FEN BİLİMLERİ & MATEMATİKTE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

Aralık 2022

Editörler

Prof. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Doç. Dr. Mustafa SEVİNDİK

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Editörler / Edıtors • Prof. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Doç. Dr. Mustafa SEVİNDİK

Birinci Basım / First Edition • © ARALIK 2022

ISBN • 978-625-430-556-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The r ight 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 Bilimleri & Matematikte Araştırma ve Değerlendirmeler

Aralık 2022

Editörler

Prof. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ
Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Doç. Dr. Mustafa SEVİNDİK

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

V1095 HER: TESS GÖRÜŞ ALANINDAKİ OLASI ÜÇÜNCÜ BİLEŞENLİ DEĞEN ÇİFT YILDIZ

Burcu ÖZKARDEŞ, Seda KAPTAN 1

BÖLÜM 2

MGB2 SÜPERİLETKENLERİNİN ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Burcu SAVAŞKAN, Sait Barış GÜNER 21

BÖLÜM 3

OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI VE OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ OKSİDATİF STRES MEKANİZMALARI

Ceylan FİDAN BABAT, Can YILMAZ..... 37

BÖLÜM 4

GRAFEN'İN ÖZELLİKLERİ, ÜRETİMİ VE KULLANIM ALANLARI

Elanur SEVEN..... 57

BÖLÜM 5

TEK ADIMLI K DERECELİ SABİT NOKTA İTERASYON METODUNUN YAKINSAKLIK SONUÇLARI

Kadri DOĞAN..... 89

BÖLÜM 6

ANTİMİKROBİYAL AJANLAR OLARAK ANTİSENS OLİGONÜKLEOTİTLER

Melike KARAMAN 103

BÖLÜM 7

HAYVANSAL HÜCRE KÜLTÜRÜNÜN TARİHÇESİ HÜCRE KÜLTÜRÜ KAVRAMI

Pınar ÖZTOPCU VATAN.....119

BÖLÜM 8

HALOFİLLERİN ÖZELLİKLERİ VE ENDÜSTRİYEL BİYOTEKNOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

Havva Esra TÜTÜNCÜ..... 137

BÖLÜM 9

KANSER ÇALIŞMALARINDA MODEL OLARAK KULLANILAN HÜCRE HATLARI

Ceylan FİDAN BABAT 151

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE BULUNAN EKONOMİK AÇIDAN ÖNEMLİ TARIM ÜRÜNLERİNDE ZARARLI BAZ MEYVE SİNEĞİ (DİPTERA: TEPHRİTİDAE) TÜRLERİ

Mehmet YARAN, Vedat GÖRMEZ, Mürşit Ömür KOYUNCU..... 171

BÖLÜM 11

TÜRKİYE'DE YAYILIŞ GÖSTEREN *CLADONIA CHLOROPHEA* GRUBU ÜYELERİNİN DESKRİPSİYONLARI, HABİTAT ÖZELLİKLERİ VE TAYİN ANAHTARI

Mustafa KOCAKAYA, Zekiye KOCAKAYA 183

BÖLÜM 12

SİVAS İLİNDE DOĞAL YETİŞEN VE BESİN OLARAK KULLANILAN APIACEAE TÜRLERİ

Hüseyin Aşkın AKPULAT 197

BÖLÜM 13

(RE)BCO MALZEMELERİNİ FARKLI ERİTME YÖNTEMLERİNİN SÜPERİLETKENLİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sait Barış GÜNER, Burcu SAVAŞKAN *207*

BÖLÜM 14

KAPİLER ELEKTROFOREZ VE KAPİLER ELEKTROAYIRMA YÖNTEMLERİ

Can YILMAZ, Şevki ARSLAN, Metin KONUŞ *221*

BÖLÜM 15

GLUTATYON S-TRANSFERAZLAR VE ENZİM İNHİBİSYONU

Doğan ÇETİN, Metin KONUŞ, Menderes SUİÇMEZ *241*

BÖLÜM 16

SİVAS İLİNDE YETİŞEN APIACEAE FAMİLYASININ GÜNCEL DURUMU

Hüseyin Aşkın AKPULAT *257*

BÖLÜM 17

DİSKRİMİNANT ANALİZİ: POWER LİNDLEY DAĞILIMI

Hayrinisa DEMİRCİ BİÇER, Cenker BİÇER, İrem KAYTEZ..... *297*

BÖLÜM 18

METAL/YARIİLETKEN KONTAKLAR

Hülya DOĞAN..... *313*

BÖLÜM 19

ARALIK DEĞİŞİMİNİN OPERATÖR GENELLEŞTİRME VE YAKLAŞIM ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Nazmiye GÖNÜL BİLGİN ***333***

Esat BARS ***333***

BÖLÜM 20

ANTALYA İLİNDE DOĞAL VE YENİLEBİLİR BAZI MAKROMANTAR TÜRLERİNİN ELEMENT DÜZEYLERİ

Emre Cem ERASLAN, Hasan AKGÜL, Mustafa SEVİNDİK ***355***

BÖLÜM 1

V1095 HER: TESS GÖRÜŞ ALANINDAKİ OLASI ÜÇÜNCÜ BİLEŞENLİ DEĞEN ÇİFT YILDIZ

Burcu ÖZKARDEŞ[1], Seda KAPTAN[2]

1 Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Fakültesi, Uzay Bilimleri ve Teknolojileri Bölümü, 17100, Çanakkale, Türkiye; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Astrofizik Araştırma Merkezi ve Ulupınar Gözlemevi, 17100, Çanakkale, Türkiye. e-posta: burcu@comu.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-6764-9299

2 İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Astronomi ve Uzay Bilimleri ABD. Doktora Prog., 34116, İstanbul, Türkiye
e-posta: sedakaptan@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0873-0983

1.GİRİŞ

Geç tayf türünden değen çift yıldızlar, yani W UMa türü çift sistemler, astrofizikte anlaşılamayan bazı fiziksel olaylara (yakınlık etkisi, madde aktarımı/kaybı, kromosferik aktivite, evrim durumu gibi) ışık tutması bakımından doğal bir laboratuvardır.

W UMa türü bir sistemin (aynı zamanda, bu türe ismini veren W UMa yıldızının) ışık eğrisinin maksimumları eğrisel olup minimum derinlikleri, yaklaşık olarak birbirine eşittir. Minimum derinliklerin oranını ise, bileşen yıldızların yüzey parlaklıkları oranı belirler. Bu sistemlerde, tutulmalar süresince, gözlenen renk değişimi çok azdır. Bu, W UMa türü sistemlerin bileşenlerinin yüzey sıcaklıklarının hemen hemen eşit olduğu bilgisine işaret eder. W UMa türü örten çift yıldızların yörünge dönemleri, bir günden kısadır (0.2 gün < $P_{\text{yörünge}}$ < 0.8 gün). Bu yapı neticesinde bir (ya da ardışık iki) gözlem gecesinde, ışık eğrileri elde edilebilir olduklarından, fotometrik gözlem programlarında görece tercih edilen örten çift türüdür. Tayf türleri, geç A'dan orta K'ya olmak üzere değişen bir aralığı içermektedir. Geç tayf türünden olmaları ve hızlı dönmeleri, onların bir konvektif atmosferini olduğunu; neticede ise, kromosferik ve koronal özelliklere, yani manyetik aktivite, büyük yıldız lekeleri gibi, sahip olduklarını işaret etmektedir (Bilir ve ark., 2005).

Örten çift yıldızlar, Roche şişimlerini doldurma durumlarını dikkate alan Roche modeline göre üç sınıfa ayrılmaktadır. Buna göre, W UMa türü örten çiftler, değen/aşırı değen çift yıldızlar alt sınıfını temsil etmektedir. Bu modelde, değme/taşma parametresi (f), bileşenlerin i) geometrisini ve ii) iç potansiyel yüzeylerini ne kadar taşırdıklarını belirler. Yeni değme durumu için minimum (0), bileşenler dış kritik zarflarını doldurduklarında maksimum (1) değerindedir. W UMa'ların evrimini anlamada "değme oranı parametresi" önemli bir rol oynar (Rucinski, 1973; Bilir ve ark., 2005).

Örten çift yıldızların ışık eğrilerinin maksimum seviyeleri arasında bir fark gözlenmektedir. Bu durum, "O'Connell etkisi" olarak tanımlanmıştır. W UMa türü değen sistemlerin ışık eğrilerinin çoğunda bu etki görülmektedir. Işık eğrisi analizinde, yaygın olarak, leke modeli (sıcak ve/veya soğuk) uygulamaları ile bu etki elimine edilmektedir.

W UMa türü değişen yıldızlar, ışık eğrisindeki derin minimumla ilintili olarak iki gruba ayrılır (Binnendijk, 1970): Küçük boyutlu (soğuk) bileşenin, büyük boyutlu (sıcak) bileşenin önünden geçişiyle oluşan derin minimum için "A türü"; büyük boyutlu (soğuk) bileşenin, küçük boyutlu (sıcak) bileşeni örtmesiyle oluşan derin minimum için "W türü". Bu iki alt grup sistemler arasındaki farkları ortaya koyan bazı özellikler Çizelge 1.'de verilmektedir.

Çizelge 1: *A ve W türü W UMa sistemlerinin bazı özelliklerinin karşılaştırılması (Duerbeck, 1984; Salman, 2006; Özkardeş ve Erdem, 2010).*

Özellik	**A türü**	**W türü**
Tayf Türü	A-G	F-K
Kütle oranı	0.08-0.54	0.33-0.88
Işıtma	Yüksek	Düşük
Değme oranı	Yüksek	Küçük
Evrimsel durum	İleri safha	Anakol

W UMa türü değen çift sistemlerin dönem analizini içeren literatür çalışmaları incelendiğinde, değişime neden olabilecek birden fazla fiziksel mekanizma görülmektedir ki bu tür sistemlerin *O-C* diyagramları, doğrusal, parabolik, çevrimsel ya da bunların birleşimi şeklinde olabilmektedir. İstatistiksel çalışmalar doğrultusunda, bu tür sistemler için dönem değişiminin ve küle aktarım oranlarının sınır değeri, sırasıyla, 10^{-7} gün/yıl ve 10^{-8} $M_{\odot}$/yıl olarak verilmektedir.

W UMa türü sistemlerin yüksek sayı bolluklarına rağmen (örneğin, Rucinski (2002), Hipparcos keşfi yıldızlar üzerinden sayı bolluğunu 1/500 olarak vermiştir) gözlemsel veriyi tam olarak karşılayan bir kuramsal model bulunmamaktadır. Bu türden sistemlerde karşılaşılan fiziksel olaylar (iki cisim dinamiği, bileşenlerin yakınlık etkileri, bileşenler arası kütle ve enerji aktarımı, ortak zarfın dinamiği, evrim durumları) ise, net olarak anlaşılmış değildir. Dolayısıyla, geç tayf türünden değen sistemlere (yani W UMa'lar) ilişkin fotometrik/tayfsal gözlemlerin yapılması ve bu verilerin duyarlı analizlerinin sonuçları, bu tür sistemlerin doğasının anlaşılmasına önemli katkılar sunacaktır. Bu bağlamda, mevcut çalışmada, W UMa türü olarak tanımlanmış V1095 Her çift yıldızının ışık eğrisi analizi ve dönem değişimi incelemesi yapılarak güncel fiziksel ve yörünge parametrelerinin belirlenmesine odaklanılmıştır. Hedef sisteme ilişkin öz bilgi aşağıda verilmektedir.

1.1. V1095 Her

Sistemin (GSC 03098-00683, ROTSE1 J172803.29+434125.8, NSVS 5341826; 17 28 03.32 +43 41 23.6) parlaklığı, $11^{m}.90$ - $12^{m}.44$ arasında değişmektedir ve sisteminin yörünge periyodu, 0.415381 gündür. İlk kez, ROTSE-1 tarama projesiyle gözlenmiş olan sistemin aynı proje ile W UMa türü örten bir çift sistem olduğu belirlenmiştir (Akerlof ve ark., 2000). Blattler ve Diethelm (2002) ROTSE-1 test alanından seçtikleri bu sistemin gözlemini yapmışlar ve minimum ışık zamanını belirlemişlerdir. ayrıca, V1095 Her, birçok minimum zaman çalışmasında (Diethelm, 2003; Diethelm, 2004; Diethelm, 2006; Diethelm, 2007; Brát ve ark., 2008; Hubscher ve ark., 2010; Hubscher ve Monninger, 2011; Hubscher, 2011; Hubscher ve ark., 2012; Hubscher, 2016) ve değişen yıldızlar üzerine hazırlanan çeşitli kataloglarda (Gettel ve ark., 2006;

Kazarovets, 2006; Hoffman ve ark., 2009; Avvakumova ve ark., 2013) yer almaktadır. Öztürk ve ark. (2016) sistemin SuperWASP veritabanı *V* band ışık eğrisinin ve literatür minimum zamanları ile dönem değişiminin analizini yapmışlardır. Buna göre, sistemi 0.326 kütle oranına sahip W UMa türü bir örten çift olarak tanımlarken döneminde 0.017 s/yıl kadarlık bir değişim hesaplamışlardır. Meng ve ark. (2021), 2013-2019 arasında elde edilen *BVRI* ışık eğrilerini analiz ederek sistemi, % 40 oranında değen A türü W UMa sistemi olarak tanımlamış; dönem analizi sonuca göre ise, çevrimsel yapının nedeni olarak manyetik aktivite ve 3. cisim olasılığını tartışmışlardır.

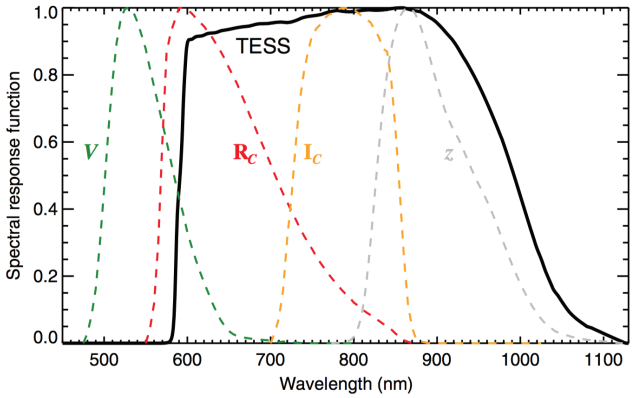
Çizelge 2: *V1095 Her'in ekvatoral koordinatları (α, δ), BV parlaklığı ve GAIA paralaksı.*

Sağ Açıklık (α)	Dik Açıklık (δ)	B (mag.)	V (mag.)	π_{GAIA} (mas)	Referans
17 28 03.3	+43 41 23.9	12.71	11.52	1.7226	SIMBAD[1]

2. GÖZLEMSEL VERİ

2.1. FOTOMETRİK VERİ

V1095 Her sisteminin fotometrik verisi, TESS (Transiting Exoplanet Survey Satellite) uydusu tarafından yapılan gözlemlerden sağlanmıştır. Asıl hedefi, ötegezegenleri geçiş yöntemi ile araştırmak olan bu uydu, Güneş komşuluğundaki yaklaşık 200.000 yıldızın gözlemini yapmaktadır. TESS dedektörü, merkezi dalgaboyu klasik Cousins I bandına (I_c = 786.5 nm) denk gelen 600 - 1000 nm dalgaboyu aralığında genişband gözlemleri yapmaktadır[1]. Dedektörün tayfsal cevap eğrisi, Şekil 1'de verilmektedir.



Şekil 1: *TESS dedektörünün tayfsal cevap fonksiyonu (siyah çizgi): Uzun geçiş filtre transmisyon eğrisi ile dedektör kuantum etkinliği eğrisinin bir ürünü olarak tanımlanır. Grafikte, karşılaştırma amaçlı olarak, Johnson-Cousins V, R_C, and I_C filtre eğrileri ve Sloan Digital Sky Survey z filtre eğrisi de verilmiştir. Her bir fonksiyon eğrisi, maksimum bir (1) değerine göre ölçeklendirilmiştir[4].*

1 https://heasarc.gsfc.nasa.gov/docs/tess/the-tess-space-telescope.html

V1095 Her'in *TESS* ışık eğrisi için kısa poz süresi (120 s) aralıklarında alınmış 26 numaralı sektör verileri kullanılmıştır. Bu veriler, MAST (the Mikulski Archive for Space Telescopes) arşivinden[2] alınmıştır. Burada, "QUALITY = 0"a karşılık gelen "SAP (Simple Aperture Photometry) Flux" değerleri dikkate alınmış olup $m_i = -2.5\log F_i$ formülü ve *TESS* parlaklığı (11.69) (Stassun ve ark., 2019) kullanılarak parlaklık değerlerine çevrilmiştir. Sektör 26 verileri, ~ 17000 gözlem noktası içermektedir. Analiz programında girdi veri sayısına ilişkin üst limit olması nedeniyle, her 17 gözlem noktası için merkezi bir değer belirlenerek veri sayısı 1000'e indirgenmiştir. Tüm aletsel parlaklıklar, bir değerine normalize edilmiştir (bkz. Şekil 5).

2.2. MİNİMUM IŞIK ZAMANLARI

Sistemin dönem analizinde kullanılan yayınlanmış minimum ışık zamanları, O-C Gateway arşivinden[3] alınmıştır. Çalışma kapsamında, *TESS* ışık eğrisine ek olarak SuperWASP (Wide Angle Search for Planets)[4] ışık eğrisi de minimum zaman belirlemek için kullanılmıştır. Okunan zamanlar, Kwee van Woerden (1956) yöntemine göre Minima vers.27[5] programı kullanılarak elde edilmiştir. Sistemin minimum ışık zamanlarına ait bilgiler, Çizelge 3'de verilirken bu çalışmada belirlenen tutulma zamanları (sınırlı sayıda olup 8 er tane) Çizelge 4'de verilmektedir.

Çizelge 3: *V1095 Her'in minimum ışık zamanlarına ilişkin bilgi.*

Kaynak	Gözlem Türü	Zaman Aralığı	Min. Türü	Min. Sayısı
O-C Gateway	CCD/ Fotoelektrik	1999-2016	Min I ; Min II	20 ; 15
Bu Çalışma (SWASP)	CCD	2007-2008	Min I ; Min II	48 ; 45
Bu Çalışma (TESS)	CCD	2020	Min I ; Min II	58 ; 58

Çizelge 4: *V1095 Her'in bu çalışmada belirlenen tutulma zamanları.*

SWASP		TESS	
BJD (+2400000)	Min. Türü	BJD (+2400000)	Min. Türü
54303.4694(2)	I	59010.9558(2)	I
54302.4295(1)	II	59010.7484(2)	II
54335.4522(1)	I	59018.8482(1)	I
54334.4138(2)	II	59018.6405(2)	II
54656.5370(2)	I	59027.9866(2)	I
54657.5752(2)	II	59027.7791(1)	II
54686.4443(1)	I	59035.0408(2)	I
54685.4054(2)	II	59034.8407(2)	II

2 https://mast.stsci.edu/portal/Mashup/Clients/Mast/Portal.html
3 http://var2.astro.cz/ocgate/
4 https://wasp.cerit-sc.cz/form
5 https://www.variablestarssouth.org/software-by-bob-nelson/

3. ANALİZ

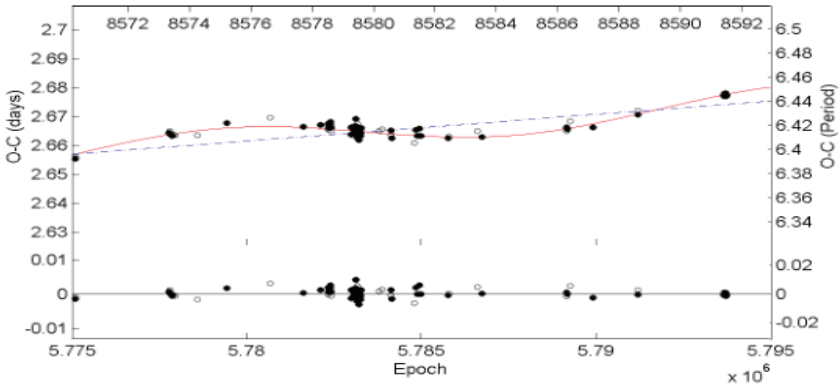
3.1. O-C ANALİZİ

V1095 Her'in dönem değişimi incelemesinde, iyi bilinen *O-C* yöntemi (*O*: Gözlenen, *C*: Hesaplanan minimum zamanı olmak üzere) kullanılmıştır. Bu yöntem, bir örten çift yıldızın, ya da çoklu sistemin, yörünge döneminde bir değişimin olup olmadığını ortaya koyan ve yaygın olarak kullanılan (örneğin, Zengin Çamurdan ve Özkardeş, 2022; Yıldırım, 2023) bir analiz metodudur. Analize başlamadan önce, artıkların çevrim sayısına göre dağılımını gösteren *O-C* diyagramı (Şekil 2 üst panel) oluşturulmuştur. Şekil 2'de görüldüğü gibi *O-C* değerlerinin dağılımı, aşağı parabolik benzeri bir yapıya ek olarak çevrimsel/dönemli bir değişimi desteklemektedir. Çift yıldızın üçlü sistemin ortak kütle merkezi etrafında yörünge hareketi yapmasından kaynaklanan çevrimsel yapı, ışık-zaman etkisi (LITE veya LTTE) olarak tanımlanmıştır. Bu dönemli değişimler, Δt parametresiyle, analitik olarak, ilk kez, Irwin (1959) tarafından verilmiştir. Burada, Δt, olası üçüncü cisimden kaynaklanan zaman gecikmesini ifade etmektedir. Buna göre, Q parametresi parabolik yapıyı karakterize etmek üzere, ışık elemanları

$$Min\ I\ (HJD) = T_0 + E.P + Q.E^2 + \Delta t \quad \textbf{(1)}$$

ile hesaplanır. Yukarıdaki ifadede, T_0 ve *P* çiftin başlangıç minimum zamanı ve yörünge dönemini temsil ederken *E*, çevrim sayısını betimler.

