanlarda metal nanopartiküller kullanılmaktadır. Altın, platin, palladyum ve gümüş metal nanopartiküllerin en çok kullanılan örnekleridir. Bu metal nanopartiküllerden altın nanopartiküller en çok kanser, ilaç ve sensör uygulamalarında çalışılmışlardır. Gümüş nanopartiküller tıp, medikal, kanser ve ilaç uygulamalarında geniş olarak kullanılmaktadır. Palladyum nanopartiküller kaplama, kimyasal sensör ve kataliz gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Platin nanopartiküller ise genellikle ilaç ve kozmetik gibi uygulamalarda kullanıldığı bilinmektedir.

2. METAL NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ

Metal nanopartiküller iki yöntem kullanılarak sentezlenmektedirler. Bunlar, Aşağıdan yukarıya (Bottom-Up) ve yukarıdan aşağıya (Top-Down) yöntemleri olarak bilinmektedir. Metal nanopartiküller kimyasal, fiziksel veya biyolojik olarak sentezlenebildiği gibi sulu ve susuz ortamlardada sentezlenebilmektedirler. Görüldüğü gibi metal nanopartiküller birçok yöntemle sentezlenebilmektedirler. Bu yöntemlerden en çok kullanılan yöntem kimyasal yöntemdir. Kimyasal yöntemler, elde edilen metal nanopartiküllerde yüksek kontrol, toksik olmaması, metal nanopartiküllerin fonksiyonlaştırılabilmesi, metal nanopartiküllerin boyutu, nanopartikül şekillerinin kontrol edilebilmesi ve düşük sıcaklıklarda reaksiyonun gerçekleşebilmesi gibi birçok avantajlara sahip oldukları bilinmektedir. Kimyasal yöntem ile nanopartiküller ifade edildiği gibi hem sulu ortamda hem de susuz (organik) ortamında sentezlenebilmektedirler.

Altın Nanopartiküllerin Sentezi: Altın nanopartiküller genel olarak elektriksel, optiksel, manyetiksel, termal ve katalitik nitelikleri nedeniyle, elektrik, optik, manyetik malzeme ve anti-kanser uygulamalarında ilgi odağı haline gelmişler. Son yıllarda metal nanopartiküllerin nano ölçekteki küçük boyutları, düşük toksisite, hücresel alımları, biyofonksiyonel aktif gruplarla fonksiyonlandırılabilmeleri ve kolay hazırlanabilmeleri gibi avantajları nedeniyle çeşitli uygulama alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Altın nanopartiküllerin mümkün olduğu kadar; biyoyumluluk, toksik olmayan parçalanma ürünleri, kolay ve maliyet etkili (düşük maliyetli) hazırlanabilme, istenen boyutta hazırlanabilmeleri, kontrollü ve tümöre spesifik ilaç özelliklerinin bir çoğuna sahip olması dikkate alındığında, altın nanopartiküller (Kumar vd, 2013a; Parween vd, 2013; Ajnai vd, 2014) gibi çeşitli nanopartikül sistemleri özellikle antikanser ilaçları için bir platform olarak kullanılabilir. Altın nanopartiküller toksik olmamaları, biyoyumlu

olmaları ve kolayca sentezlenebilmeleri nedeniyle kemoterapi ilaç sistemleri için özellikle ilgi çekicidir. Altın nanopartiküller, bilim alanında yeni bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Faraday'ın çalışmalarıyla başlayan bu alan Faraday vd. (1857), Zsigmondy tarafından zayıf alkali çözelti içerisinde formaldehitin, altın tuzunu indirgeyerek altın kolloidal çözeltilerinin hazırlandığı çalışma ile devam etmiştir Zsigmondy vd, (1926). Altın nanopartiküller çok farklı yöntemler ile sentezlenebilmektedirler. Bu yöntemlerden ifade edildiği gibi en çok kullanılan yöntemler kimyasal yöntemlerdir.