Analizde, birleşik yapıyı (parabol+çevrimsel) en iyi şekilde temsil etmek için tüm *O-C* değerlerine, Denklem 1, en küçük kareler yöntemini kullanan LITE (Zasche ve ark., 2009) koduyla uygulanmıştır. Minimum zamanların ağırlıkları, CCD gözlemi olması nedeniyle, 10 olarak girilmiştir. Şekil 2'de, gözlemsel verilerin kuramsal fit ile uyumu ve bu fitten kalan artıklar gösterilmektedir.



Şekil 2: *V1095 Her'in parabol+sinüssel teorik eğrileriyle(sırasıyla, mavi kesikli ve kırmızı düz çizgi) birlikte O-C dağılımı (üstte) ve artıklar(altta).*

3.2. IŞIK EĞRİSİ ANALİZİ

Işık eğrisinin modellenmesinde, evre - parlaklık veri setinin oluşturulması başlangıç noktasını oluşturur. Yöntemde, gözlemsel veriye, kullanıcı tarafından girilen parametre değerleri ile üretilen teorik bir eğri geçirerek parlaklık değişimi gösteren çift yıldız sisteminin ışık eğrisi parametreleri hesaplanır. Gözlemsel ve teorik ışık eğrilerinin farklarının toplamından kalan artık ise R parametresidir ($R = \sum(O_i - C_i)^2$). Verilerin en iyi uyumu, R'nin değerinin ne kadar küçük olduğuna bağlıdır.

Her sistemin kendine özgü ışık eğrisine sahiptir. Başka bir deyişle ışık eğrisi, sistemin yapısal durumuna göre şekillenir. Yapısal parametreler ise; yörünge eğikliği *(i)*, bileşen yıldızların yarıçapları (r_1, r_2), ışınım güçleri (L_1, L_2), kütleleri (M_2, M_1), kenar kararmaları (x_1, x_2), çekim kararmaları (g_1, g_2), yansıma etkileri (A_1, A_2) dir. Aynı zamanda, üçüncü cisim, manyetik aktivite (lekeler gibi), bileşenler arası kütle aktarımı, yörüngenin basıklığı gibi etkenler de ışık eğrisinin yapısını etkilemektedir.

Bradstreet (2005), W UMa türleri için ışık eğrisi parametrelerini şöyle tanımlamıştır:

Yörünge Eğimi (i), iki düzlem (Dünya'dan bakan gözlemcinin ve sistemin yörüngesinin bulunduğu) arasındaki açıdır. Eğimin 0° ise, bileşen yıldızların kutuplarına bakılmakta olup 90° olması durumunda, bu iki düzlemin kesişmektedir.

Kütle Oranı (q), küçük kütleli bileşenin kütlesinin (M_2), büyük olanınkine (M_1) oranı olarak tanımlanmaktadır:

$$q = \frac{M_2}{M_1} \qquad \textbf{(2)}$$

Eşpotansiyel Yüzey (Ω),belli bir kütle oranına göre senkronize dönen yıldızların yüzey yapısını ifade eder. Bu yüzeyler, kütleçekim potansiyel enerjinin sabit olduğu bölgeyi sınırlamakta olup yıldızlar eşpotansiyel yüzeylerin şeklini alır. Örnek olarak; Güneş'in şekli, Güneş benzeri yavaş dönen tekil yıldızların eşpotansiyel yüzeylerinin küresel olması kaynaklıdır.

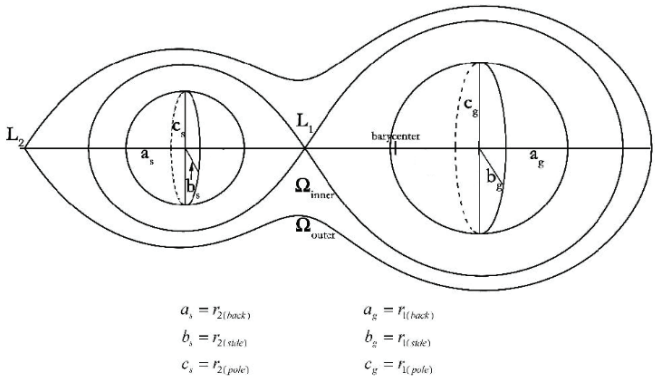
İç eşpotansiyel (Ω_1), yıldızların henüz temas ettiği noktayı ifade eden iç kritik Roche eşpotansiyelinin değeridir.

Dış eşpotansiyel (Ω_2), gazın sistemi terkettiği noktayı, ki bu noktadan sonra kütle çekimi sıfırdır, tanımlayan dış kritik Roche potansiyelinin değeridir.

Kesirsel Yarıçaplar (r_{pole},r_{side},r_{back}), gerçek yarıçapın (R) yarı-büyük eksen uzunluğuna (a) oranı olarak tanımlanmıştır (Denk.3). Yaygın olarak kullanılan kesirsel yarıçaplar Şekil 3'de gösterilmiştir. Roche lobunun büyüklüğünü ifade eden kesirsel yarıçap, r_{pole}, r_{side} ve r_{back} değerlerinin geometrik ortalamasıdır (Denk. 4).

$$r = R/a \qquad \textbf{.....(3)}$$

$$r_{ort} = \sqrt[3]{r_{pole} \cdot r_{side} \cdot r_{back}} \qquad \textbf{.....(4)}$$



Şekil 3: *Bir çift yıldız için temsili Roche geometrisi.*

Işıma Gücü (L_1, L_2), dışarıya aktarılan toplam enerjiyi veren bir ölçü parametresidir. Wilson - Devinney (WD) (Wilson-Devinney, 1971) yöntemi, dalga boyuna bağlı olarak, bileşen yıldızların toplam ışıma L_1 ve L_2 değerlerini, yüzde olarak verir. Toplam parlaklık ise 1'e normalize edilmiş olup $L_1 + L_2 = 1.00$'dır.

Üçüncü Işık (l_3), sistemin bileşen yıldızları dışındaki kaynaklar nedeniyle verilerdeki bozunmaları kapsayan bir parametre olup dalgaboyuna bağlıdır. Bu dış kaynak, sistemin bir parçası olan üçüncü bir yıldız olabileceği gibi gözlemlerde, sisteme yakınlığı nedeniyle, diyaframdan dışlanamayan bir alan yıldızı da olabilir. Üçüncü ışık, L_1 ve L_2 gibi bir parlaklık oranı olmayıp, girdi ve çıktı akısı aynıdır.

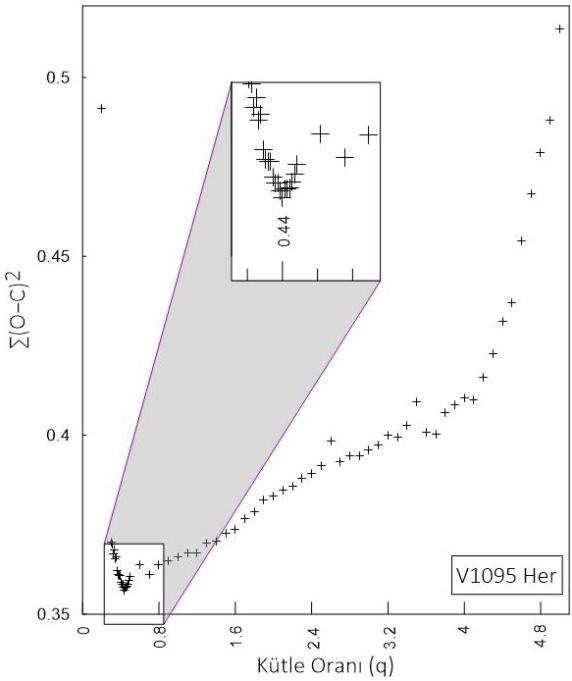
Sıcaklık (T_1, T_2), her bir yıldızın ortalama etkin yüzey sıcaklığını ifade eder. WD yönteminde, T_1 girdi parametresi olarak verilirken T_2 çıktı parametresidir.

Işık eğrisi analizi sonucunda gözlemsel eğriyi en iyi şekilde temsil eden bir kuramsal eğri oluşturulur ki bu eğri, yukarıda tanımlanan parametrelerin bir çözüm kümesidir (Kallrath ve ark., 1998).

Bu çalışmada, *TESS* ışık eğrisi modellemesinde, yaygın olarak kullanılan WD yöntemi uygulanmıştır. Fakat, yöntemin içerdiği bir alt kod olan DC (Differantial Correction) yerine Monte Carlo (MC) algoritması kullanılmıştır. Işık eğrisi çözümünde matematiksel hesapların yapılabilmesi için başlangıç parametreleri gerekmektedir. Başka bir deyişle, bazı parametreler, girdi dosyasında sabit alınmalıdır. Bu parametreler; birinci bileşen sıcaklığı ($T1$), albedo etkisi (A), çekim kararması (g), kenar kararma katsayıları ($X_{1,2}$,$Y_{1,2}$) ve kütle oranı (q)'dır. Buna göre, analiz süresince sabit alınan parametre değerleri şu şekildedir: Baş (birinci) bileşenin sıcaklığı GAIA DR2[6] kataloğunda verilen 6811 K değerinde sabitlenmiştir. Claret ve Bloemen (2011) ve Claret ve ark. (2013)'ün çizelgelerinden kareköklü kenar kararma yasasına göre kenar kararma sabitlerinin değerleri belirlenmiştir. Bileşenlerin bolometrik çekim kararma üsleri 0.32 (konvektif zarf T<7200 K) (Lucy 1967); bolometrik yansımaları 0.5 (konvektif atmosfer) (Rucinski (1969) olarak sabit tutulmuşutr. Ayrıca, bileşen yıldızların eş döndüğü; sistemin yörüngesinin çembersel olduğu; lekesiz model kabul edilmiştir.

Program parametrelerinden olan kütle oranı q, tayfsal yöntemle belirlenmemişse; bu parametrenin girdi değeri için kütle oranı taraması (q-tarama) yapılır. V1095 Her'in tayfsal gözlemlerine dayanan kütle oranını içeren bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle, sistem için q-tarama yapılmıştır (bakınız Şekil 4). Burada, 0.1-5 aralığı için 0.01 arttırımla tarama işlemi yapılmıştır. $\sum(O_i - C_i)^2$'yi en küçük yapan kütle oranı değeri, 0.44 olarak belirlenmiştir.

6 https://www.cosmos.esa.int/web/gaia/dr2



Şekil 4: *V1095 Her için kütle oranı taraması.*

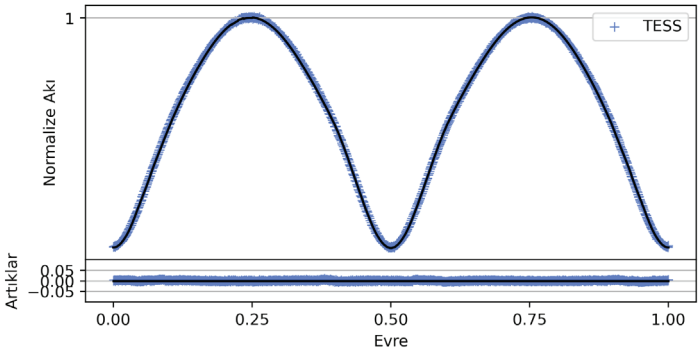
MC algoritmasında, ayarlanabilir/serbest her bir parametrenin alt ve üst limit için girilen değer aralıklarına göre bir çözüm uzayı üretilir ve bu çözüm uzayında, gözlemsel veriye en iyi kuramsal uyum araştırılır. Ne zaman en büyük ve en küçük $\sum(O_i - C_i)^2$ değerlerine sahip elemanlar arasındaki fark en küçük ise o zaman en iyi uyum elde edilmiş olur (Kreiner ve ark., 2003; Zola ve ark., 2010; Erdem ve ark., 2022). V1095 Her'in MC araştırmasında, serbest alınan parametreler (çizelgedeki sırayla; yörünge eğikliği, evre kayması, kütle oranı, ikinci bileşenin sıcaklığı, birinci bileşenin ışıtması, üçüncü ışık katkısı) ve değer aralıkları Çizelge 5'de verilirken çözüm sonuçları Çizelge 6'da verilmektedir. Analize göre, gözlemsel ve kuramsal eğrilerin karşılaştırılması, Şekil 5'de verilirken, MC algoritması ile üretilen, ışık eğrisi çözümüne ilişkin hata uzayı (%68, %90 ve %99 uyum seviyeleri için) kontur grafikleri (Foreman-Mackey, 2016), Şekil 6'da verilmektedir.

Çizelge 5: *V1095 Her'in MC araştırmasında ayarlanabilir alınan parametreleri ve değer aralıkları.*

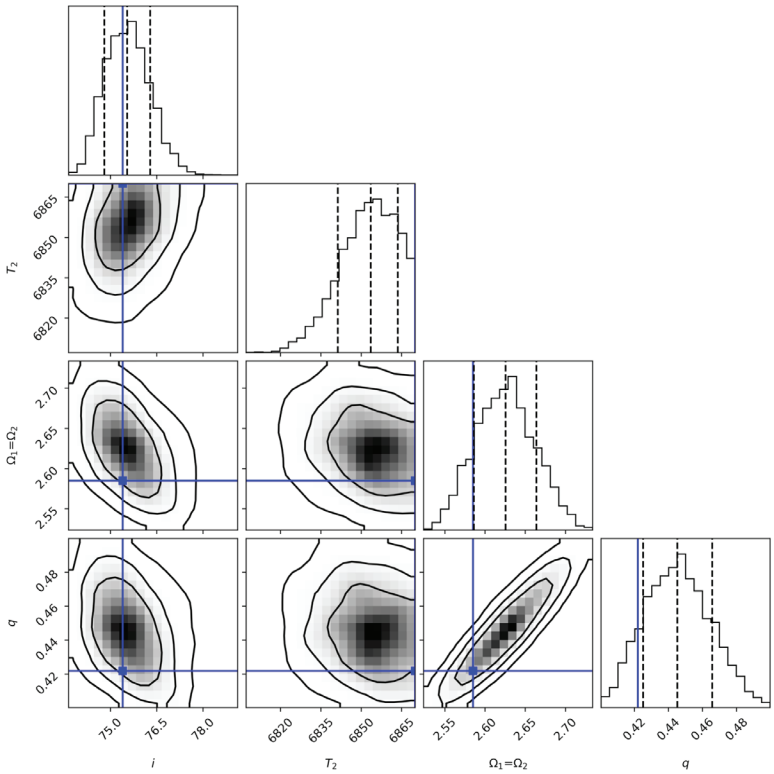
i (°)	*Evre Kayması*	*q* (M_2/M_1)	*T*, (K)	L_1/L_{toplam}	l_3
65-90	-0.02-0.02	0.4-0.5	6300-6870	5-12.5	0.01-0.25

Çizelge 6: *V1095 Her'in MC çözüm sonuçları.*

Parametre	**Değer**	**Parametre**	**Değer**
i (°)	75.4 (7)	$g_h = g_c$	0.32
T_h	6811	$r_{h\,(pole)}$	0.4545
T_c	6870 (9)	$r_{h\,(side)}$	0.4917 (1)
$\Omega_h = \Omega_c$	2.5851 (369)	$r_{h\,(back)}$	0.5307 (1)
$q = M_c/M_h$	0.422 (19)	$r_{h\,(aver)}$	0.4913 (1)
f (fillout)	0.54	$r_{c\,(pole)}$	0.3148 (1)
Evre Kayması	0.0001 (2)	$r_{c\,(side)}$	0.3332 (1)
$L_h/(L_h+L_c)$ (Ic)	0.59 (1)	$r_{c\,(back)}$	0.3929 (2)
l_3 (Ic)	%6 (1)	$r_{c\,(aver)}$	0.3454 (1)
$A_h = A_c$	0.5	$\sum(O\text{-}C)^2$ (I_c)	0.0043



Şekil 5: *V1095 Her'in TESS ve kuramsal ışık eğrilerinin uyumu (üstte) ve artıklar (altta).*



Şekil 6: *Sistemin TESS ışık eğrisi çözüm parametrelerinin hata uzayını gösteren kontur dağılımı. Mavi artı işareti, en iyi çözüm sonucunu karşılamaktadır.*

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

İncelenen sistem V1095 Her'in dönem analizi, çalışma kapsamında elde edilen minimum zamanlar kullanılarak güncellenmiştir. Elde edilen sonuçlar, Çizelge 7'de verilmektedir. Analize göre, V1095 Her'in dönemi ~0.001(1) s/yıl oranında artmaktadır. Korunumlu kütle aktarımı kabulünde, V1095 Her'in küçük kütleli bileşenden büyük kütleli bileşene aktarılan kütle miktarı, ~ 9.95×10^{-11} $M_{\odot}$/yıl olarak bulunmuştur. Yakın çift yıldızların dönem değişimindeki çevrimsel yapının nedeni olarak, çoğunlukla, sistemde görünmeyen olası üçüncü cismin varlığı önerilmektedir. V1095 Her sistemin LITE analizine göre olası üçüncü cismin minimum kütlesi m_3 = 0.19 (1) $M_{\odot}$'dir. Böylesi bir yıldız sistemde varsa, Budding ve Demircan (2007)'nın verdiği kalibrasyon tablosu kullanılarak, kütlesine göre M7 tayf türünden bir anakol yıldızı olabilir. V1095 Her'in toplam kütlesine göre olası üçüncü cismin kütlesinin küçük olduğu söylenebilir. Fakat,

ışık eğrisi analizinde (bkz. Bölüm 3.2), üçüncü ışık katkısı araştırılmış ve yaklaşık 0.06'lık (3σ civarında) bir katkı bulunmuştur. Netice olarak, 3. yıldızın tayfsal olarak saptanmasının güç olacağı söylenebilir.

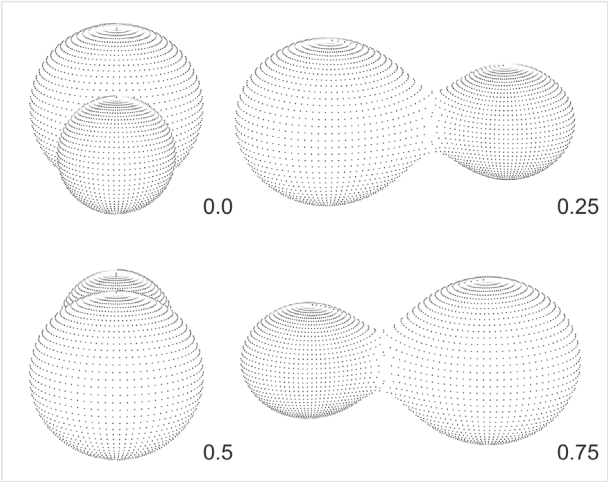
Çizelge 7: *V1095 Her'in dönem analizi sonuçları.*

Parametre	**Değer**	**Parametre**	**Değer**
T_0 (BJD)(+2400000)	52442.5724 (1.7)	e	0 (sbt.)
$P_{yörünge}$ (gün)	0.4153778 (6)	w (°)	90 (sbt.)
Q (gün)	0.0008 (1)x10^{-10}	P_{12} (yıl)	18.9 (1.2)
A (gün)	0.0051(39)	T_{12} (BJD)	55409.4210 (976.0)
dP/dt (s/yıl)	1.22 (2)x10^{-5}	$f(m_3)$	0.0019 (1)
dm/dt ($M_\odot$/yıl)	9.95x10^{-11}	m_3 (i=90°)	0.19 (1)
$a_{12}sini$ (AB)	0.88 (68)	$\sum(O-C)^2$	0.0018

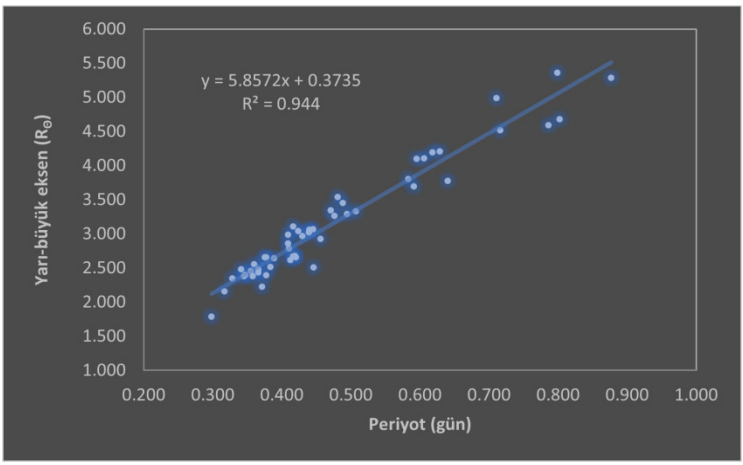
Işık eğrisi analizi sonucuna göre, sistem % 54 oranında aşırı-değen A-alt tipi W UMa yıldızıdır. Dört farklı evre için sistemin yüzey geometrisi, Şekil 7'de gösterilmektedir. Örten çiftin tayfsal çalışması olmaması nedeniyle, bileşen yıldızların mutlak parametreleri tahmini olarak belirlenmiş olup Çizelge 8'de verilmektedir. Çizelgede, hata değerleri parantez içinde verilmiş olup son basamağa göredir. Yarı-büyük eksen *(a)* uzunluğunu belirlemek için, Kaptan ve Özkan (2019)'un W-alt tipi sistemlere ilişkin yaptıkları sayısal yaklaşımdan hareketle, Yıldız (2013)'ten alınan A-alt tipi W UMa'ların *a* ve *P* değerleri kullanılarak bir dağılım grafiği oluşturulmuştur ve değişimin doğrusal eğilim gösterdiği saptanmıştır (bkz Şekil 8). Buna göre uygulanan doğrusal fit sonucunda elde edilen *a-P* ilişkisi, aşağıdaki denklemde verilmektedir.

$$a = (5.8572 \pm 0.2037)\,P + (0.3735 \pm 0.1012) \quad \textbf{(5)}$$

Buna göre, sistem için a = 2.806 (85) olarak bulunmuştur.



Şekil 7: *V1095 Her'in dört evre için 3-boyutta yüzey geometrisi.*



Şekil 8: *A-alt tipi W UMa sistemleri için yarı-büyük eksen - periyot ilişkisi.*

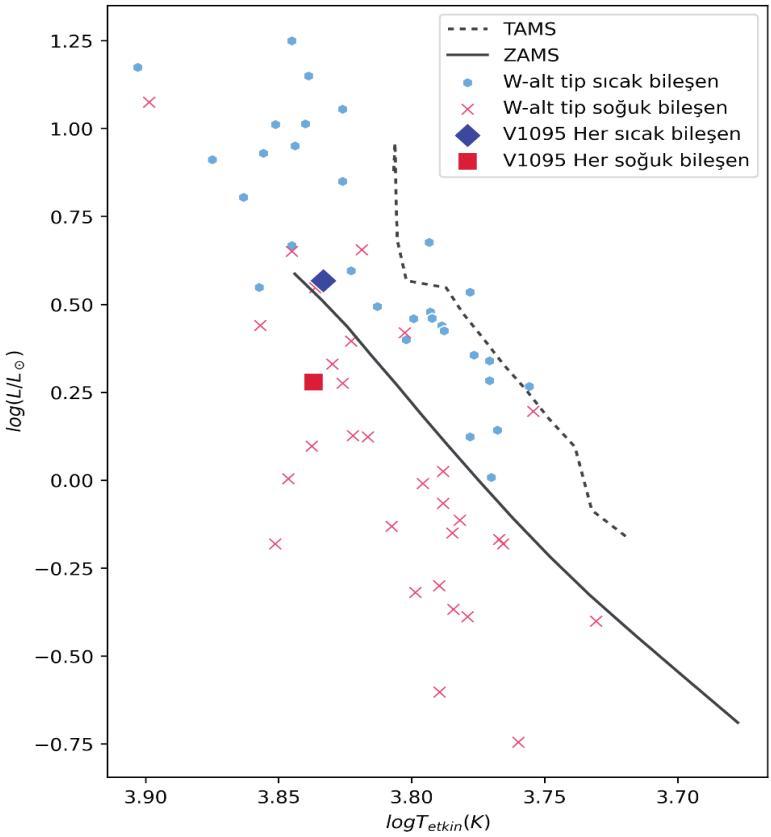
Kepler'in üçüncü denklemi ve fotometrik çözümde belirlenen kütle oranı değeri kullanılarak her bir bileşenin kütlesi, Stefan-Boltzmann yasası ile ışıtmaları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda, Pecaut ve Mamajek (2013) tarafından verilen Güneş değerleri (T_{etkin}=5771.8±0.7 K, M_{bol}=4^m.7554±0.0004 ve g=27423.2±7.9 cm/s^2) dikkate alınmıştır. Sistemin bileşenlerinin bolometrik düzeltmeleri (BC), yüzey sıcaklıklarına

göre Flower (1996) çalışmasından belirlenmiştir. Yıldızlararası soğurmanın dikkate alındığı uzaklık modülü kullanılarak incelenen sistemlerin uzaklıkları tayin edilmiştir. Bunun için, V1095 Her'in renk artığı, Eker ve ark. (2009) çalışmasını takiben, *E(B-V)* = 0.014 bulunmuş ve buradan, yıldızlararası soğurma A_V = 0.043 olarak belirlenmiştir. Sonuçta, V1095 Her'in uzaklığı 560±43 pc olarak bulunmuştur. Bu değer, GAIA DR2'nin verdiği paralaks ile karşılaştırıldığında, hata sınırları içinde yakın olduğu söylenebilir.

Çizelge 8: *V1095 Her'in tahmini mutlak parametreleri.*

Parametre	**Değer**	
	Birinci Bileşen	İkinci Bileşen
a ($R_\odot$)	2.806 (85)	
M ($M_\odot$)	1.21 (4)	0.51 (4)
R ($R_\odot$)	1.38 (4)	0.97 (3)
L ($L_\odot$)	3.7 (6)	1.9 (4)
M_V (mag.)	2.74 (17)	
$log\ g$ (cgs)	4.24 (3)	4.17 (1)
d (pc)	560 (43)	
d_{Gaia} (pc)	595 (7)	

Sistemin evrim durumunu incelemek için, mutlak parametreler aracılığıyla, bileşen yıldızların konumları, logaritmik ölçekte oluşturulan T_{et-kin}-$L/L_\odot$ düzleminde, yani Hertzprung-Russell (HR) diyagramı, Yakut ve Eggleton (2005)'ten alınan A-alt tipi birinci ve ikinci bileşenlerle birlikte, gösterilmektedir (Şekil 9). HR diyagramına göre, ikinci bileşen sıfır yaş anakol (ZAMS)'a yakın konumlanırken, birinci bileşen anakol bandı içinde yer almaktadır. Ayrıca, sistemin bileşenlerinin, HR diyagramında noktalanan literatür A-alt tipi bileşenleriyle de uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 9: *V1095 Her'in bileşenlerinin HR diyagramı üzerindeki konumları. Diyagramda, sırasıyla, düz ve kesik çizgiyle gösterilen ZAMS ve TAMS, güneş metal bolluğuna göre (Z=0.014) Bressan ve ark. (2012)'den alınmıştır.*

V1095 Her'in duyarlı olarak mutlak parametrelerinin belirlenebilmesi için tayfsal gözlemlere ek olarak çok-renk ışık ölçüm gözlemlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca, uzun dönemli kütle transferi, 3. cisim ve manyetik aktivite araştırmaları için daha fazla minimum ışık zamanları gerekmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: FBA-2019-2930. Yazarlar, MC programının üniversite tabanlı hesap ile kullanımındaki yardımları için Prof. Dr . Zola'ya teşekkür eder.

KAYNAKLAR

Akerlof, C., Amrose, S., Balsano, R., ve ark., 2000, ROTSE All-Sky Surveys for Variable Stars. I. Test Fields, *AJ*, 119, 1901.

Avvakumova, E.A., Malkov, O.Y., Kniazev, A.Y., 2013, Eclipsing variables: Catalogue and classification, *AN*, 334, 860.

Bilir S., Karataş Y., Demircan O. ve Eker Z., 2005, Kinematics Of W Ursae Majoris Type Binaries And Evidence Of The Two Types Of Formation, *MNRAS*, 357, 497.

Binnendijk L., 1970, The orbital elements of W Ursae Majoris systems, *VA*, 12, 217.

Blattler, E., Diethelm, R., 2002, CCD Light Curves of ROTSE1 Variables, XVI: GSC 2613:1412 Her, GSC 3098:683 Her, GSC 3098:1253 Her, AND GSC 2083:1870 Her, *IBVS*, 5306, 1.

Bradstreet, D. H., 2005, Fundamental of Solvin Eclipsin Binary Light Curve Using Binary Maker 3, *SASS*, 24, 23.

Brát, L., Šmelcer, L., Kuèáková, H., ve ark., 2008, B.R.N.O. Times of minima, *OEJV*, 94, 1.

Bressan, A., Marigo, P., Girardi, L. ve ark., 2012, PARSEC: stellar tracks and isochrones with the PADOVA and Trieste Stellar Evolution Code, *MNRAS*, 427, 127.

Budding, E., Demircan, O., 2007, Introduction to Astronomical Photometry, Cambridge University Press, ISBN 0521847117.

Claret A., Bloemen S., 2011, Gravity and limb-darkening coefficients for the Kepler, CoRoT, Spitzer, uvby, UBVRIJHK, and Sloan photometric systems, *A&A*, 529, 75.

Claret A., Hauschildt P.H., Witte, S., 2013, New limb-darkening coefficients for Phoenix/1d model atmospheres. II. Calculations for 5000 K ≤ Teff ≤ 10 000 K Kepler, CoRot, Spitzer, uvby, UBVRIJHK, Sloan, and 2MASS photometric systems, *A&A*, 552, 16.

Diethelm, R., 2003, 162-nd List of Timings of Minima Eclipsing Binaries by BBSAG Observers, *IBVS*, 5438, 1.

Diethelm, R., 2004, 163. List of Timings of Minima Eclipsing Binaries by BBSAG Observers, *IBVS*, 5543, 1.

Diethelm, R., 2006, 165. List of Timings of Minima Eclipsing Binaries by BBSAG Observers, *IBVS*, 5713, 1.

Diethelm, R., 2007, 166. List of Timings of Minima Eclipsing Binaries by BBSAG Observers, *IBVS*, 5781, 1.

Duerbeck, H. W., 1984, W UMa Systems - the Outside Story, *MitAG*, 62, 87.

Eker, Z., Bilir, S., Yaz, E., Demircan, O., Helvaci, M., 2009, New absolute Magni-

tude Calibrations For W Ursa Majoris Type Binaries, *AN*, 330, 68.

Erdem, A., Sürgit, D., Özkardeş, B., ve ark., 2022, V410 Puppis: A useful laboratory for early stellar evolution, *MNRAS*, 515, 615.

Flower P. J., 1996, Transformations from Theoretical Hertzprung-Russel Diagrams to Color- Magnitude Diagrams: Effective Temperatures, B-V Colors, and Bolometric Corrections, *ApJ*, 469, 355.

Foreman-Mackey, D., 2016, corner.py: Scatterplot matrices in Python, *JOSS*, 1, 24.

Gettel, S.J., Geske, M.T., McKay, T.A., 2006, A Catalog of 1022 Bright Contact Binary Stars, *AJ*, 131, 621.

Hoffman, D.I., Harrison, T.E., McNamara, B.J., 2009, Automated Variable Star Classification Using the Northern Sky Variability Survey, *AJ*, 138, 466.

Hubscher, J., 2011, BAV-Results of Observations - Photoelectric Minima of Selected Eclipsing Binaries and Maxima of Pulsating Stars, *IBVS*, 5984, 1.

Hubscher, J., 2016, BAV-Results of observations - Photoelectric Minima of Selected Eclipsing Binaries, *IBVS*, 6157, 1.

Hubscher, J., Lehmann, P.B., Monninger, G., Steinbach, H.M., Walter, F., 2010, BAV-Results of Observations - Photoelectric Minima of Selected Eclipsing Binaries and Maxima of Pulsating Stars, *IBVS*, 5918, 1.

Hubscher, J., Lehmann, P.B., Walter, F., 2012, BAV-Results of observations Photoelectric Minima of Selected Eclipsing Binaries and Maxima of Pulsating Stars, IBVS, 6010, 1. Hubscher, J., Monninger, G., 2011, BAV-Results of Observations - Photoelectric Minima of Selected Eclipsing Binaries and Maxima of Pulsating Stars, *IBVS*, 5959, 1.

Irwin, J.B., 1959, Standard light-time curves, *AJ*, 64, 149.

Kaptan, S., 2019, Bazı W UMa Tipi Çift Yıldızların Fotometrik Analizi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 570451, (Danışman: Prof. Dr. M.T. Özkan).

Kazarovets, E.V., Samus, N.N., Durlevich, O.V., Kireeva, N.N., Pastukhova, E.N., 2006, The 78th Name-List of Variable Stars, *IBVS*, 5721, 1.

Kreiner, J. M., Rucinski S. M., Zola S., ve ark., 2003. Physical Parameters of Components in Close Binary Systems. I, *A&A*, 412, 465.

Kwee, K.K., van Woerden, H., 1956, A Method for Computing Accurately The Epoch of Minimum of an Eclipsing Variable, *BAN*, 12, 327.

Lucy, L.B., 1967, Gravity-Darkening for Stars with Convective Envelopes, *ZA*, 65, 89.

Meng, G., Zhang, Li-yun., Han, X.L., ve ark., 2021, Photometric studies of five eclipsing binaries: RS Ser, V0449 Per, MR Del, V593 Cen, and V1095 Her, *MNRAS*, 503, 324.

Özkardeş, B., 2010, Güney Yarımkürede Seçilen Bazı W Uma Türü Çift Yıldızların Tayfsal ve Fotometrik İncelenmesi, Doktora Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 274908, (Danışman: Prof. Dr. A. Erdem).

Öztürk, O., Erdem, A., Aliçavuş, F., 2006, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Cilt 2, 1, 68- 83

Pecaut M.J., Mamajek E.E., 2013, Intrinsic colors, temperatures, and bolometric corrections of pre-main-sequence stars, *ApJS*, 208, 9.

Rucinski, S.M., 1969, The Proximity Effects in Close Binary Systems. II. The Bolometric Reflection Effect for Stars with Deep Convective Envelopes, *AcA*, 19, 245.

Rucinski, S.M., 1973, The W UMa-type Systems as Contact Binaries. I. Two Methods of Geometrical Elements Determination. Degree of Contact. *AcA*, 23, 79.

Rucinski S.M., 2002. The 7.5 Magnitude Limit Sample of Bright short-Period Binary Stars. I. How Many Contact Binaries Are There?. Publications of Astronomical Society of the Pacific, 114: 1124-1142.

Salman, G., 2006, Değen Çift Yıldızlarda O'connell Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 196353.

Stassun, K.G., Oelkers, R.J., Paegert, M., ve ark., 2019, The Revised TESS Input Catalog and Candidate Target List, *AJ*, 158, 138.

Yakut, K., Eggleton, P.P., 2005, Evolution of Close Binary Systems, *ApJ*, 629, 1055.

Yıldırım, M.F., 2023, New photometric solutions of contact binaries HX UMa and FP Boo, NewA, 99, 101946.

Yıldız, M., 2013, Origin of W UMa-type contact binaries - age and orbital evolution, *MNRAS*, 437, 185.

Zasche, P., Liakos, A., Niarchos, P., ve ark., 2009, Period changes in six contact binaries: WZ And, V803 Aql, DF Hya, PY Lyr, FZ Ori, and AH Tau, *NewA*, 14, 121.

Zengin Çamurdan, D., Özkardeş, B., 2022, Detection of a cyclic period change in the contact binary TU UMi, Contrib. Astron. Obs. Skalnate Pleso, 52 ,1, 5 - 31.

Zola, S., Gazeas, K., Kreiner, J. M., ve ark., 2010, Physical parameters of components in close binary systems - VII, MNRAS, 408, 464.

(Footnotes)

1 https://simbad.u-strasbg.fr/simbad/sim-fid

BÖLÜM 2

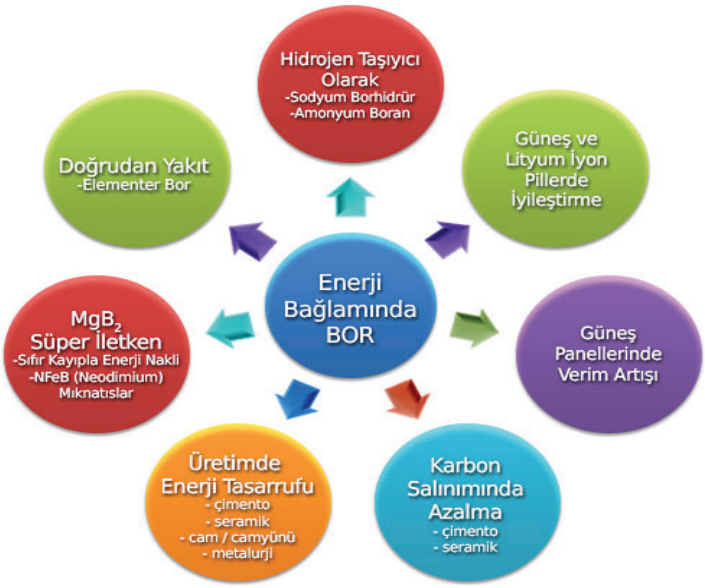
MGB2 SÜPERİLETKENLERİNİN ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Burcu SAVAŞKAN[1], Sait Barış GÜNER[2]

1 Doç. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Of Teknoloji Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği, Trabzon email:bsavaskan@ktu.edu.tr
2 Doç. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü, Merkez, Rize

1. Giriş

Dünya toplam bor rezervinin % 72,3 nü bulunduran ülkemiz sahip olduğu bor rezervleri ve cevherlerinin kalitesi ile dünyanın en büyük ihracatçılarından biridir. Bugün stratejik bir değeri olan bor madeni gelecekte ekonomik anlamda ülkemiz için daha da önemli bir rol oynayacaktır. Bor mineralleri; cam sanayinden, deterjan sanayine, metalurji, tarım, enerji ve nükleer uygulamalara kadar kullanım alanı her geçen gün genişleyen bir madendir. Günümüzün önemli toplumsal, ekonomik ve siyasi sorunlarının kökenine inilirse hep aynı sorunla karşılaşılır; enerjiye ve enerji kaynaklarına sahip olma isteği. Bunun nedeni ise enerjiye olan talebin her geçen gün artmasıdır. Bor gerek hidrojen temininde kullanılabilen gerekse kendinden enerji elde edilebilen temiz ve yenilenebilir bir enerji kaynağı olarak şimdiden geleceğin petrolü unvanını kazanmıştır. Gelecekte petrol ve kömür gibi fosil yakıtların tükenebileceği göz önüne alınırsa bor geleceğin yakıtı konumuna da geçebilecektir. Şekil 1'de enerji alanında Bor'un kullanımı ve enerji ile olan ilişkisi görülmektedir [1].