Turkevich metodu: Bu metotta HAuCl_4 tuzunun çözeltisi hazırlanarak ortam sıcaklığı kaynama noktasına kadar yükseltilmektedir Turkevich vd. (1951). Sonra bu çözeltiye trisodyum sitrat indirgeyicisi ilave edilerek Au^{3+} iyonları altın atomlarına indirgenmektedirler. Oluşan bu atomların bir araya gelmesiyle önce çekirdekler oluşmakta ve termodinamik koşullar sağlandığında çekirdekler önce kafes yapısına daha sonra da altın nanopartiküllere dönüşmektedirler. Oluşan altın nanopartiküllerin çevresi de ortamdaki aşırı sitrat iyonları ile sarılmaktadır. Böylece zeta potansiyelinin artmasıyla sitrat iyonları stabilizatör görevi üstlenmektedir. Son yıllarda Turkevich metodu geliştirilerek, sitrat iyonlarının yerine indirgeyici olarak sodyum borhidrat, potasyum borhidrat, glikoz, fruktoz ve mono sodyum glutamat molekülleri kullanılarak da daha düşük sıcaklıkta ve yüksek reaksiyon hızıyla daha küçük nanopartiküller elde edilmektedir.

Martin metodu: Bu metot yardımıyla küçük boyutta altın nanopartiküller elde edilmektedir Martin vd. (2010). Bunun için HAuCl_4 suda çözüldükten sonra sodyum borhidrat oda sıcaklığında damla damla çözeltiye ilave edilerek kırmızı renkli kolloidal altın nanopartikül çözeltisi elde edilmektedir. Martin metodunda stabilizatör kullanılmadığından dolayı, bu metotla sentezlenen nanopartiküller çok kısa bir süre sonra çökme eğilimi göstermektedirler.

Yeşil sentez: Günümüzde nanoteknolojinin ilerlemesiyle birlikte yeşil sentez yöntemi geliştirilmiştir. Yeşil sentez yöntemi, altın nanopartiküllerin sentezi için mantar, algler, bakteri ve bitki özlerinden faydalanmaktadır Bhati vd. (2013). Bu yöntemle *Trigonella foenum-graecum* Ashwaty vd (2012), *Citrus sinensis* peel Kaviya vd. (2011), *Cinnamomum zeylanicum* (Smitha vd, 2009), *Tamarind leaf* (Ankamwar vd, 2005) ve *Rosa rugosa* (Dubey vd, 2010) gibi birçok farklı bitki ekstraktı kullanılarak altın nanopartiküllerin sentezi yapılmıştır.

Brust metodu: Yöntemde öncelikle tetraoktilamonyumbromür toluen içerisinde çözülür. Başka bir balonda HAuCl_4 suda çözülerek tetraoktilamonyumbromür çözeltisi içerisine ilave edilir. Portakal rengini alan çözelti dekante edildikten sonra, organik faz başka bir balona alınır ve organik

tiyol molekülleri ilave edilerek çözelti manyetik karıştırıcı da belli bir süre karıştırılır. Daha sonra NaBH_4 ilave edilerek altın nanopartiküllerin oluşumu sağlanır Brust vd. (1994).

Perrault metodu: Bu metot altın nanopartiküllerin küçük boyutlarda homojen olarak dağılımına olanak sağlamıştır. Hidrokinon indirgeyicisinin kullanıldığı bu metot yardımıyla altın nanopartiküller 2 ile 200 nm arasında sentezlenmektedir Mechler vd, (2010).

Poliol metodu: Bu metotta, çözücü ve indirgeyici olarak etilen glikol, kararlılığı sağlamak için polivinil pirolidin (PVP) ve ortamı bazik yapmak için NaHCO_3 kullanılmaktadır. Üçünü de içeren çözelti iki saat boyunca karıştırılır ve daha sonra HAuCl_4 çözeltisine ilave edilir. Böylece kırmızı renkli altın nanopartiküller elde edilir Nguyen vd. (2013).

Altın nanopartiküllerin kimyasal sentezi esnasında partikül boyutu ve şeklini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- İndirgenin türü ve konsantrasyonu: İndirgen güçlü olduğu zaman çekirdeklerin oluşumu hızlı olduğu için küçük nanopartiküller oluşmaktadır. Örneğin Turkevich metodunda sodyum sitrat yerine indirgeyici reaktif olarak sodyum borhidrat kullanıldığı zaman reaksiyon hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Böylelikle küçük nanopartiküller elde edilmektedir.
- Stabilizatörün türü ve konsantrasyonu: Güçlü stabilizatörler kullanıldığı zaman nanopartiküllerin boyutunun artması engellenmekte ve partiküllerin küçük boyutta kalması sağlanmaktadır.
- Sıcaklık: Sıcaklık arttığı zaman reaksiyon hızı artmakta ve daha küçük nanopartiküller elde edilmektedir.
- Reaksiyon süresi: Reaksiyon süresi uzatıldığı zaman daha çok çekirdek oluşmakta ve böylece küçük nanopartiküller elde edilmektedir.

Altın nanopartiküllerini kararlı halde tutabilmek için birçok farklı stabilizatör kullanılmaktadır. Bunlardan en çok tercih edilenleri, altın nanopartiküllere negatif yük sağlayan sitrat gruplar ve pozitif yük sağlayan amin gruplardır.

Nanoteknoloji tabanlı tedaviler yüksek özgünlük ve en az yan etki gibi özellikleri barındırmasından dolayı ön plana çıkmaktadır. Nanopartiküllerin ilaç verme sistemlerinde kullanılması ve doğrudan farmasötik aktif ajanlar olarak hareket ettiği uygulamalar da bulunmaktadır. Metalik nanopartiküller mitokondriyi spesifik hedeflemeleri nedeniyle anti-kanser ajan olarak umut vaat etmektedirler.

Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi: Gümüş nanopartiküllerin sentezinde kimyasal sentez yöntemlerin yanı sıra biyolojik sentez yöntemleri

son zamanlarda çok kullanılmaktadır. Bu biyolojik sentezlerden, ıhlamur bitkisinden gümüş nanopartiküllerin sentezi kolay bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Bu sentez için, Öncelikle kurutulmuş ıhlamur yaprakları ezilerek toz haline getirilir. Daha sonra bundan 5 gr alınarak yaklaşık 30 ml saf suda çözülür ve 10 dk kaynatılır ve karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. Son olarak filtre kağıdı ile süzülür ve sentezde kullanılmak üzere soğuk ortamda bekletilir. Hazırlanan yaprak özütünden 5 ml alınarak üzerine 1 mM'lık 50 ml AgNO_3 çözeltisi ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında yaklaşık 1 saat karıştırılır. 10 dk santrifüj edilir ve çöken kısım etüvde kurutularak gümüş nanopartiküllerin sentezi kolay bir şekilde gerçekleştirilir Kumar vd. (2013b).

Palladyum Nanopartiküllerin Sentezi: Palladyum nanopartiküllerin nanoboyutta sentezi için literatürde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu söz konusu sentez yöntemlerden en basit olanı özetle, 30 ml ve 1.0 mM'lık soğuk H_2PdCl_4 çözeltisi üzerine soğuk 28.8 ml ve 0.5 M'lık askorbik asit çözeltisi damla damla ilave edilerek, siyah renkli Pd nanopartiküllerin sentezi gerçekleştirilebilir Srisombat vd. (2017).

Platin Nanopartiküllerin Sentezi: Platin nanopartiküllerin sentezi için diğer metal nanopartiküllerin sentezinde olduğu gibi birçok sentez yöntemi kullanılmaktadır. Platin nanopartiküllerin sentezinde platin tuzu olan H_2PtCl_6 kullanılarak platin nanopartiküllerin sentezi gerçekleştirilebilmektedir. Özetle 0,0443 M H_2PtCl_6 nin 1,16 ml'lik sulu etilen glikol çözeltisi ilk önce 4 saat boyunca ultrasonik banyoda karıştırılır. Sonraki aşamada sıcaklık 120 °C'ye çıkarılır ve 24 saat boyunca sürekli karıştırılır. Daha sonra çözelti süzgeç kağıdı ile süzildükten sonra 2-3 defa deiyonize su ile yakanır. Son olarak elde edilen çözelti kullanıma hazır halde oda sıcaklığında ve karanlıkta muhafaza edilir Yongjie vd. (2010), Lin vd. (2006).