Şekil 1. *Bor'un enerji ile ilişkisi*

Bor'un içinde yer aldığı bir teknoloji olan süperiletkenlik geçtiğimiz yüzyıl boyunca insanoğlunun bilgi sınırlarının genişlemesinde büyük rol almıştır. Bu malzemeler günümüzde yeni enerji teknolojileri geliştirmekte ve hatta evrenimizin karmaşık yapısını çözmekte kullanılmaktadır. CERN' de ki Büyük Hadron Çarpıştırıcısı (LHC) çevresi 27 km olan ve

8.33 T alan yaratabilen süperiletken mıknatısları ile dünyanın en güçlü ve geniş çarpıştırıcısıdır. Süperiletkenlerin bir başka dikkat çekici uygulaması ise dünyada devam eden en büyük ve en kapsamlı bilimsel projelerden birisi de "Uluslararası Termonükleer Deneysel Reaktörü" (ITER) dir. En kısa açıklaması ile ITER, güneşten gelen enerjiyi alıp dünya da kullanmayı amaçlamaktadır.

Uluslararası bir anlaşma olan Kyoto Protokolünün ana amacı, atmosferdeki sera gazı yoğunluğunun, iklime tehlikeli etki yapmayacak seviyelerde dengede kalmasını sağlamaktır. Protokol, sera gazı salınımını azaltma amacı doğrultusunda sanayileşmiş ülkelere bir dizi bağlayıcı hedefler öngörmüştür. Süperiletken malzemelerin kullanımı ile ısıya dönüşen kayıplar azalacağından, soğutma işlemlerinde yağ yerine sıvı azot kullanılacağından sera gazı emisyonu da azalacaktır. Süperiletken malzemeler bu yönlüyle temiz enerji kavramına da önemli katkıda bulunmaktadır [1-3].

Süperiletken malzemelerin kullanım alanları ve enerji verimliliğini arttırma potansiyellerini belirli başlıklar altında toplayabiliriz;

Güç Sistemlerinde Uygulamaları:

• Süperiletken Güç Kabloları,

• Süperiletken Motor ve Jeneratörler,

• Süperiletken Transformatörler,

• Kaçak Akım Sınırlayıcılar (FCL)

• SMES (Superconducting Magnetic Energy Storage)

Diğer Uygulamaları:

• Yüksek manyetik alan üreten bobinler,

• Manyetik ısıtma,

• Manyetik olarak havalanmış ulaşım araçları Trenler,

• Biyomedikal,

• Hassas manyetik alan ölçümlerinde (SQUID) [4-7]

2. MgB_2 Süperiletkeni

Süperiletkenliğe geçiş sıcaklığı 100 K' nin üzerinde birçok oksit tabanlı yüksek sıcaklık süperiletkeni olmasına rağmen, MgB_2 süperiletkenin avantajlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- MgB_2 'nin geçiş sıcaklığı 39 K dir. Geçiş sıcaklığı, 25 K nin altında yer alan düşük sıcaklık süperiletkenlerinin (genellikle Nb tabanlı bileşiklerdir, Nb_3Ge T_c=23 K) yaklaşık iki katıdır.

- MgB_2, doğada bolca bulunan iki element, Magnezyum ve Bor' dan meydana gelir. Yüksek sıcaklık süperiletkenlerden daha az sayıda elemente sahip olduğundan nispeten daha kolay ve daha ucuza sentezlenir.

- Yüksek sıcaklık oksit süperiletkenleri seramik yapılı olduklarından kırılgandırlar. MgB_2 süperiletkenlerinin endüstriyel kullanım için gerekli olan büyük boyutlu ve külçe, şerit, ince film, tel gibi farklı geometrilerde üretimi mümkündür.

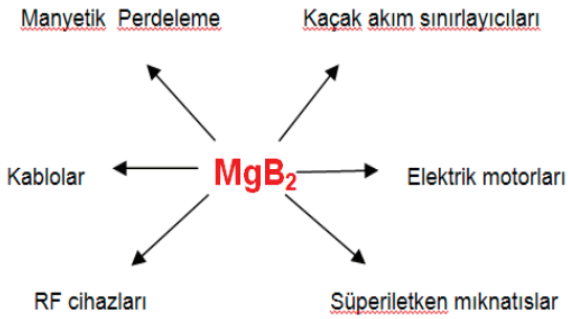
- Oksit süperiletkenlerden daha uzun koherens uzunluğuna sahiptir. Bu nedenle yapı içimdeki kusurlar pinning merkezi gibi davranırlar. Bu özellik MgB_2' nin eklem (junction) uygulamaları için kullanılabilirliğini arttırır.

- Yüksek sıcaklık süperiletkenlerinden daha düşük anizotropiye sahiptir,

- Yüksek sıcaklık süperiletkenlere kıyasla oldukça düşük yoğunluğa sahiptir ($\rho = 2.55$ g/cm^3) yani daha hafiftir.

- Yüksek sıcaklık süperiletkenlerde görülen taneler arası zayıf bağlantı sorunu MgB_2 de görülmez. Süperakımları daha iyi taşıdığından yüksek kritik akım yoğunluğu ve tuzaklanan manyetik alan değerlerine sahiptir [4-7]

Düşük sıcaklık süperiletkenlerinin yüksek soğutma maliyetleri ve yüksek sıcaklık süperiletkenlerini üretim maliyetleri göz önüne alındığında MgB_2, özellikle elektrik iletim kablosu [8,9], MRI sistemleri [10] ve süper iletken motorlar ve jeneratörler [11] gibi birçok endüstriyel uygulama için iyi bir aday olabilir (Şekil 2). Ayrıca, 2021'de Çin, manyetik bir kılavuzlayıcı yolun üzerinde trende bulunan oksit süperiletken külçelerle etkileşiminden kaynaklanan Maglev trenin bir prototipini piyasaya sürdü. Bu tren maksimum 620 km/s hıza ulaşmıştır [12,13]. En iyi bakır tabanlı oksit süperiletkenlere benzer bir kaldırma kuvveti ile büyük boyutlu MgB_2 külçelerinin basit üretim süreci, bu malzemenin manyetik süspansiyon cihazları uygulamaları için potansiyelini göstermektedir [14].

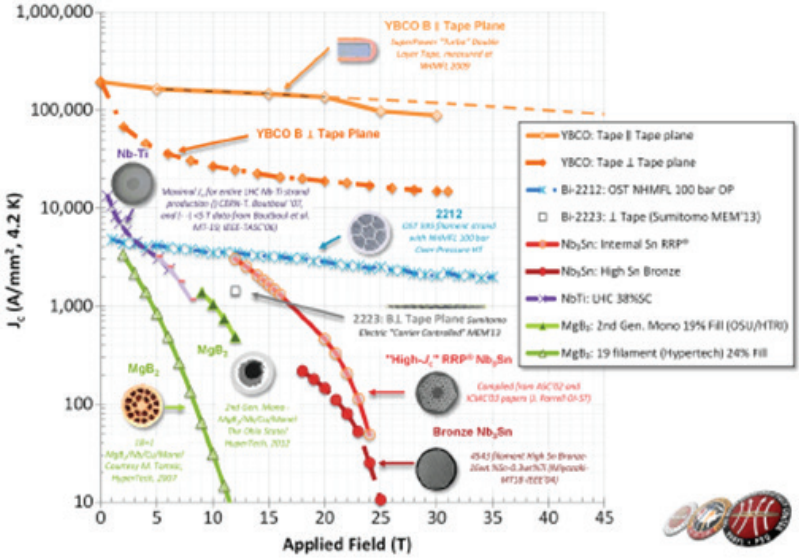


Şekil 2. *MgB_2 külçe süperiletkenlerin uygulama alanları [4-7]*

MgB_2'nin içerisine C, SiC gibi maddeler katkılandığında bugünkü teknolojide kullanılan Nb-esaslı süperiletkenler gibi üstün fiziksel özelliklere sahip süperiletkenler elde edilmektedir. Bu katkılarla, daha yüksek kritik manyetik alanlarda özelliğini koruyabilme yeteneğinden dolayı özellikle mıknatıs yapımında, güç transferinde ve güç hatlarında kullanılabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca, duyarlı manyetik alan detektörlerinin yapımında da artık MgB_2 süperiletkeninin kullanılabilme potansiyeli mevcuttur. MgB_2 süperiletkeninin yakın gelecekte birçok mühendislik uygulamalarında kullanılan Nb-esaslı süperiletkenlerin yerini alacağı çok olası görünmektedir.

2013 yılında Fuchs ve ark., sıcak pres ve ball-milling yöntemiyle sentezledikleri 20 mm çaplı külçe MgB_2 örneğinde 12 K sıcaklığında 5.4 T tuzaklanan alan değerine ulaştılar. Bu sonuç bugüne kadar MgB_2 süperiletkeninde tek bir külçe için elde edilen en yüksek tuzaklanan alan değeridir. 2018 yılında Cambridge Üniversitesi'nde Patel ve ark., iki HTS (RE)BCO şerit yığını arasında FC yöntemiyle 8 K de 17.7 T tuzaklanan manyetik alan elde ettiler ve bu sonuçla Guiness rekorlar kitabına girmeyi başardılar. Kısaca bu örnek şimdiye kadar üretilen en güçlü süpermıknatıs olarak düşünülebilir [5-7].

Son 15 yılda yüksek külçe yoğunluğuna dolayısıyla yüksek performansa MgB_2 üretimi için; Yüksek basınçlı sinterleme [15, 16], Spark plazma [17] veya Inflitration [18] gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiş veya optimize edilmiştir. Yüksek külçe yoğunluğu, yüksek J_c, yüksek manyetik akı tuzaklama kabiliyeti ve manyetik kaldırma performansı ile sonuçlanır. Ancak, literatürde yapılan pek çok çalışma MgB_2 nin zayıf noktasının; (alansız J_c 10^6 A/cm^2) manyetik alan altında J_c deki hızlı düşüş olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, MgB_2'nin kritik alanlarındaki anizotropisi, polikristal MgB_2 örneklerinde düşük H_{irr} ile sonuçlanır. Çalışma şartlarında soğutucu olarak pahalı He gerektiren Nb esaslı LTS malzemelerinin yerini almak için MgB_2'nin alan altında performansını arttırmak son derece önemlidir. MgB_2'nin performansı genellikle ince başlangıç tozları (Mg ve B) kullanılarak akı sabitleme ve H_{irr}'deki artışla artar. Bir yaklaşım, doping yoluyla sadece elektronik yapıya bağlı bir termodinamik özellik olan H_{c2}'de geliştirmeyi içerir. Özellikle karbonun, anizotropiyi azaltarak, kristalinitiyi bozarak MgB_2'de H_{c2} ve alan altında J_c arttırmak için umut verici bir aday olduğu kanıtlanmıştır [4,19] (Şekil 3).



Şekil 3. *4.2 K sıcaklığında uygulanan manyetik alana bağlı süperiletkenlerde kritik akım yoğunluğu [14].*

2.1. Külçe MgB_2 Üretim Yöntemleri

2.1.1. Geleneksel Katı-hal Tepkime Yöntemi

Katı-hal reaksiyon yöntemi külçe MgB_2 süperiletkeninin üretiminde; düşük maliyeti ve iki elementten oluşması nedeniyle nispeten kolay olması nedeniyle literatürde en çok tercih edilen geleneksel bir yöntemdir. Ancak bazı dezavantajları da mevcuttur. Bu yöntem ile süperiletken faz nispeten kolaylıkla elde edilebilse de, sonuç ürün genelde ~%50 yoğunluktadır. Bunun iki nedeni vardır; Mg'un yüksek uçuculuğu nedeniyle örnek içinde büyük boşluklar oluşması ve MgB_2 faz oluşumda hacim daralmasıdır. Ayrıca katıhal tepkime yöntemiyle üretilen örnekler oksijen kirliliğine karşı çok duyarlıdır ve MgO, BO_x gibi safsızlık fazlarının varlığı MgB_2 de kritik akım yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. Üstelik çatlaklar, boşluklar ve diğer süperiletken olamayan fazların varlığı süperakım akışını engelleyebilir. Sonuçta, yüksek yoğunlukta MgB_2 üretimi ilgi çekici ve aşılması gereken bir üretim problemidir. Yüksek basınç kullanımı geleneksel Katıhal tepkime yönteminde sinterleme işlemindeki olumsuzluklar üzerinde etkili olsa da, yüksek basınçlı sistem kullanma ihtiyacı yüksek maliyeti nedeniyle MgB_2 külçe örneklerin üretimine sınırlama getirir [4,6,19].

2.1.2. In-situ Yöntemi

Stokiyometrik olarak uygun miktarda Mg ve B toz karışımının genellikle 600- 800 °C arasında ısıl işleme tabi tutulduğu geleneksel yöntemdir.

Bu yöntemin en büyük dezavantajı üretilen örneklerin genellikle ~%50 yoğunlukta olmasıdır. In-situ yöntemiyle üretilen külçe örnekler genellikle keskin geçişler gösterirler ve ex-situ yöntemi ile üretilenlerden daha büyük akım taşıyabilirler. Bu teknikle üretilen külçeler tipik olarak ~% 20 iletkenlik ve düşük artık direnç değeri (~15-50 μΩ.cm) gösterir [4,5,19,20].

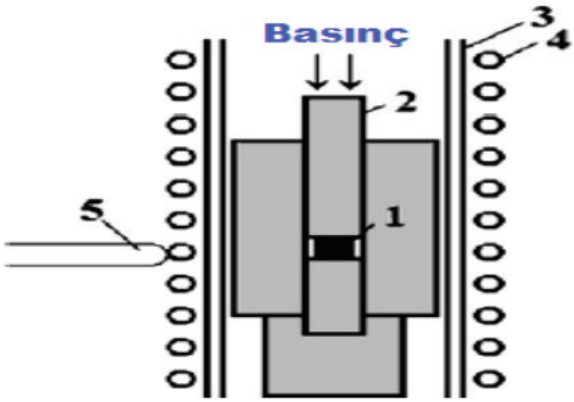
2.1.3. Ex-situ Yöntemi

Önceden sentezlenmiş MgB_2 tozunun nispeten yüksek bir sıcaklıkta ısıl işleme tabi tutulduğu bir diğer geleneksel yöntem *"Ex-situ"* tekniği olarak bilinir. Bu teknikle üretilen örneklerin oldukça yoğun olması ex situ yönteminin kullanılması için ana motivasyon olmuştur. Nedeni, Mg'nin uçuculuğu ve reaksiyona bağlı büzülme gibi sorunların bu yöntemde olmamasıdır.

Literatürde yüksek külçe yoğunluğuna sahip MgB_2 külçeleri çoğunlukla "Hot Isostatic Pressing" (HIP), "Hot Press" (HP) ve "Spark Plasma Sintering" (SPS) gibi basınç yöntemlerle üretilmiştir [17-19].

2.1.4. Sıcak Presleme (Hot-press) Yöntemi

Sıcak Presleme Yöntemi, yüksek külçe yoğunluğuna MgB_2 üretimini hedefler. MgB_2 külçe örneği Şekil 4'te şematik olarak gösterilen sıcak presleme fırınındaki alümina tüp içinde bulunan pistona yerleştirilerek Ar atmosferi altında 2 saat boyunca oda sıcaklığından preslemem sıcaklığına (670-730 °C) kadar ısıtılır. Sıcak preslemem yöntemi ile üretilen külçe örneklerin yoğunluğu geleneksel yöntemlerden (Katıhal tepkime) % 40 daha fazla olduğu literatür çalışmalarından görülmektedir. Bu yöntemde sabit presleme basıncı altında sıcaklık arttıkça yoğunluğun ve kritik akım yoğunluğunun arttığı gözlenmiştir. 2012 yılında Durell ve arkadaşları eksenel olmayan sıcak presleme ile teorik yoğunluğun % 91'i yoğunlukta ve %10 oranında MgO fazı içeren MgB2 örneği elde etmeyi başardılar [18].



Şekil 4. *Sıcak presleme fırınının şematik çizimi. 1: örnek, 2: piston, 3: alümina tüp, 4: ısıtıcı ve 5: termoçift .*

Literatürde geleneksel sinterleme işlemlerinde ortaya çıkan gözeneklilik (porosity), zayıf sinterleme gibi zorlukların üstesinden gelmek ve yüksek basınçlı sistem ihtiyacı gerektiren yüksek maliyetli işlemlere alternatif olarak "Inflitration and Growth (IG)" ve "Reactive Liquid Infiltration (RLI)" işlemleri geliştirilmiştir [21-24].

2.1.5. Klasik Inflitration-Growth Yöntemi

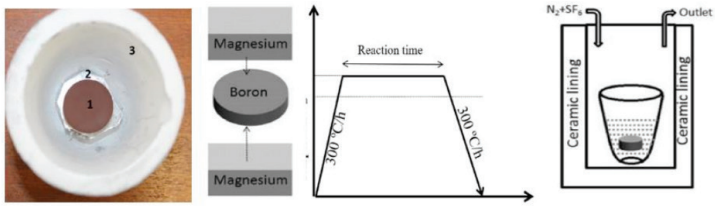
"Inflitration and Growth" (IG), "Impregnation" veya "Reactive Liquid Infiltration" (RLI) işlemleri, geleneksel sinterleme işlemlerinde ortaya çıkan gözeneklilik (porosity) ve zayıf sinterleme gibi zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Bu yöntemde B tozu preslenir ve bunu sıvı Mg un ilfiltrasyonu izler. Bu yöntem ilk kez 2001 yılında Canfield ve arkadaşları tarafından 950 ºC' de B liflerinin Mg buharına maruz bırakılması ile geliştirilmiştir [25]. Daha sonra Dunand, 800 ° C' de basınç altında bir B külçesine sıvı Mg un ilflitrasyonu ile Mg-MgB_2 kompozit sentezini geliştirdiler [26].

Klasik Inflitration-growth yönteminin işlem basamakları sırasıyla aşağıda özetlenmiştir:

➢ Disk şekilli B tozu 5-10 MPa'lık bir yük ile Hidrolik Pelet Press kullanılarak disk şeklinde basılır. Peletin yoğunluğu, teorik değerin yaklaşık % 40'ı olacak şekilde tasarlanır, böylece mikro yapıda kalan gözeneklerden işlem sırasında, sıvı Mg tarafından infiltre olur.

➢ Bor peleti, Şekil 5'teki gibi metalik Mg blokları arasına yerleştirilir. Mg-B-Mg, T>Te (650ºC), Mg erime sıcaklığının üzerinde eritilir ve orada istenen süre boyunca tutulur. Bu işlemde, Mg un yüksek buhar basıncı ve sızmaya yardımcı bir akışkan basıncı oluşması için fazladan sıvı Mg kullanılır.