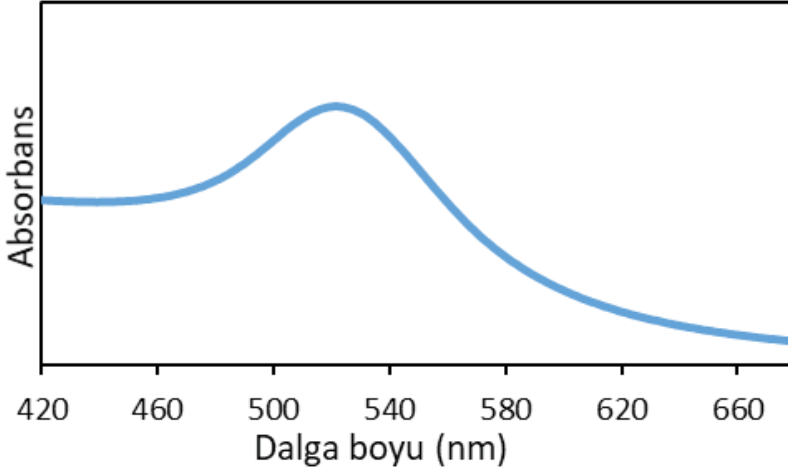
3. METAL NANOPARTİKÜLLERİN KARAKTERİZASYON YÖNTEMLERİ

Sentezlenen metal nanopartiküllerin uygulamalarda kullanılabilmesi için kristal yapıları, boyutları ve nanopartikül şekilleri gibi özelliklerinin karakterizasyonları gereklidir. Metal nanopartiküllerin karakterizasyonları için infrared spektroskopisi, ultraviyole-görünür bölge spektroskopisi, geçirimli elektron mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu, zeta potansiyeli, termal gravimetrik analiz ve X-ışınları kırınım yöntemi gibi birçok karakterizasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Infrared Spektroskopisi (IR): IR spektroskopinin temeli infrared ışınlarının moleküllerin titreşim ve dönme hareketleri esnasındaki absorpsiyonuna dayanması olayıdır. IR spektroskopisinde katı, sıvı, gaz ve çözelti halindeki numunelerin spektrumları incelenebilmektedir. IR spektros-

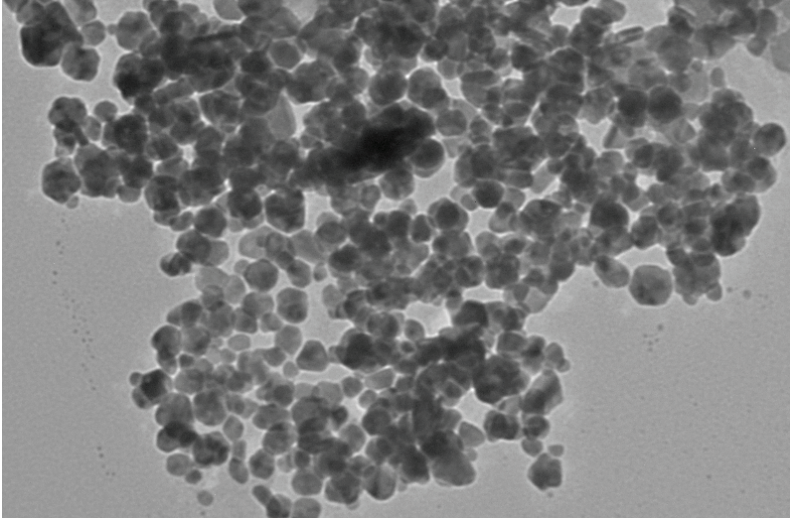
kopisi fonksiyonel grupların karakteristik olarak analiz edilmesine olanak sağladığı için metal nanopartiküllerin karakterizasyonunda kullanılabilir. maktadır.

Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi (Uv-Vis): Ultraviyole-görünür bölge spektroskopisinde, ultraviyole ve görünür bölgede meydana gelen absorpsiyon, genel olarak bağ elektronlarının uyarılması esasına dayanmaktadır. Absorpsiyon piklerinin dalga boyları, incelenen türlerdeki bağların tipleriyle ilişkilendirilmektedir. Metal nanopartiküllerin Uv-vis spektroskopisi ile karakterizasyonunda karakteristik absorpsiyon spektrumlarına dayanarak yapılmaktadır. Altın nanopartiküllerin oluşumunu gösteren absorpsiyon spektrumları genellikle 500-550 nm arasındadır. Örnek olarak sitrat-kaplı altın nanopartiküllerin 520 nm’de absorpsiyon verdiği gözlenmiştir (Şekil 1)



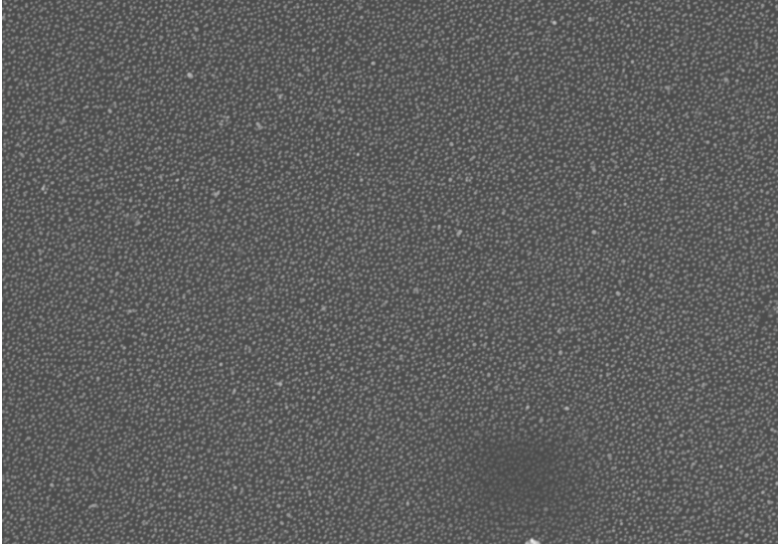
Şekil 1. Sitrat-kaplı altın nanopartiküllerin UV spektrumu

Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM): Geçirimli elektron mikroskobu, görüntüleme ve kırınım tekniklerini birlikte kullanarak örneklerin mikro ve nano yapısal boyut incelenmesini ve kristal yapılarının tespit edilmesini sağlayabilen ve çok kullanılan bir karakterizasyon mikroskobudur. Sentezlenen metal nanopartiküllerin morfolojik karakterizasyonunda TEM kullanılmaktadır. TEM analizleri metal nanopartiküllerin şekil ve boyutları hakkında morfolojik olarak yol göstericidir. Şekil 2’de gümüş nanopartiküllerin TEM görüntüsü görülmektedir.