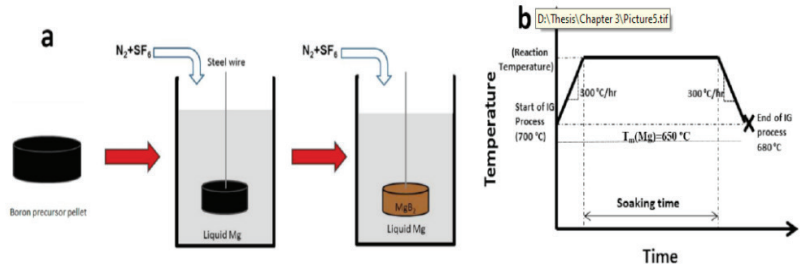
➢ Isıl işlem boyunca Mg oksitlenmesini en aza indirmek için N_2 + SF_6 süreli bir gaz akışı sağlanır. SF_6 gazının, erimiş yüzey üzerindeki gözenekli MgO filmindeki gözenekleri dolduran MgF_2 oluşturmak için Mg (sıvı) ile reaksiyona girdiği bilinmektedir. Erimiş yüzey üzerinde ki MgO / MgF_2 tabaka temel olarak Mg oksidasyondan korur. Fazla Mg, örnek oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra makineyle çıkarılır.



Şekil 5. *Klasik Inflitration growth yönteminin işlem basamaklarının şematik görünümü [22].*

Klasik IG işleminde, büyük miktarda Mg metali ile çevrelenmiş ürünü temizlemek için gereken işlemi en aza indirgemek için Cambridge Üniversitesi bulk süperiletkenlik grubu tarafından farklı şekilde modifiye edilmiştir [22].

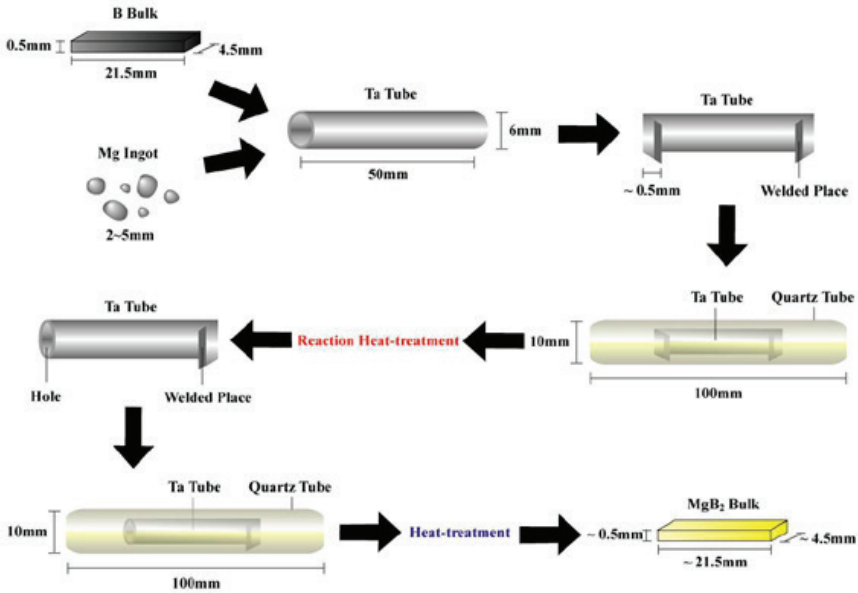
Modifiye IG işleminde Mg grafit potada eritilir ve 700-750 ° C de tutulur (Şekil 6). Delikli çelik bir kalıp içinde ki B pelleti, çelik tel ile 700-750 °C sıcaklığında ki sıvı Mg içeren potaya yavaşça aktarılır. Gözenekli çelik kap, Bor pelletin pota duvarlarına temas etmemesini ve erimiş Mg üzerinde yüzmemesini sağlar. Mg sıvısının yüksekliği pelletten 10 cm yukarısında tutulur. Bunun nedeni homojen bir infiltrasyon işlemi elde etmek için gerekli olduğu belirlenen atmosfer basıncının yaklaşık% 1.7'si kadar bir hidrostatik basınç elde etmektir. İşlemden sonra örneği çevreleyen ince Mg tabakası hafif zımpara ile temizlenir.



Şekil 6. *(a) IG işlemindeki değişikliği göstermektedir. (b) Isıl işlem grafiği [22].*

2.1.6. Kapalı Tüp İçinde Toz Yöntemi (PICT):

Şekil 7'de gösterildiği gibi yüksek saflıktaki Mg ve B tozu istenilen kompozisyonda hazırlanıp öğütülerek homojen hale getirilen toz karışımı, yüksek sıcaklıklarda Mg ve B ile reaksiyona girmeyen bir ucu preslenerek kapatılmış metal tüpe doldurulur. Tüpün açık ucu, tüp içinde kalan boş hacmin tümünü içine alacak şekilde ve ilk ucun preslenen uzunluğuna eşit olacak şekilde aynı basınç uygulanarak preslenir. Tüpün toz karışımı ile dolu olan orta bölgesi de preslenerek kalın şerit şekilli MgB_2 elde edilmesi sağlanır. Tüpün her iki ucunun eksenel olmayan basınçla kapatılması ile Mg'nin buharlaşarak yapıyı terk etmesinin önlenmesi, bu yöntemin en önemli özelliğidir [27].



Şekil 7. *Mg difüzyonu ve buharlaştırma işlemleri yoluyla bir MgB2 üretim yöntemini gösteren şematik diyagram.*

2.1.7. Sıcak İzostatik Pres Yöntemi (HP/HIP):

Prikhna ve ark. tarafından elde edilen en iyi sonuç [28], 2 GPa ve 1050°C'de sinterlenmiş MgB_2 külçeleri için yaklaşık %99' luk bir bağıl yoğunluk göstermektedir. Ancak bu yöntemin dezavantajları geleneksel yöntemlere benzer.

2.1.8. Spark Plazma Sintering Yöntemi (HP/HIP):

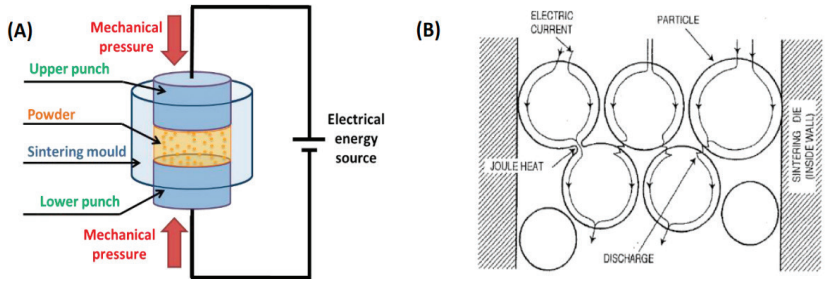
Kıvılcım Plazma Sinterleme-SPS veya Flaş Sinterleme, polimerler, metaller ve nanoyapılı seramik malzemeler ile nanokompozitler gibi farklı malzeme ailelerinin oluşturulması, yoğunlaştırılması ve sentezlenmesi için ortaya çıkan ilginç bir tekniktir. Bu teknoloji 1962 yılında Inoue [29] tarafından Japonya'da ilk olarak bulundu. Başlangıçta sistemin yüksek maliyeti ve düşük sinterleme verimi nedeniyle yaygın olarak kullanılmadı. 1980' lerde ve 1990' larda geliştirildi ve olağanüstü performansları nedeniyle son yirmi yılda artan ilgi gördü. SPS, sinterleme kinetiğini artırmayı ve böylece aynı anda yüksek yoğunluklu darbeli bir akım ve tek eksenli bir basınç uygulayarak tane büyümesi için gereken süreyi azaltmayı mümkün kılar.

Son iki yılda yüksek külçe yoğunluğına sahip MgB_2 üretimi için en çok tercih edilen oldukça popüler bir yöntemdir [30-32]. Sinterleme kinetiğinin diğer tekniklere göre daha iyi anlaşılmasını ve kontrolünü sağlayan hızlı bir konsolidasyon yöntemidir. Isı kaynağı harici değildir ancak

sinterlemek için tozu içeren kalıp boyunca akan bir elektrik akımıdır (AC, DC veya darbeli). Eşzamanlı olarak, tek eksenli bir basınç uygulanır. SPS sinterleme yönteminde 3 ana parametre tarafından kontrol edilir: sinterleme sıcaklığı, sinterleme süresi ve uygulanan basınç. Bu parametreler, yoğunlaştırma hızını ve granüler büyümeyi belirler. SPS ve diğer sinterleme yöntemleri arasındaki temel fark, SPS'nin tane büyümesini kontrol ederken yoğun numuneler hazırlamaya ve işlem süresinden tasarruf etmeye izin vermesidir (genellikle toplam süre yaklaşık 1-2 saattir) [33, 34].

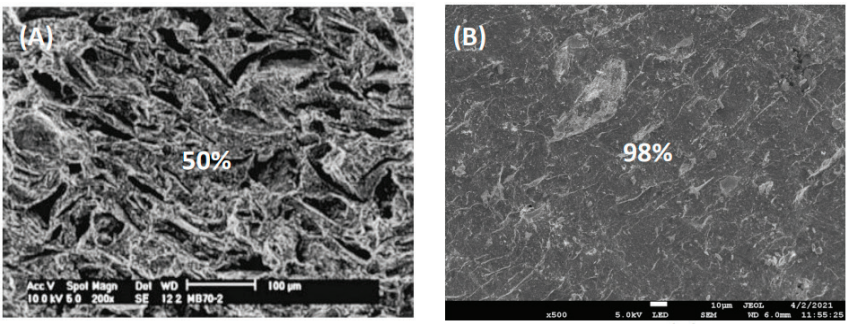
SPS' nin prensibi (Şekil 8) malzemeye tek eksenli basınç uygulayarak sıcak preslemedir.

Isı kaynağı harici değildir ancak iletken pres odasından ve ayrıca iletken ise numuneden geçen bir elektrik akımından (DC, darbeli veya AC) gelir. Sinterleme sıcaklığı termocouple veya bir pirometre ile kontrol edilir. Kalıptaki toz Joule etkisiyle ısıtılır. ım numuneden aktığında, tanecikler arasında elektrik arkları veya plazma deşarjları üretir ve bu da taneciklerin artmasına neden olur. Akım numuneden aktığında, tanecikler arasında elektrik arkları veya plazma deşarjları üretir ve bu da tanecik-lerin artmasına neden olur.



Şekil 8. *(A) SPS cihazının, (B) toz parçacıkları boyunca atımlı akım akışının şematik gösterimi [30].*

Hemen hemen tüm geleneksel SPS kalıpları, iyi ve ucuz bir iletken olan, 2500°C'ye ulaşabilen ancak maksimum basıncı 140 MPa ile sınırlayan yüksek sinterleme sıcaklığına izin veren grafitten yapılmıştır. Birkaç durumda, uygulanan basıncı maksimum 800°C sıcaklıkta 1 GPa'ya çıkarmak için daha pahalı tungsten karbür (WC) kalıplar kullanılabilir. Mg ve MgB_2 tozunun oda sıcaklığında iyi termal ve elektriksel iletkenliğe sahip olduğunu, Bor'un ise oda sıcaklığında direnci yüksek olan ve yüksek sıcaklıkta azalan bir yarı iletken olduğu önemlidir. Şekil 9'da geleneksel katı-hal sinterleme ve spark plazma yöntemiyle üretilimiş külçe MgB_2 örneklerinin kompakt mikro yapısını göstermektedir.



Şekil 9. *(A) Geleneksel katı-hal sinterleme [36] ve (B) SPS yöntemi ile üretilen külçe MgB_2 örneklerinin mikro yapısı [33].*

Kaynaklar

[1] https://www.etimaden.gov.tr/turkiyede-bor (Güncellenme Tarihi: 2019-02-25 20:58:34)

[2] Zişan YARDIM KILIÇKAN-Rıdvan KARACAN.(2019).Ekonomik Refah Düzeyi ve Uluslararası Termonükleer Deneysel Reaktörü (ITER) Projesi. Turkish Studies-Social Sciences

[3] https://home.cern/science/accelerators/large-hadron-collider

[4] Savaşkan, B., MgB2 Süperiletkeninin Üretimi ve Bazı Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2007.

[5] Yamamoto, A., Tanaka, H., Shimoyama, J., Ogino, H., Kishio, K. ve Matsushita, T., Towards the Realization of Higher Connectivity in MgB2 Conductors: In-situ or Sintered Ex-situ?, Japanese Journal of Applied Physics, 51 (2012) 010105-1-010105-6.

[6] Savaskan, B., Taylan Koparan, E., Celik, S., Ozturk, K., Yanmaz, E., Investigation on The Levitation Force Behaviour of Malic Acid Added Bulk MgB_2 Superconductors, Physica C, 502 (2014) 63-69.

[7] Güner, S., B., Savaşkan, B., Öztürk, K., Çelik, Ş., Aksoy, C., Karaboğa, F., Koparan, E.T., Yanmaz, E., Investigation on superconducting and magnetic levitation force behaviour of excess Mg doped-bulk MgB2 superconductors, Cryogenics, 101 (2019) 131-136.

[8] Tixador P 2006 Concepts for HTS and MgB2 in transformers vol 47 (Trans Tech Publ) pp 195– 203

[9] Ballarino A, Bordini B and Giannelli S 2016 MgB2 Transmission Lines for the Large Hadron Collider MgB2 Superconducting Wires: Basics and Applications (World Scientific) pp 581–91 111

[10] Razeti M, Angius S, Bertora L, Damiani D, Marabotto R, Modica M, Nardelli D, Perrella M and Tassisto M 2008 Construction and Operation of Cryogen Free MgB2 Magnets for Open MRI Systems IEEE Trans. Appl. Supercond. 18 882–6

[11] Nakamura T, Yamada Y, Nishio H, Kajikawa K, Sugano M, Amemiya N, Wakuda T, Takahashi M and Okada M 2012 Development and fundamental study on a superconducting induction/synchronous motor incorporated with MgB 2 cage windings Supercond. Sci. Technol. 25 014004

[12] Deng Z, Zhang W, Zheng J, Ren Y, Jiang D, Zheng X, Zhang J, Gao P, Lin Q, Song B and Deng C 2016 A High-Temperature Superconducting Maglev Ring Test Line Developed in Chengdu, China IEEE Transactions on Applied Superconductivity 26 1–8

[13] Lilit M 2021 China debuts train prototype that can hit speeds of 620 kilometers per hour

[14] http://fs.magnet.fsu.edu/~lee/plot/plotarchive.htm (Accessed on 19th January 2017)

[15] Dancer C E J, Mikheenko P, Bevan A, Abell J S, Todd R I and Grovenor C R M, A study of the sintering behaviour of magnesium diboride'' 2009 *J. Europ. Cer. Soc.* **29** 1817.

[16] Takano Y, Takeya H, Fujii H, Kumakura H and Hatano T , Superconducting properties of MgB2 bulk materials prepared by high-pressure sintering', 2001 *Appl. Phys. Lett.* **78** 2914.

[17] Lee S Y, Yoo S I, Kim Y W, Hwang N M, Kim D Y, Preparation of dense MgB2 bulk superconductors by spark plasma sintering', 2003 *J. Am. Ceram. Soc.* **86** 1800.

[18] Durrell J H, Dancer C E J, Dennis A, Shi Y, Xu Z, Campbell A M, Hari Babu N, Todd R I, Grovenor C R M and Cardwell D A, 'A trapped field of 3 T in bulk MgB2 fabricated by uniaxial hot pressing'' 2012 *Supercond. Sci. Technol.* **25** 112002.

[19] Liao X Z, Serquis A, Zhu Y T, Civale L, Hammon D L, Peterson D E, Mueller F M, Nesterenko V F and Gu Y, Defect structures in MgB2 wires introduced by hot isostatic pressing, 2003 Supercond. Sci. Technol. 16 799.

[20] DeFouw and Dunand D C, In situ synthesis of superconducting MgB2 fibers within a magnesium matrix'' 2003 Appl. Phys. Lett. 83 120.

[21] Giunchi G, Ripamonti G, Cavallin T and Bassani E, The reactive liquid Mg infiltration process to produce large superconducting bulk MgB2 manufacts 2006 *Cryogenics* **46** 237.

[22] Ashutosh Bhagurkar, Processing of MgB2 Bulk Superconductor by Infiltration and Growth, Doktora Tezi, Brunel Üniversitesi, BCAST, Londra, İngiltere, 2017.

[23] Giunchi G, Ripamonti G, Raineri S, Botta D, Gerbaldo R and Quarantiello R, Grain size effects on the superconducting properties of high density bulk MgB2'' 2004 Supercond. Sci. Technol. 17 S583.

[24] Giunchi G, Orecchia C, Malpezzi L and Masciocchi N, Analysis of Minority Crystalline Phases in Bulk Superconducting MgB2 Obtained by Reactive Liquid Mg Infiltration'' 2006 *Physica C* **433** 182.

[25] Canfield P C, Finnemore D K, Bud'ko S L, Ostenson J E, Lapertot G, Cunningham C E and Petrovic C ''Superconductivity in Dense MgB2 Wires'' 2001 Phys. Rev. Lett. 86 2423.

[26] Dunand D C ''Synthesis of superconducting Mg-MgB2 composites'' 2001 Appl. Phys. Lett 79 4186.

[27] Maeda, M., Kim, J. H. , & Dou, S. X. (2012). Structural Characteristic and Superconducting Performance of MgB2 Fabricated by Mg Diffusion Process. In (Ed.), Superconductors - Properties, Technology, and Applications. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/37929.

[28] Prikhna T, Eisterer M, Gawalek W, Mamalis A G, Kozyrev A, Kovylaev V, Hristoforou E, Weber H W, Noudem J G, Goldacker W, Moshchil V, Chaud X, Sokolovsky V, Shaternik A, Dellith J, Schmidt C, Habisreuther T, Litzkendorf D, Dub S, Borimskiy A, Sergienko N, Sverdun V and Prisyazhnaya E 2014 Structure and Functional Properties of Bulk MgB2 Superconductors Synthesized and Sintered under Pressure MSF 792 21–6 .

[29] Inoue, K. Apparatus for Electrically Sintering Discrete Bodies. U.S. Patent No. 3,250,892, 10 May 1966. filed 29 December 1962.

[30] Suarez M, Fernandez A, Menendez J L, Torrecillas R, U. H, Hennicke J, Kirchner R and Kessel T 2013 Challenges and Opportunities for Spark Plasma Sintering: A Key Technology for a New Generation of Materials Sintering Applications ed B Ertug (InTech).

[31] Tokita, M. Mater. 1999 Development of large-size ceramic/metal bulk FGM fabricated by spark plasma sintering Sci Forum 308 83.

[32] Orrù R, Licheri R, Locci A M, Cincotti A and Cao G 2009 Consolidation/synthesis of materials by electric current activated/assisted sintering Materials Science and Engineering: R: Reports 63 127–287.

[33] Noudem J, Dupont L, Bernstein P, Retoux R, Chevallier G, Estournès C, Berger K, Higuchi M, Muralidhar M and Murakami M 2019 Superconducting cryo-magnets processed by spark plasma sintering and texturing Spark Plasma Sintering pp 185–99

[34] DadielJL, Naik SPK, Pęczkowski P, Sugiyama J ,Ogino H, Sakai N, Kazuya Y, Warski T, Wojcik A, Oka T and Murakami M 2021 Synthesis of Dense MgB2 Superconductor via In Situ and Ex Situ Spark Plasma Sintering Method Materials 14 7395

[35] Liu C F, Yan G, Du S J, Xi W, Feng Y, Zhang P X, Wu X Z and Zhou L 2003 Effect of heattreatment temperatures on density and porosity in MgB2 superconductor Physica C: Superconductivity 386 603–6.