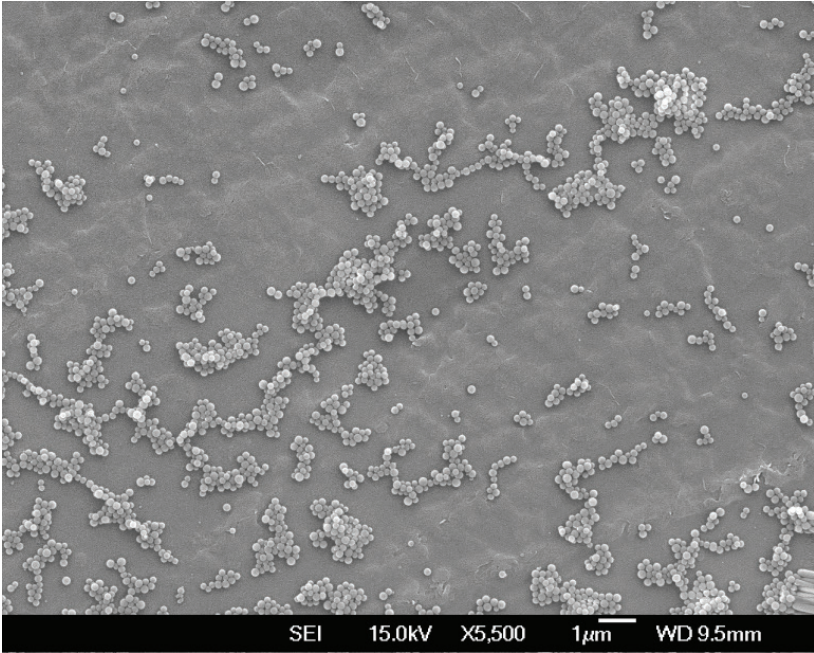


Şekil 2. *Gümüş nanopartiküllerin TEM görüntüsü*

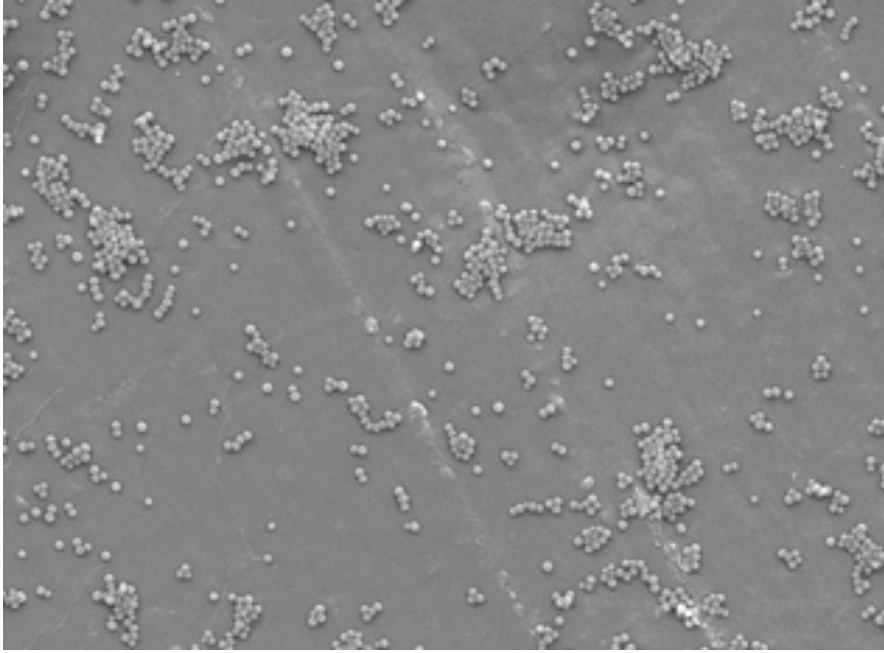
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM): Taramalı elektron mikroskobunun diğer mikroskoplara kıyasla daha iyi analiz ve uygulamaları nedeniyle çok daha iyi olduğu bilinmektedir. Goodhew vd. (2001), Egerton, (2005). Taramalı elektron mikroskobunda görüntü yüksek volt ile hızlandırılan elektronların örnek üzerine odaklanmasından sonra elektronların örnek yüzeyinde taratılması esnasında elektron ve örneğin atomları arasında gerçekleşen olayların algılayıcılarda toplanması ve sinyal güçlendiricilerinden geçirilmesiyle ve okunabilir sinyallere çevrilip bilgisayara verilmesiyle elde edilebilmektedir Goodhew vd. (2001), Egerton, (2005). Metal nanopartiküllerin morfolojik görüntüleri için SEM spektroskopisi kullanılmaktadır. Sitrata kaplı altın nanopartiküllerin pozitif yüklü film üzerindeki SEM görüntüsü şekil 3’de görülmektedir. Platin nanopartiküllerin Si elektrot yüzeyindeki SEM görüntüsü şekil 4’de görülmektedir. Palladyum nanopartiküllerin Si elektrot yüzeyindeki SEM görüntüsü de şekil 5’de görülmektedir.



şekil. 3 *Sitrat-kaplı altın nanopartiküllerin pozitif yüklü film üzerindeki SEM görüntüsü*



şekil. 4 *Platin nanopartiküllerin Si elektrot üzerindeki SEM görüntüsü*



Şekil. 5 *Palladyum nanopartiküllerin Si elektrot üzerindeki SEM görüntüsü*

Termal Gravimetrik Analiz (TGA): TGA analiz yöntemi metal nanopartiküllerin karakterizasyonunda ısıtma işlemlerine olan dirençleri tespit etmek için kullanılan bir yöntem olarak bilinmektedir. Metal nanopartiküllerin karakteristik olarak farklı sıcaklıklara dayanıklı oldukları yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.

Zeta Potansiyeli: Maddelerin katı, sıvı ve gaz hali homojen bir şekilde karıştırılarak kolloid çözeltileri oluşturulabilir. Kolloidlerin içerisinde bulunan partiküller birleşerek toplanırlar. Oluşan yapılar çökerler veya köpük halinde çözeltide sabitlenirler. Bu yapılar büyürler ve pıhtılaşırlar. Aynı şekilde bu yöntem kullanılarak metal nanopartiküllerin hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır.

X-ışınları Kırınım Yöntemi (XRD): X-ışınları kırınımı kompleks yapıdaki molekül yapılarını içeren örneklerin kristal yapıları, kimyasal ve fiziksel bileşimleri ve özellikleri hakkında bilgi elde edilebilen spektroskopik bir yöntemdir. X-ışınları kırınım yöntemi, analiz edilecek numune yapısına göre Kristal yapılarındaki atom düzlemleri arasındaki mesafenin, kristal boyutlarının ve kusurlarının belirlenebilmesi gibi uygulamalara sahiptir. Bu yöntemi kullanarak metal nanopartiküllerin kristal yapılarının aydınlatılması yapılabilmektedir.

4. SONUÇ

Metal nanopartiküller son teknolojik gelişmelerle birlikte her alanda kullanılabilecek güce sahip olmalarından dolayı onlara olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Bunun sonucu olarak metal nanopartiküllerin farklı sentez yöntemleri ve karakterizasyonu üzerindeki çalışmalar sürekli olarak yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Metal nanopartiküllerin özelliklerinin tespitinde infrared spektroskopisi, ultraviyole-görünür bölge spektroskopisi, geçirimli elektron mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu, zeta potansiyeli, termal gravimetrik analiz ve X-ışınları kırınım yöntemi gibi birçok spektroskopik yöntem kullanılmaktadır. Sonuç olarak metal nanopartiküllerin elde edilmesinde kimyasal yöntemlerin yanı sıra biyolojik ve çevre dostu yeni yöntemlerin kullanılmasının artması gelecek için umut vericidir.

KAYNAKLAR

- Ajnai, G., Chiu, A., Kan, T., Cheng, C.C., Tsai, T.H., Chang, J., 2014. Trends of Gold Nanoparticle-based Drug Delivery System in Cancer Therapy. *J Exp Clin Med*;6(6): 172-178.
- Ankamwar, B., Chaudhary, M., Sastry, M., 2005. Synthesis and Reactivity in Inorganic. *Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 35: 19-26.
- Aswathy Aromal, S., Philip, D., 2012. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. *Chemical Engineering Journal*, 97, 1-5.
- Bhati-Kushwaha, H., Malik, C.P. 2013. fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation *Turkish Journal of Biology*, 37: 645-654.
- Brust, M. Walker, M. Bethell, Schiffrin, D.D. Whyman, R. 1994. Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in a Two-phase Liquid-Liquid System. *j. chem. soc., chem. commun.*, 7, 801-802.
- Dubey, S.P., Lahtinen, M.; Sillanpää, M. 2010. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, *Nano Letters*, 364, 34-41.
- Egerton R.F. 2005, Physical Principles of Electron Microscopy: An Introduction to TEM, SEM, and AEM, Springer Science+Business Media, United States of America.
- Faraday, M. 1857. The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 147(0), 145–181.
- Goodhew P.J., Humphreys J., Beanland R. 2001, *Electron Microscopy and Analysis*, Taylor & Francis, London.
- Kaviya, S., Santhanalakshmi, J.; Viswanathan, B.; Muthumary, J.; Srinivasan, K. 2011. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. *nanolatter* 79: 594-598.
- Kumar, A. Zhang, X. Liang, X. 2013. Gold nanoparticles: Emerging paradigm for targeted drug delivery system. *Biotechnology Advances*, 31: 593–606.
- Kumar, A., Chisti, Y., Banerjee, U. 2013. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts: *Biotechnology Advances* (31) 346–356.
- Lin, C.H. Maksudur R. Khan Shawn D. Lin. 2006, *Journal of Colloid and Interface Science*. 299, 678–685.
- Martin, J.G. Nakamura, K. 2010. Review of Particle Physics. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 37(7A), 075021.
- Mechler, S. Angel A.J. Torrieroa, Ayman Nafadya, Chong-Yong Leea, Alan M. Bonda, Anthony P. O'Mullane, Suresh K. Bhargava. 2010, The formation of gold nanoparticles using hydroquinone as a reducing agent through a localized pH change upon addition of NaOH to a solution of HAuCl₄.

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 370, 35-41.

Nguyen Viet Long Michitaka Ohtaki, Masayoshi Yuasa, Satoshi Yoshida, Taiga Kuragaki, Cao Minh Thi, Masayuki Nogami. 2013. Synthesis and Self-Assembly of Gold Nanoparticles by Chemically Modified Polyol Methods under Experimental Control. *Journal of Nanomaterials*. 1-8.

Parween, S., Ali, A., Chauhan, V.S., 2013. Non-natural Amino Acids Containing Peptide-Capped Gold Nanoparticles for Drug Delivery Application, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, , 5 (14): 6484–6493.

Smitha, S.L.; Philip, D.; Gopchandran, K.G. 2009 *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74: 735-739.

Srisombat, L. J. Nonkumwong, K. Suwannarat, B. Kuntalue, S. Ananta, 2017, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, 512, 17.

Turkevich, J., Stevenson, P.C., Hillier, J., 1951. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold, *Discussions of the Faraday Society*, 11: 55-75.

Yongjie, Li, Wei Gao , Lijie Ci , Chunming Wang , Pulickel M. Ajayan. 2010, *Carbon*, 48, 1124-1130.

Zsigmondy, R. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014, 1926, 1.