BÖLÜM 3

OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI VE OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ OKSİDATİF STRES MEKANİZMALARI[1]

Ceylan FİDAN BABAT[2], Can YILMAZ[3]

1 541803 tez numarasına sahip yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi- Orcid ID: 0000-0003-3135-7056
3 Dr. Öğr. Üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi- Orcid ID: 0000-0002-0028-6614

Obezite yağın adipoz dokuda normal olmayan ya da aşırı bir şekilde birikimi sonucu genel sağlığı olumsuz yönde etkileyen, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi bir dizi kronik hastalık için risk faktörü veya belirleyicidir. (WHO, 2000; Tremmel ve ark., 2017). Ortalama kiloda yetişkin bir erkek bireyde, vücut yağ yüzdesi %15-20 arasındadır. Kadınlarda bu oran daha fazladır ve %25-30 civarındadır. Erkeklerde yağ yüzdesinin vücut ağırlığının %25'ini ve kadınlarda ise %30'unu geçtiği durumda obeziteden söz edilir (Deurenberg ve ark., 1991; Seidell ve Flegal, 1997).

1. Obezitenin Sınıflandırılması

Aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması, bir popülasyon içinde ve/veya popülasyonlar arasındaki ağırlık durumunun anlamlı bir şekilde karşılaştırılmasına ek olarak, daha sonraki çalışmalarda birey ve toplum düzeylerine müdahale için önceliklerin belirlenmesine ve daha fazla değerlendirmesine olanak tanır, bireylerin ve grupların morbidite ve mortalite riskinin artışının tanımlanmasına yardımcı olur (WHO, 2000).

Obezitenin değerlendirilmesinde ilk adım Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin hesaplanmasıdır. VKİ, ağırlığın (kilogram cinsinden) boyun karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle hesaplanır. VKİ, vücut yağ oranı, morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir ve klinik ortamda hızlı ve kolay bir şekilde hesaplanabilir. Ayrıca, obezite tedavisi için izlenecek yöntem VKİ değerlendirilerek belirlenir (Aronne, 2002). 25 kg/m2 VKİ değeri, obezite ile ilişkili kalp-damar yolu hastalıkları, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar için daha yüksek risk taşıyan grubu belirlemek için genel olarak kabul edilen eşiktir (Lyznicki ve ark., 2001). En düşük risk grubuna (VKİ, 19,0 ila 21,9 kg/m^2) kıyasla 23 kg/m^2 VKİ değerlerinde ölüm riski artmaya başlar (Aronne, 2001). Tıbbi risk, VKİ değeri 25,0-29,9 kg/m^2 arasında olan ve "aşırı kilolu" olarak tanımlanan grup ile başlayarak, sınıf I obezite (VKİ, 30,0-34,9 kg/m^2), sınıf II obezite (BMI, 35,0-39,9 kg/m^2) ve sınıf III veya "aşırı obezite" (BMI ≥40 kg/m^2) olmak üzere sınıf derecelerine paralel olarak artar (Hirsch ve ark., 2001). Obezite ile ilişkili komorbiditelerin neden olduğu tahmin edilen ölümlerin %80' inden fazlası VKİ'si en az 30 kg/m^2 olan hastalarda meydana gelmektedir (Aronne, 2001). Tablo 1'de, BMI, bel çevresi ve ilişkili hastalık riskine göre obezitenin bir sınıflandırmasını ve obezite ile ilişkili çeşitli hastalıkları göstermektedir. VKİ'ye göre obezite sınıflandırma sistemi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir.

Tablo 1.VKİ, bel çevresi ve ilişkili hastalık riskine göre obezitenin sınıflandırılması (WHO, 1997)

			Hastalık riski* (normal kilo ve bel çevresine göre)	
	VKİ (kg/m²)	**Obezite Sınıfı**	**Erkek ≤102 cm Kadın ≤ 88 cm**	**>102 cm >88 cm**
Zayıf	<18.5			
Normal†	18.5-24.9			
Kilolu	25.0-29.9		Artmış	Yüksek
Obez	30.0-34.9 35.0-39.9	I II	Yüksek Çok yüksek	Çok yüksek Çok yüksek
Aşırı obez	≥40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

VKİ, vücut kitle indeksi.
* Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıkları riski
† Artan bel çevresi, normal kilolu kişilerde bile artmış riskin bir belirteci olabilir

Obezite, gelişmesinde birçok çevresel, psikolojik ve genetik faktörün rol oynaması, özelliklerinin ve sonucundaki bulguların farklı olabilmesi nedeniyle birkaç şekilde (Tablo 2) sınıflandırılır (Esenlik ve Bolat, 2011).

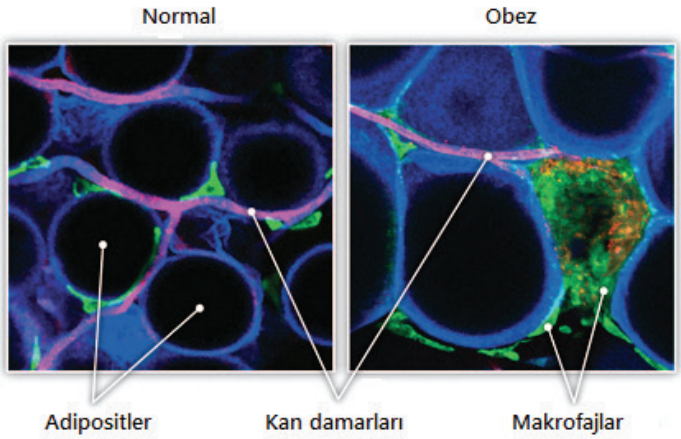
Tablo 2. Obezitenin sınıflandırılması (Pi-Sunyer, 2000)

Sınıflandırma türü			
Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre	**Ortaya çıktığı yaşa göre**	**Vücuttaki yağ birikim lokalizasyonuna göre**	**Etiyolojiye göre**
✓ Hipertrofik tip obezite ✓ Hiperplastik tip obezite	✓ Çocukluk çağında başlayan obezite ✓ Erişkin dönemde başlayan obezite	✓ Android obezite (elma tipi obezite) ✓ Gynoid tip obezite (armut tipi obezite)	✓ Primer obezite (ekzojen obezite) ✓ Sekonder obezite (endojen obezite)

1.1.Obezitenin yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre sınıflandırılması

Canlılar hayatta kalabilmek için dışarıdan enerji almaya ihtiyaç duyarlar. Özellikle gıda alımı fazla olduğunda enerjinin fazlasının depolanması, gıda alınamadığı zamanlarda hayatta kalmayı artırıcı önemli fizyolojik bir aktivitedir. Çok hücreli organizmalar, fazla enerji alındığında lipitleri de-

polamak için özelleşmiş hücre ya da organlara sahiptirler (Birsoy ve ark., 2013). Johnson ve Hirsch'in (1972) çalışmalarından başlayarak, normal ve anormal gelişimdeki adipoz doku büyümesi üzerine, hücre büyüklüğü ve hücre sayısı açısından dokunun durumunu karakterize eden çok sayıda çalışma yapılmıştır (Jo ve ark., 2009). Lipidlerin alımı, esterleşmesi, lipolizis ve preadipositlerin farklılaşmasındaki biyokimyasal süreçlere göre enerji dengesine bir cevap oluşturmak için, adiposit sayısı ve morfolojisi değişim göstermektedir (Gray ve Vidal-Puig, 2007). Obez hastaların adipoz doku kitlesinin hücresel karakterine bağlı olarak iki obezite şekli ortaya çıkar: hiperplastik tip obezite ve hipertrofik tip obezite (Salans ve ark., 1973). Adipoz dokudaki preadipositlerin yaşam boyunca olgun adipositlere dönüşebilmesiyle, depolama ihtiyacı arttığında ve gerekli olduğunda adipoz dokunun genişlemesi mümkün olmaktadır. Aşırı gıda alımında ve depolama ihtiyacına göre olgun adipositler büyüklüklerini artırırlar (Şekil 1.1) ve hipertrofik olurlar (Gray ve Vidal-Puig, 2007).



Şekil 1. Normal ve hipertrofik adiposit görünümü (Lumeng, 2010).

Pozitif enerji dengesi sırasında adipozun büyümesi, adipositlerin sayısında bir artış (hiperplazi) ve/veya yağ hücrelerinin boyutunda bir artış (hipertrofi) ile ortaya çıkabilir. Adiposit sayısı yaşamın erken evrelerinde kısmen belirlenmiş olmasına rağmen, öncül hücrelerden oluşan adipositlerin (preadipositler) sayısı yetişkinlik döneminde artabilir (Rácz ve ark., 2014).

1.1.1. Hipertrofik tip obezite

Obezitenin oluşumu ile metabolik hastalıkların ortaya çıkmasının göstergesi, adipoz dokularda görülen hücresel yapı değişiklikleridir (Sun ve ark., 2011). Hastalarda ilk olarak, mevcut adipoz hücrelerinde trigliserit depolanmasının artışı, adipoz hücrelerini uygun olmayan bir şekil-

de genişleterek insülin direncine ve inflamasyona sahip bozuk bir adipoz doku ile karakterize hipertrofik obeziteye yol açar. Hipertrofi, obezitenin ilerlemesinde, ek yağ depolama kapasitesine duyulan ihtiyacı karşılamak için, hiperplazi öncesinde oluşur. Metabolik sendromlu obezlerde adipoz dokunun karakteristik yapısı adiposit hipertrofisi şeklindedir. Hipertrofik obezite, subkütanöz yağ dokusunun yeni adipoz öncül hücrelerini oluşturma ve farklılaştırma yeteneğinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Lipit birikimi sırasında subkütanöz yağ dokusunda yeni adipoz hücresi alma yeteneği, uygun olmayan adipoz hücre genişlemesini (hipertrofik obezite) önlemektedir (Faust ve ark., 1978; Gustafson ve ark., 2009; Sun ve ark., 2011; Gustafson ve ark., 2013)

Adipositlerin boyutu, triaçilgliserollerin depolanması ve salınması arasındaki dengeye cevap verir. Artan gıda alımı ve artmış insülin salgılanması lipogenezi destekleyecektir. Diğer yandan, egzersizde ve lipolitik hormonların salgılanmasındaki artış yağ kullanımını teşvik edecektir. Bu durum, hipertrofik obezitenin dinamik ve geri dönüşümlü olduğu anlamına gelir (Rácz ve ark., 2014).

Hipertrofik obezitede, mevcut yağ hücreleri, obezitenin patofizyolojisinde rol alan proteinleri ve metabolitleri üretir. Bu proteinler, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin trigliseritlerinin ve şilomikronların hidrolizine katkıda bulunan lipoprotein lipazları, sitokinleri (tümör nekrotizan faktör- ve interlökin-6) ve anjiyotensinojenleri içerir. Hipertrofilli yağ hücresi ayrıca obez hayvan modellerinde yer alan bir hormon olan leptini üretir. Hipertrofik tip obezite bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon gibi obezitenin metabolik komplikasyonları ile ilişkilidir (Aronne, 2002).

1.1.2. Hiperplastik (hipersellüler) tip obezite

Adipoz hücrelerinde trigliseritlerin depolanmasının artışı yeni yağ hücrelerinin artışı (hiperplazi) şeklinde bir mekanizma ile de gerçekleşebilir (Gustafson ve ark., 2009). Artmış toplam adiposit hücresi sayısıyla karakterize olan hipersellüler tip obezite, tipik olarak, VKİ< 40 kg / m^2 olan hastaları etkiler (Aronne, 2002).

Yağ hücrelerinin ömrü çok uzun olduğundan, boyutları depolanan triaçilgliserollerin miktarına göre değişir, ancak toplam sayısında ya hiç değişiklik olmaz ya da çok kısıtlı bir değişim gözlenir. Bu gerçek, hiperplastik obeziteye sahip bireylerin ömürleri boyunca yağ hücrelerinin toplam kütlesinde bir artış olduğunu ve adipositlerin sayısında bir azalma olmaksızın küçülme meydana geldiğini gösterir (Rácz ve ark., 2014).

Obezitenin bu iki hücresel şekli, deri altı ile daha derin depo bölgeleri arasında çeşitli yağ dağılımlarından bağımsızdır. Bu farklı hücresel şekiller vücut büyüklüğü, vücut kompozisyonu, obezitenin derecesi, süresi ve

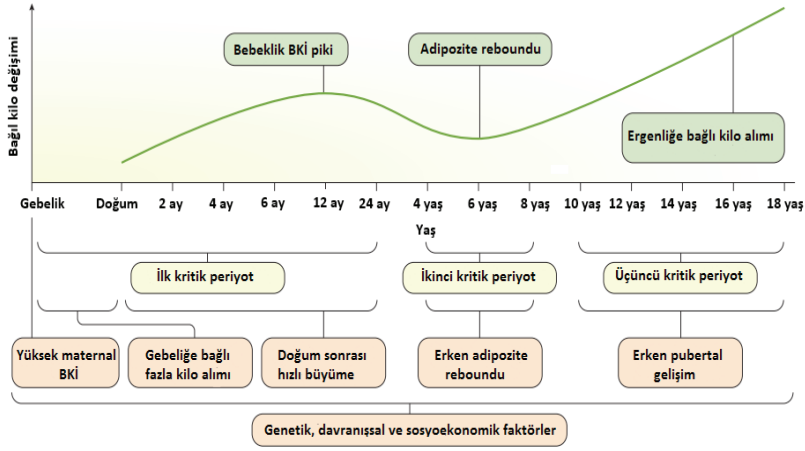
başlangıç yaşı gibi çeşitli parametreler açısından incelendiğinde, yalnızca, obezitenin başlangıç yaşı açısından hiperplastik tip obezite hipertrofik tip obeziteden ayrılır: hiperplastik obezite erken başlangıç yaşı, hipertrofik obezite geç başlangıç yaşı ile karakterizedir. Adipoz dokusunun hipersellüleritesinin en sık ortaya çıktığı iki farklı dönem: ilk birkaç yıl içindeki çok erken dönem veya 9 ila 13 yaş arasıdır (Salans ve ark, 1973). Hipertrofik obezitenin insülin direnci ve diğer metabolik komplikasyonlarla olan ilişkisi hiperplastik obeziteye oranla çok daha kuvvetlidir. Yeni yağ hücrelerinin oluşması yetişkinlerde daha az görülür; ancak, ortaya çıktığında, genellikle "obez ama metabolik olarak normal" olarak tanımlanırlar (Gustafson ve ark., 2009).

1.2.Obezitenin ortaya çıktığı yaşa göre sınıflandırılması

Obezitenin başlangıç yaşının belirlenmesi potansiyel olarak obeziteye katkıda bulunan yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkilendirilebileceği ve hiperplastik tip obeziteyi hipertrofik tip obeziteden ayırabilecek klinik bir belirteç olabileceği için önemlidir (Aronne, 2002).

1.2.1. Çocukluk çağında başlayan obezite

Erken başlangıçlı şişmanlık, yaygın olması, çocukluk çağında başlayıp erişkin dönemde de devam edebilmesi (Şekil 1.2), tip II diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi erişkin metabolik komplikasyonlarına sebep olması ile düşük özgüven, depresyon ve olumsuz benlik imajı gibi psikososyal problemlere kaynak olabilmesi dolayısıyla halk sağlığı açısından büyük bir sorundur (Lo ve ark., 2014; Lee ve ark., 2016).



Şekil 2. Obezitenin gelişimindeki kritik dönemler (González-Muniesa ve ark., 2017).

İnsanlarda bebeklik dönemi, hem ilk yılda yaklaşık 6 kg alınmasına, hem de vücut boyutunun ortalama üç katına çıkmasına bağlı olarak en yüksek kilo alınan dönemdir. Bebeklikteki bu hızlı kilo artışı, çocukluk ve erişkin obezite riski ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir (Lakshman ve ark., 2012). Adipoz dokunun ontogenetik gelişiminde "erken çocukluk dönemi" ve "ergenlik dönemi" olmak üzere önemli iki kritik dönem daha vardır ve bu dönemlerde adipoz doku kitlesi hızlandırılmış bir birikim ile doğumdan ergenliğe kadar artar. Normal kiloya sahip çocuklarda adiposit boyutu erken çocukluk döneminden ergenlik dönemine ve sonrasında erişkin döneme kadar artar. Obez çocuklarda ise adiposit boyutu 6-8. yaşlarda zaten önemli ölçüde artmıştır ve daha sonra, erken erişkinlik dönemine kadar nispeten sabit kalması, obez çocuklarda daha büyük olan adiposit boyutunun çocukluk çağında belli bir düzeye erişebileceğini göstermektedir (Landgraf ve ark., 2015).

Çocukluk çağı obezitesi sıklıkla hiperplastik tip obezite sınıfında değerlendirilir. Büyümenin erken dönemlerinde hiperplazi, adipoz doku kitlesinin artışına önemli ölçüde katkıda bulunur; ardından kombine hipertrofi ve hiperplazi periyodu gelir. Bu kavramda, erişkin döneme gelindiğinde, adipositler artık çoğalamaz ve yağ dokusu sadece hipertrofiye bağlı olarak boyutlarını artırabilir (Bulfer ve Allen, 1979).

Erken çocukluk döneminde fazla kilolu veya şişman olanların ergenlik ve yetişkinlik döneminde obez olma olasılığı daha yüksektir ve bu duruma genetik faktörler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler neden olur (Lee ve ark., 2016). Whitaker ve ark., (1997) çalışmalarında obez olmayan ebeveynlere sahip üç yaş altı obez çocukların yetişkinlikte obezite için düşük risk taşıdığını, ancak daha büyük çocuklarda görülen obezitenin ebeveynlerin obez olup olmadığına bakılmaksızın, yetişkin obezitesinin önemli bir göstergesi olduğunu; ayrıca, parental obezitenin, 10 yaşın altındaki hem obez hem de obez olmayan çocuklar arasında yetişkin obezite riskini ikiye katladığını göstermişlerdir.

1.2.2. Erişkin dönemde başlayan obezite

Erişkin dönemde başlayan obezite yağ hücrelerinin boyutunun lipit depolanma artışına bağlı olarak artması ile karakterize olan hipertrofik tip obezite sınıfında değerlendirilmektedir (Bulfer ve Allen, 1979). Başlangıç yaşı kimi çalışmada 18 yaş ve sonrası olarak tanımlanırken (Nasr ve ark., 1982) kimi çalışmada ise 20 yaş ve üzeri (The ve ark., 2010) olarak kabul edilmiştir. Obezitenin erişkin yaşta başlamasında birçok faktör rol oynayabilir; ancak, yaşam tarzındaki değişim (fiziksel olarak aktif yaşam tarzından hareketsiz yaşam tarzına geçiş) temel faktörlerden biridir. Multimedya kullanımının (bilgisayar, TV, internet) yanısıra ulaşım için motorlu araç kullanımının artışı ve fiziksel olarak yoğun mesleklerin sayısı-

nın azalması gibi durağan yaşam tarzı tipleri enerji tüketiminde azalmaya yol açarken, sağlıksız gıdaların aşırı tüketimi enerji alımında artışa neden olur. Enerji alımı ve enerji tüketimindeki küçük bireysel değişiklikler bile, sistematik enerji dengesizliğine (örneğin enerji alımının enerji tüketimini aşması) ve obezitede popülasyon boyutunda ciddi değişikliklere yol açabilir (Hill ve ark., 2003; Pratt ve ark., 2012).

1.3.1.3. Obezitenin vücuttaki yağ birikim lokalizasyonuna göre sınıflandırılması

İnsanlarda yağ dağılımı hem yaşa hem de cinsiyetine bağlıdır; cinsiyete bağlı yağ dağılımı bebeklik, erken çocukluk ve yaşlılıkta benzerdir, ancak yağ dağılımındaki farklılıklar erken gençlik yaşlarından orta yaşlara kadar olan dönemde ortaya çıkar. İnsanlarda yağ dağılımı, cinsiyet hormonları tarafından düzenlenir ve yağ bir bölgede biriktirildiği zaman, aynı zamanda vücudun bir başka bölgesinden de kullanılabilir (Singh ve Singh, 2006). Bjorntorp (1987, 1991) ve Rebuffé-Scrive ve ark., (1985) tarafından yapılan kapsamlı çalışmalar, cinsiyet hormonlarının belirli bölgesel adipoziteyi etkilediği ve yağ kullanımını ve birikimini düzenlendiğini göstermiştir. Basitçe ifade edilirse, östrojen, abdominal bölgede yağ birikimini önlerken gluteofemoral bölgedeki yağ birikimini diğer vücut bölgelerinde olduğundan daha fazla uyarır. Buna karşılık testosteron, abdominal bölgede yağ birikimini uyarır ve gluteofemoral bölgede yağ birikimini önler (Singh ve Singh, 2006).

Vücut yağının dağılımı total adipoziteye göre daha önemlidir ve hastalık riskleri ile doğrudan ilişkilidir (Koster ve ark., 2015). Bunun sebebi vücuttaki yağ dağılım şeklinin, obeziteden daha önemli bir morbidite ve mortalite faktörü olmasıdır. Bazı obez bireyler vücudun üst kısımlarında yağ depolarken, diğerleri vücutlarının alt kısımlarında yağ depolar. Bu durum, iki tip obeziteye neden olur: Android tip obezite ve gynoid tip obezite (Rácz ve ark., 2014).

1.3.1. Android obezite (elma tipi obezite)

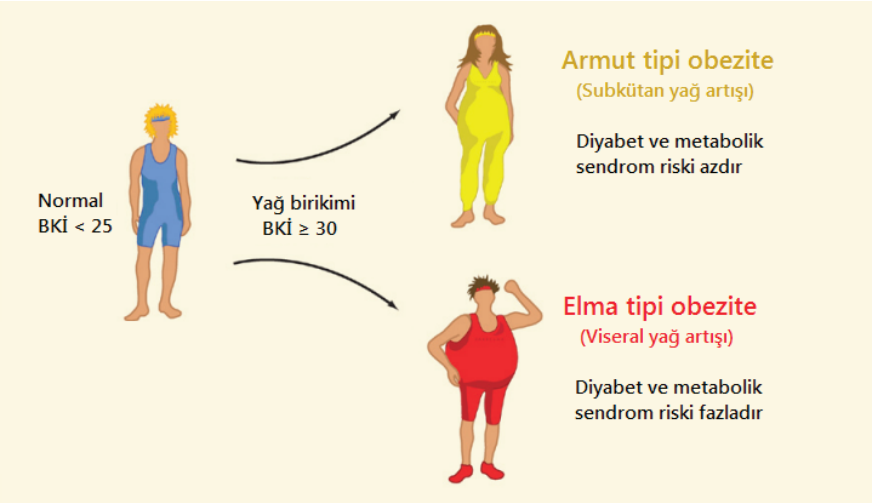
Erkeklerde daha sık görülen bu obezite türüne International Obesity Task Force (*IOTF, 2004)* "erkeklerde 102 cm'den ve hamile olmayan kadınlarda ise 88 cm'den büyük bel çevresi" şeklinde bir tanımlama getirmiştir. Özellikle üst vücutta depolanan fazla vücut yağı, aynı zamanda, elma şeklinde obezite veya abdominal obezite olarak da bilinen üst vücut şişmanlığı ile sonuçlanır. Üst vücut obezitesini tanımlamak için kullanılan diğer isimler arasında *merkezi obezite*, *trunkal obezite* veya *android obezite* bulunur. Halk dilinde, elma şekli obezitesine bazen "göbek" veya "bira göbeği" denir. Yani aşırı yiyecek tüketimine ek olarak fazla miktarda bira veya başka alkollü içecek tüketen kişilerde yaygın olarak görülen göbek yapısıdır (Uzogara, 2016). Tipik olarak, üst vücut şişmanlığı erkeklerde

daha sık görülse de kadınlarda da yaygındır ve yağ hücrelerinin hacimce büyümesi ile karakterize olan hipertrofik tip obezite sınıfında değerlendirilir (Patidar, 2013; Işık ve ark., 2017). Menstrüel anormallikleri olan veya doğum sonrası hormon tedavisi gören kadınlar, bu tip obeziteye daha yatkındırlar (Patidar, 2013). Bu tip obeziteden muzdarip kadınlar, hirşutizm olarak adlandırılan vücut kıllılığı gibi daha erkeksi bir özellik geliştirirler ve genellikle aynı tip obeziteden muzdarip erkeklerden daha fazla yağa sahiptirler (Ojiegbe, 2016).

Android tip obezite, deri altı ve iç karın bölgesi kompartmanlarındaki adipoziteden katkılar alır. İntra-abdominal yağ (visseral yağ), iç organlar ve peritonda, bağırsakların dorsal sınırı ve böbreğin ventral yüzeyinde bulunan yağ olarak tanımlanmıştır (Desprès, 2006). Hastanın yağ dokusu özellikle karnın üst kısmı, omuzlar, yüz, kol, boyun ve göğüste birikmiştir ve vücudun alt kısmı, üst kısma kıyasla orantısız olarak daha incedir (Patidar, 2013). Ayrıca android tip obezitede bel/kalça oranı erkekte 0,95'den, kadında ise 0,8'den fazladır (Ojiegbe, 2016).

J.Vague, 1947'de obezitenin metabolik komplikasyonlarının en önemli faktörü olarak bölgesel adipoz doku dağılımının önemini öngören ilk kişiydi. Vague android obezitenin hızlandırılmış ateroskleroz, tip 2 diabetes mellitus ve gut ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Vague'in öncüsü olduğu bu fikir sayısız deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır ve android obezitenin neden olduğu durum "X-sendromu", "metabolik sendrom" veya basitçe "insülin direnci sendromu" olarak adlandırılmıştır (Rácz ve ark., 2014).

Sonuç olarak günümüzde de android tip şişmanlığın Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, dislipidemi gibi birçok hastalık için risk faktörü olduğu (Şekil 1.3) ve bu tip obeziteye sahip bireylerin kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğer hastalığı ve bazı kanser türleri (kolon, mide ve meme) gibi çeşitli hastalıklara karşı daha savunmasız olduğu bilinmektedir (Yen, 1994; Uzogara, 2016). Üst vücut obezitesinin erkeklerde daha sık görülmesi hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi metabolik anormalliklere sahip olma olasılıklarını yükseltir ve bu durum erkeklerin neden daha yüksek ölüm oranlarına ve koroner kalp hastalığı insidansına sahip olduğunu açıklayabilir. Kadınlarda da android tip yağ paterni, kalp hastalığı geliştirme olasılığını artırır (Yen, 1994).



Şekil 3. Armut ve elma tipi obezite (Gesta ve ark., 2007).

1.3.2. Gynoid tip obezite (armut tipi obezite)

Esas olarak alt vücutta kalça, uyluk ve bacak bölgelerinde artmış subkütanöz yağ, alt vücut obezitesi veya armut şekli obezitesi ile sonuçlanır. Armut şekli obezitesi, *gluteal obezite*, *periferik obezite* veya *ginoid obezite* gibi çeşitli isimlerle de bilinmektedir (Gesta ve ark., 2007; Uzogara, 2016). Kadınların daha fazla etkilenmesine rağmen, bu tür obezite her iki cinsiyette de yaygındır ve yağ hücre sayısındaki artış ile karakterize olan hiperplastik tip obezite sınıfında değerlendirilir (Patidar, 2013; Işık ve ark., 2017). Bu tür yağ birikiminde östrojen özellikle gluteofemoral bölgedeki yağ birikimini diğer vücut bölgelerinde olduğundan daha fazla uyarır (Singh ve Singh, 2006).

Gynoid obezite aşırı adipozitenin lokomotor zorluk, abdominal basınç, solunum hareketinin sınırlanması, venöz ve lenfatik dolaşımın yavaşlaması, selülit gibi doğrudan mekanik komplikasyonları ile ilişkilidir (Vague, 1956). Subkütan veya armut tipi obezitesi olan bireyler plazma lipid bozuklukları (aterojenik dislipidemi), artmış kan basıncı, yüksek plazma glikozu ve protrombotik durum ile karakterize metabolik sendrom komplikasyonları için düşük risk altında iken, visseral veya elma tipi obezitesi olan kişiler bu komplikasyonlar ve metabolik sendromun koroner kalp hastalığı, inme, tip 2 diyabet ve komplikasyonları, yağlı karaciğer, kolesterol safra taşı ve muhtemel bazı kanser türleri gibi klinik sonuçları açısından yüksek risk altındadır (Şekil 2.1) (Grundy, 2000; Gesta ve ark., 2007).

Bouchard 1991 yılında basit üst vücut obezitesi (elma tipi) ve alt vücut obezitesi (armut tipi) şeklindeki sınıflandırmaya yeni bir düzenleme ge-

tirmiş ve adipoz dokusunun topografyasının kesin tahminine dayanarak, dört farklı tipte obezite önermiştir:

i. İlk tip, herhangi bir bölgesel farklılık olmaksızın vücut yağının tüm vücuda benzer oranlarda dağılması ile karakterizedir ve *ovoid tip* olarak isimlendirilir.

ii. İkinci tip, özellikle abdominal bölgede, gövdede aşırı deri altı yağı olarak tanımlanır ve android veya elma tipi yağ birikimine eşdeğerdir. Yapılan çalışmalarda bu tip obezite ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

iii. Üçüncü tip, abdominal viseral bölgede aşırı miktarda yağ birikimi ile karakterizedir ve abdominal viseral obezite olarak adlandırılabilir. Yapılan çalışmalarda üçüncü tip obezitede meydana gelen viseral yağ dokusu artışı ile glikoz intoleransı, hiperlipidemi ve yüksek tansiyon riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Tip 3 şişmanlıkta Tip 2 şişmanlıktan farklı olarak yağ deri altında değil iç organların etrafında (viseral yağ) daha fazladır. Üçüncü tip obezite erkeklerde daha sık görülür ve yaşın ilerlemesiyle beraber yağ birikiminde artış meydana gelir.

iv. Dördüncü tip, gluteofemoral obezite olarak tanımlanır ve sıklıkla kadınlarda görülür (gynoid obezite). Armut tipi şişmanlık yağ birikimine eşdeğerdir. Uyluk ve kalçada aşırı yağ depolanması gözlenir (Bouchard, 1991; Akbulut ve ark., 2007; Rácz ve ark., 2014).

Her ne kadar bu sınıflandırma basit üst/alt sınıflara göre daha bilimsel olsa da, halk sağlığı ve genel tıbbi uygulamada, basit sınıflamanın kullanılması yeterlidir çünkü üst vücut obezitesi her zaman viseral obezite ile ilişkilidir (Rácz ve ark., 2014).

1.4.1.4. Obezitenin etiyolojiye göre sınıflandırılması

Primer ve sekonder tip obezitenin etyopatogenezinde rol alan faktörler Tablo3'de görülmektedir.

Tablo 3. Çocukluk çağı obezitesinin nedenleri (Hoey, 2014)

Primer Obezite (%95-99)	• Çevresel Faktörler ✓ Gıda alımı ✓ Egzersiz ✓ Duygusal Problemler
	• Genetik Eğilim
Sekonder Obezite (% 1-5)	• Endokrin Hastalıklar ✓ Hipotiroidi ✓ Büyüme hormonu eksikliği ✓ Cushing sendromu
	• Genetik Sendromlar ✓ Prader Willi ✓ *Laurence Moon Biedl* ✓ *Albright*'ın herediter *osteodistrofisi* ✓ *Melanokortin 4 Reseptör* Gen Mutasyonu, leptin eksikliği
	• Merkezi Sinir Sistemi ✓ Hipotalamik tümörler / lezyonlar

1.4.1. Primer obezite (ekzojen obezite)

Bu tip obezite *basit* veya *ekzojen obezite* olarak da isimlendirilir. Obez çocukların %95-99'unda ekzojen obezite görülmekle birlikte %1-5'inde sekonder organik obezite görülür. Bu çocuklarda obezite genellikle dengesiz beslenme nedeniyle alınan enerji ve kullanılan enerji arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelir ve bu çocuklar ergenlik dönemine erken girme eğilimindedir. Ayrıca yetişkin yaşta boyları ailenin beklediğinden daha kısadır (Hoey, 2014). Pediatrik birincil obezite, metabolik, genetik, beslenme, sosyoekonomik, kültürel, psikolojik ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkili çok faktörlü bir etiyolojik durumdur (de Morais Macieira ve ark., 2017).

1.4.2. Sekonder obezite (endojen obezite)

Her ne kadar kilo alımı vakaları aslında artmış kalori alımı ve hareketsiz yaşam tarzı ile ilişkili olsa da iştahı, metabolizmayı, enerji dengesini ve yağ dağılımını etkileyen nöroendokrin, hipotalamik veya genetik bozukluklar sekonder tip obeziteye neden olabilir (Karam ve McFarlane, 2007; Hoey, 2014).

Sekonder tip obezite basit obeziteye göre çok daha az sıklıkta görülür ve çocukluk çağı obezitesine neden olan sekonder nedenler %1-5'lik bir grubu oluşturmaktadır (Hoey, 2014).

2 Obezite ile İlişkili Oksidatif Stres Mekanizmaları

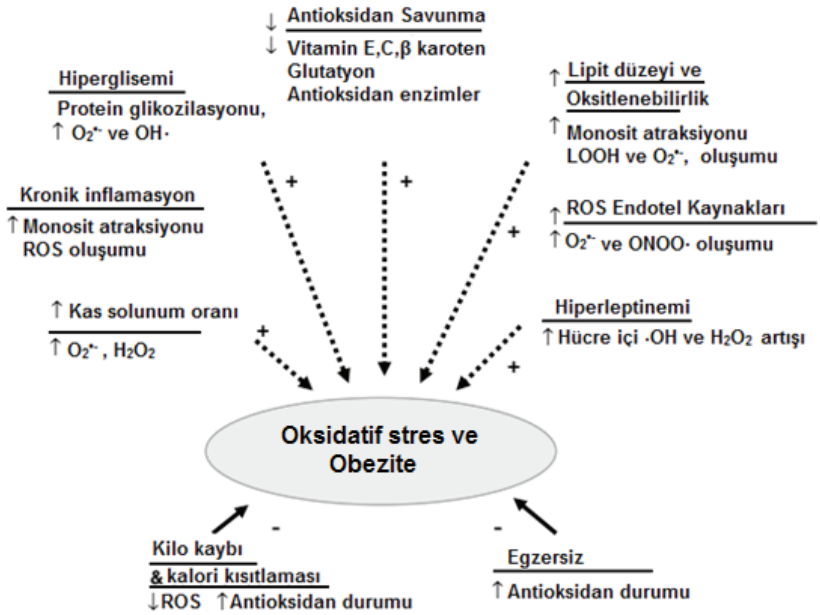
Serbest radikaller, yakınlarında bulunan moleküllere hızla bağlanan,

eşleşmemiş elektronlara sahip yüksek oranda reaktif olan moleküllerdir. Reaktif oksijen türleri (ROS), dokularda yüksek oranda reaktif olan, eşlenmiş ya da eşlenmemiş elektronlara sahip oksijen içeren moleküllerdir. ROS, süperoksit ($O_2^{\bullet -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), nitrik oksit (NO), hipoklorit ve peroksiniti (ONOO-) içerir. Düşük konsantrasyonlarda serbest radikal, ROS ve diğer azot türleri normal hücre redoks durumu, hücre fonksiyonu ve hücre içi sinyalizasyon için gereklidir. Bununla birlikte, bazı hastalık durumlarında serbest radikaller fazlasıyla üretilir. Yüksek ROS ve serbest radikal konsantrasyonları, DNA, protein, karbonhidrat ve lipit bileşenlerine zarar verir ve hücre fonksiyonunu tehlikeye atar (Vincent ve Taylor, 2005).

Epidemiyolojik ve klinik pek çok çalışma, obezitenin, değişen redoks durumu ve artmış metabolik risk ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Şekil 1.13) (Tran ve ark., 2013; Franch ve ark., 2013; Warolin ve ark, 2014).

Oksidatif stres hem obezitenin bir sonucu hem de obezitenin tetikleyicisi olabilir. Kronik aşırı beslenme, yüksek oranda karbonhidrat, doymuş yağ asitleri ve trans-yağ asitleri içeren besinlerle beslenmek, hücre içi yolları uyararak, NADPH oksidazlardan (Nox) süperoksit üretimi, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehit otoksidasyonu gibi çok sayıda biyokimyasal mekanizma yoluyla oksidatif strese yol açar (Sies ve ark., 2005; Serra ve ark., 2013). Oksidatif stres, beyaz yağ dokusu birikimini uyararak ve gıda alımını değiştirerek obezitenin gelişiminde etkili olabilir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmaları oksidatif stresin olgun adipositlerin boyutunu, adiposit proliferasyonunu ve adiposit farklılaşmasını artırdığını göstermektedir (Furukawa ve ark., 2004; Lee ve ark., 2009; Higuchi ve ark., 2013) ve reaktif oksijen türlerinin tokluk ve açlık davranışını kontrol eden hipotalamik nöronlar üzerinde farklı etkiler yaparak vücut ağırlığının kontrolünde rol aldığı görülmektedir (Horvath ve ark., 2009). Ayrıca, obezitenin kendi başına sistemik oksidatif stresi indükleyebileceği de gösterilmiştir: aslında yağ birikiminin, adipositlerde ROS üretiminin artmasına neden olan Nox aktivitesini ve endoplazmik retikulum (ER) stresini arttırdığı gösterilmiştir (Furukawa ve ark., 2004; Mlinar ve Marc 2011).

Obezitede oksidatif strese katkıda bulunan diğer faktörler, tokluk sonrası anormal ROS üretimi (Patel ve ark., 2007), hiperleptinemi (Beltowski, 2012), kronik inflamasyon (Bondia-Pons ve ark., 2012), doku fonksiyon bozukluğu (Serra ve ark., 2012) ve yetersiz antioksidan savunmasıdır (Chrysohoou ve ark., 2007).



Şekil 4. Obezite ile ilgili oksidatif stres mekanizmaları (Vilcent ve Taylor, 2005).

Obezitede oksidatif stresi azaltma stratejileri arasında ise kilo verme, fiziksel aktiviteyi arttırma ve antioksidan bakımından zengin beslenme vardır. Kilo vermenin oksidasyon belirteçlerini azalttığı, antioksidan savunmayı arttırdığı ve insan obezitesi ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler riskleri iyileştirdiği (Bigornia ve ark., 2010) bilinmektedir (Savini ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

Akbulut, G., Özmen, M., Besler, T., 2007. Çağın Hastalığı Obezite. ***TUBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi***, **2** (7): 2-15.

Aronne, L. J., 2002. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. ***Obesıty Research***, **10** (2): 105-115.

Aronson, S. M., 2003. The Verbiage of Obesity. ***Medicine and Health Rhode Island***, **86** (5): 154.

Birsoy, K., Festuccia, W. T., Laplante, M., 2013. A comparative perspective on lipid storage in animals. ***J Cell Sci*, 126** (7): 1541-1552.

Björntorp, P. (1987). Fat cell distribution and metabolism. ***Annals of the New York Academy of Sciences***, **499** (1): 66-72.

Björntorp, P. (1991). Adipose tissue distribution and function. ***International Journal of Obesity***, **15** (2): 67-81.

Bouchard, C., 1991. Heredity and the path to overweight and obesity. ***Medicine and Science in Sports and Exercise***, **23** (3): 285-291.

Bulfer, J. M., Allen, C. E., 1979. Fat cells and obesity. ***BioScience***, **29** (12): 736-741.

de Morais Macieira, L. M., de Andrade Saraiva, J. M. T. L., da Conceição Santos, L., 2017. Overweight and obesity and their associated factors among early adolescence school children in urban and rural Portugal. ***BMC Nutrition***, **3** (1): 17.

Després, J. P., 2006. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. ***European Heart Journal Supplements***, **8**: B4-B12.

Deurenberg, P., Weststrate, J. A., Seidell, J. C., 1991. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sexspecific prediction formulas. ***British Journul of Nutrition***, **65** (2): 105-114.

Esenlik, E., Bolat, E., 2011. Obezite ve ortodonti ilişkisi. ***SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi***, ***2*** (2): 101-111.

Faust, I. M., Johnson, P. R., Stern, J. S., Hirsch, J., 1978. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. ***American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism***, **235** (3): E279-E286.

Gesta, S., Tseng, Y. H., Kahn, C. R., 2007. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. ***Cell***, **131** (2): 242-256.

González-Muniesa, P., Mártinez-González, M. A., Hu, F. B., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Loos, R. J. F., Moreno, L. A., Bray, G. A., Martinez, J. A., 2017. Obesity. ***Nature Reviews Disease Primer***,**15** (3): 17034.

Gray, S. L., Vidal-Puig, A. J., 2007. Adipose tissue expandability in the mainte-

nance of metabolic homeostasis. ***Nutrition Reviews***, **65**: 7-12.

Grundy, S. M., 2000. Metabolic complications of obesity. ***Endocrine***, **13** (2): 155-165.

Gustafson, B., Gogg, S., Hedjazifar, S., Jenndahl, L., Hammarstedt, A., Smith, U., 2009. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man**.** ***American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism***, **297** (5): E999-E1003.

Gustafson, B., Hammarstedt, A., Hedjazifar, S., Smith, U., 2013. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. ***Diabetes***, **62** (9): 2997-3004.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., Reed, G. W., Peters, J. C., 2003. Obesity and the environment: where do we go from here?. ***Science***, **299 (**5608): 853-855.

Hirsch J, Salans LB, Aronne LJ. Obesity. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2001, pp. 1239–46.

Hoey, H., 2014. Management of obesity in children differs from that of adults. ***Proceedings of the Nutrition Society***, **73** (4): 519-525.

International Obesity Task Force, 2004. Management of Obesity in Adults: Project for European Primary Care**.** ***International Journal of Obesity***, **28**: 226-231.

Işık, Ö., Yıldırım, İ., Yıldırım, Y., Karagöz, Ş., Ersöz, Y., Doğan, İ., 2017. Üniversite Öğrencilerinde Farklı Ölçüm Yöntemlerine Göre Obezite Prevalansı. ***İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi***, **4** (2): 20-33.

Jo, J., Gavrilova, O., Pack, S., Jou, W., Mullen, S., Sumner, A. E., Cushman, S. W., Periwal, V., 2009. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. ***PLoS Computational Biology***, **5** (3): e1000324.

Johnson, P. R., Hirsch, J., 1972. Cellularity of adipose depots in six strains of genetically obese mice. ***Journal of Lipid Research***, **13** (1): 2-11.

Karam, J. G., McFarlane, S. I., 2007. Secondary causes of obesity. ***Clinical Practice***, **4 (**5): 641-650.

Koster, A., Murphy, R. A., Eiriksdottir, G., Aspelund, T., Sigurdsson, S., Lang, T. F., Gudnason, V., Launer, L. J., Harris, T. B., 2015. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. ***Obesity***, **23** (4): 893-897.

Lakshman, R., Elks, C. E., Ong, K. K., 2012. Childhood obesity. ***Circulation***, **126** (14): 1770-1779.

Landgraf, K., Rockstroh, D., Wagner, I. V., Weise, S., Tauscher, R., Schwartze, J. T., Löffler, D., Bühligen, U., Wojan, M., Till, H., Kratzsch, J., Kiess, W., Blüher, M., Körner, A., 2015. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. ***Diabetes***, **64 (**4): 1249-1261.

Lee, I., Bang, K. S., Moon, H., Kim, J., 2016. Comparison of obesity rates in early childhood (4 to 80 months) by parental socioeconomic status using national cohort dataset in Korea. ***Asian Nursing Research***, **10** (4): 305-311.

Lo, J. C., Maring, B., Chandra, M., Daniels, S. R., Sinaiko, A., Daley, M. F., Sherwood,N. E., Kharbanda, E. O., Parker, E. D., Adams, K. F., Prineas, R. J., Magid, D. J., O'Connor, P. J., Greenspan, L. C., 2014. Prevalence of obesity and extreme obesity in children aged 3–5 years. ***Pediatric Obesity***, **9** (3): 167-175.

Lumeng, C. N., 2010. Adipose tissue macrophages: a piece of the PAI of metabolic syndrome. ***Science Translational Medicine***, **2** (20): 20ps7-20ps7

Lyznicki, J. M., Young, D. C., Riggs, J.A., Davis, R. M., 2001. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Pract Physician*. 2001; 63:2185–2

Nasr, N. J., Kaminski Jr, M. V., Sriram, K., 1982. Childhood versus adult onset obesity in a comprehensive, multidisciplinary weight reduction program. ***Journal of the American College of Nutrition***, **1** (2): 187-192.

Ojiegbe, I. N., 2016. Impacts of obesity on the health of women of childbearing age: A call for action. ***International Journal of Medicine and Biomedical Research***, **5** (1): 19-27.

Patidar, O. P., 2013. Higher prevalence rate of CHD in 'apple type of obesity'cases as compared to 'pear type obesity'cases. ***Indian Journal of Clinical Practice***, **23** (12): 791-794.

Patidar, O. P., 2013. Higher prevalence rate of CHD in 'apple type of obesity'cases as compared to 'pear type obesity'cases. ***Indian Journal of Clinical Practice***, **23** (12): 791-794.

Pi-Sunyer, F. X. (2000). Obesity: criteria and classification. ***Proceedings of the Nutrition Society***, ***59***(4), 505-509.

Pratt, M., Sarmiento, O. L., Montes, F., Ogilvie, D., Marcus, B. H., Perez, L. G., Brownson, R. C., Lancet Physical Activity Series Working Group., 2012. The implications of megatrends in information and communication technology and transportation for changes in global physical activity. ***The Lancet***, **380**: 282-293.

Rácz, O., František, N., Dombrovský, P., Jakubowskı, K., Küchelová, Z., Maceková, D., Cımboláková, I., Kuzmová, D., 2014. Obesity, the Pandemic of XXIst Century. ***Kultura Fizyczna***, **13** (1): 162-173.

Rebuffé-Scrive, M., Enk, L., Crona, N., Lönnroth, P., Abrahamsson, L., Smith, U., Björntorp, P., 1985. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. ***The Journal of Clinical İnvestigation***, **75** (6): 1973-1976.

Salans, L. B., Cushman, S. W., Weismann, R. E., 1973. Studies of human adipose tissue Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. ***The***

Journal of Clinical İnvestigation, **52** (4): 929-941.

Seidell, J. C., Flegal, K. M., 1997. Assessing obesity: classification and epidemiology. ***British Medical Bulletin***, **53** (2): 238-252.

Singh, D., Singh, D., 2006. Role of body fat and body shape on judgment of female health and attractiveness: An evolutionary perspective. ***Psychological Topics***, **15** (2): 331-350.

Sun, K., Kusminski, C. M., Scherer, P. E., 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. ***The Journal of Clinical İnvestigation***, **121** (6): 2094-2101.

The, N. S., Suchindran, C., North, K. E., Popkin, B. M., & Gordon-Larsen, P., 2010. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. ***Jama***, **304 (**18): 2042-2047.

Tremmel, M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P. M., Saha, S., 2017. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review**.** ***International Journal of Environmental Research and Public Health***, **14** (4): 435.

Uzogara, S. G., 2016. Obvious and hidden calories in food and their impact on weight, obesity and wellness: a review. ***Advances in Obesity, Weight Management Control***, **4** (5): 120-128.

Vague, J., 1956. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. ***The American Journal of Clinical Nutrition***, **4** (1): 20-34.

Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., Dietz, W. H., 1997. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. ***New England Journal of Medicine***, **337** (13): 869-873.

World Health Organization (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser, 2000; 894: 1-253.

World Health Organization (1997). Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, Switzerland, June 3–5, 1997.

Yen, P. K., 1994. Weight and body shape. ***Geriatric Nursing***, **15** (1): 50-51.

Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimomura, I., 2017. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. ***The Journal of Clinical İnvestigation***, **114** (12): 1752-1761.

Serra, D., Mera, P., Malandrino, M. I., Mir, J. F., Herrero, L., 2013. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. ***Antioxidants & Redox Signaling***, **19** (3): 269-284.

Sies, H., Stahl, W., Sevanian, A., 2005. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. ***The Journal of Nutrition***, **135** (5): 969-972.

Tran, B., Oliver, S., Rosa, J., Galassetti, P., 2012. Aspects of inflammation and

oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. ***Experimental Diabetes Research***, **2012**: 7.

Vincent, H. K., Taylor, A. G., 2006. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. ***International Journal of Obesity***, **30** (3): 400.

Warolin, J., Coenen, K. R., Kantor, J. L., Whitaker, L. E., Wang, L., Acra, S. A., Roberts, J., Buchowski, M. S., 2014. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy B lack and W hite A merican youth. ***Pediatric Obesity***, **9** (1): 43-52.

Bełtowski, J., 2012. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. ***Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology***, **39** (2): 168-178.

Bigornia, S. J., Mott, M. M., Hess, D. T., Apovian, C. M., McDonnell, M. E., Duess, M. A., Kluge, M. A., Fiscale, A. J., Vita, J. A., Gokce, N., 2010. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obeseindividuals. ***Obesity***, **18** (4): 754-759.

Bondia-Pons, I., Ryan, L., Martinez, J. A., 2012. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. ***Journal of Physiology and Biochemistry***, **68** (4): 701-711.

Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Skoumas, I., Papademetriou, L., Economou, M., Stefanadis, C., 2007. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. ***Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases***, **17** (8): 590-597.

Higuchi, M., Dusting, G. J., Peshavariya, H., Jiang, F., Hsiao, S. T. F., Chan, E. C., Liu, G. S., 2012. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. ***Stem Cells and Development***, **22** (6): 878-888.

Horvath, T. L., Andrews, Z. B., Diano, S., 2009. Fuel utilization by hypothalamic neurons: roles for ROS. ***Trends in Endocrinology & Metabolism***, **20** (2): 78-87.

Lee, H., Lee, Y. J., Choi, H., Ko, E. H., Kim, J. W., 2009. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. ***Journal of Biological Chemistry***, **284** (16): 10601-10609.

Mlinar, B.,& Marc, J., 2011. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. ***Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)***, **49** (12): 1925-1935.

Patel, C., Ghanim, H., Ravishankar, S., Sia, C. L., Viswanathan, P., Mohanty, P., Dandona, P., 2007. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-κB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. ***The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism***, **92** (11):

4476-4479.

Savini, I., Catani, M., Evangelista, D., Gasperi, V., Avigliano, L., 2013. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. ***International Journal of Molecular Sciences***, **14** (5): 10497-10538.

BÖLÜM 4

GRAFEN'İN ÖZELLİKLERİ, ÜRETİMİ VE KULLANIM ALANLARI

Elanur SEVEN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Elektronörofizyoloji Programı, ANKARA, ORCID: 0000-0002-8984-1054

GİRİŞ

Grafenin yapısı, altı üyeli karbon halkalarından oluşan iki boyutlu bir sistemdir. Altıgen grafen kafes, grafen tabakasının mümkün olan en düşük kalınlığa sahip (sadece bir atom kalınlığında) olması farkıyla bir bal peteğine benzer.

Grafenin olağandışı özellikleri, benzersiz yapısıyla yakından ilişkilidir. Grafen neredeyse tamamen şeffaftır, çelikten yüz kat daha güçlüdür ve çok esnektir. Aynı zamanda mükemmel termal ve elektrik iletkenliği gösterir, bu da onu elektronikteki uygulamalar için iyi bir malzeme yapar. Örneğin ince, esnek ve güçlü ekranlar veya hızlı işlem devrelerinin üretiminde kullanılır ve çeşitli sensörler için malzeme olarak kullanımı da uygundur. Grafenin kullanım alanları çok geniştir; enerji endüstrisi, tıp, elektronik, gıda endüstrisi, askeri koruyucu donanımlar, balistik gibi birçok uygulama alanı mevcuttur. Fakat, pek çok kişi tarafından geleceğin en umut verici malzemesi olarak kabul edilen grafen, hala pahalı ve üretilmesi zor bir madde olmaya devam etmektedir. Grafen, 2004 yılında sıradan bir selobant tekniği kullanılarak grafitten karbon katmanlarının soyulmasıyla elde edilmiştir. Araştırmacılar, soyulan bu karbon katmanlarında bir atom kalınlığında grafen diye adlandırılan tabakalar bulmuşlardır. Fakat grafenin endüstriyel uygulamaları için bu malzemeyi büyük ölçekte üretmek gerekir ve bunun için de özel bir ekipman kullanmadan ucuz ve daha iyi kontrollü yöntemler bulunmalıdır.

Grafen üretmek için mevcut yöntemler-epitaksiyel tabakanın metalik bir alttaş veya silikon karbür üzerine biriktirilmesi veya kimyasal ve fiziksel buhar biriktirme de dahil olmak üzere pahalı, özel ekipman ve karmaşık üretim prosedürleri gerektirir.

Varşova'daki Polonya Bilimler Akademisi (IPC PAS) Fiziksel Kimya Enstitüsü ve Fransa'daki Lille Disiplinlerarası Araştırma Enstitüsü (IRI)'nden ekipler araştırma projesi kapsamında grafen levhalar üretmek için düşük maliyetli bir yöntem geliştirmişlerdir. Yeni yöntem herhangi bir özel ekipman gerektirmez ve dünyadaki hemen hemen her laboratuvarda üretilecek kadar basittir.

Grafen levhaları üretmek için yeni süreç, birçok grafen düzleminden oluşan bir sandviçi andıran moleküler düzeyde karbon allotroplarından biri olan grafitle başlar. Bu levhalar güçlükle ayrılabilir. Aralarındaki etkileşimleri zayıflatmak için, genellikle Hummers yöntemi kullanılarak grafit oksitlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bir toz -grafit oksit- daha sonra suda süspanse edilir ve ultrasonik bir temizleyiciye yerleştirilir. Ultrasonlar, oksitlenmiş grafen tabakalarını birbirinden pul pul ayırır ve ortaya çıkan kolloid, yaklaşık 300 nanometre çapında tek grafen oksit pulları içerir.

Araştırmacılar grafen oksiti kullanmışlardır ve bir atom kalınlığındaki grafen oksit kolloidlerinin iyi bir başlangıç malzemesi olduğunu, ancak çok sayıda oksijen içeren fonksiyonel grubun gerçek bir zorluk haline geldiğini belirtmişlerdir. Fakat burada meydana gelen sorun, malzemenin fiziko-kimyasal özelliklerini çarpıcı biçimde değiştirmeleridir. Mükemmel bir iletken yerine mükemmel bir yalıtkan elde edilmiştir.

Araştırmacılar, grafen pullarından oksijeni çıkarmak için grafen oksitin karbon halkaları ile tertathiafulvalene (TTF) adı verilen bir bileşiğin aromatik halkaları arasında kovalent olmayan pi-pi istifleme etkileşimlerini kullanmaya karar vermişlerdir. Bir TTF molekülü, her biri üç karbon ve iki kükürt atomu içeren iki halkadan oluşur. "Pratik olarak, grafen oksidi tertatiafulvalen ile karıştırmak ve ardından tamamını bir ultrasonik temizleyiciye koymak yeterliydi. TTF halkaları ve grafen oksit halkaları arasındaki etkileşimler, TTF moleküllerinin eşzamanlı oksidasyonu ile grafen oksidin grafene indirgenmesiyle sonuçlandı."

Sonuç olarak, elde edilen kompozit, içlerine TTF molekülleri eklenmiş grafen pulları içeriyordu. Kompozit solüsyonun bir damlası daha sonra bir elektrot üzerine yerleştirildi ve kurutuldu. Yüzeyde grafen pulları, birkaç düzine ila birkaç yüz alternatif grafen levhası ve TTF molekülünden oluşan, 100 ila 500 nm arasında kontrol edilebilir kalınlığa sahip pürüzsüz bir kaplama oluşturdu.

Grafen kaplama üretimindeki son aşama, uygun şekilde seçilmiş bir bileşik ile basit bir kimyasal reaksiyonla elde edilen tertatiafulvalen moleküllerini dışarı atmaktır. Daha sonra biyolojik maddeleri tespit etmek için yeni yöntemler aranmıştır. Bu nedenle, TTF'yi grafen kaplamadan çıkardıktan sonra, kimyasalın matrise yeniden dahil edilip edilemeyeceği kontrol edildi ve dahil edilebileceği ortaya çıktı. Bundan dolayı, seçilen bir bileşiğin bir TTF molekülüne bağlanmasına izin veren bir süreç geliştirmek ve ardından tüm kompleksi bir elektrot üzerindeki bir grafen tabakasına dahil etmek ve elektrik akım akışını izlemek mümkündür. Şu anda, araştırmacılar, grafen matris kalınlığının daha da azaltılması konusundaki çalışmalarına devam etmektedirler (Kaminska ve ark., 2012; Kaminska ve ark., 2012)

1.GRAFEN, 2B'NİN YANI SIRA 3B'DİR

Londra Queen Mary Üniversitesi'nden Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre, grafenin aslında 2 boyutlu bir malzeme olduğu kadar 3 boyutlu bir malzeme olduğunu da göstermişlerdir. Grafenin 3B bir malzeme olduğunun farkına varmak, mekanik özelliklerini anlamak ve yeni grafen tabanlı cihazlar geliştirmek için önemlidir. Genellikle 'harika bir malzeme' olarak görülen grafen, bilinen en yüksek termal ve elektrik iletkenliğine sahiptir, çelikten daha güçlü, hafif, esnek ve şeffaftır. Kullanımları çok çeşitlidir ve son zamanlarda sivrisinek ısırıklarına karşı bir

bariyer görevi görebileceği gösterilmiştir.

Araştırmacılar iki temel soru sormuşlardır: grafenin boyutu ve gerçek kalınlığı nedir? Araştırmacılar şaşırtıcı bir şekilde, bir petek yapısında düzenlenmiş düz tek karbon atomu katmanı olan 2B grafenin, doğal olarak çok zayıf bir karbondan oluşan bir karbon formu olan birçok grafen katmanından meydana gelen 3B grafitle aynı mekanik özelliklerin çoğuna sahip olduğunu keşfettiler. Ayrıca grafenin sıkıştırmaya karşı grafitle benzer bir direç gösterdiğini ve yaygın olarak bilinenden önemli ölçüde daha kalın olduğunu gösterdiler. 100 kat kalınlığında bir grafit bloğunun kalınlığı ölçülürse, tek bir grafen tabakasının kalınlığı basitçe grafit bloğunun kalınlığının 100'e bölünmesi ile elde edilebilir. Bu nedenle, grafenin kalınlığını 0.34 nm olarak düşünmek mantıklıdır.

Dr. Yiwei Sun şunları söyledi: "Grafen, kalınlığını 2 boyutlu karbon atomu düzleminin üstünde ve altında uzanan bir dizi kimyasal bağa borçludur. Bu nedenle grafen, çok küçük bir kalınlığa sahip olmasına rağmen gerçekten 3 boyutlu bir malzemedir." "Yaklaşık 400 yıldır kullanılan geleneksel 3 boyutlu teoriyi, 15 yıldır bilinen grafen gibi 2 boyutlu malzemelere uygulayarak, bor nitrür ve molibden disülfür gibi diğer 2B malzemeler için de benzer argümanların geçerli olduğunu gösteriyoruz. Bu anlamda, 2B materyallerin tamamı aslında 3B'dir."

Grafen genellikle dünyanın ilk iki boyutlu malzemesi olarak adlandırılır. 2004 yılında, yapışkan bant kullanılarak bulk grafitten (kalem uçlarında ve yağlayıcılarda kullanılan) grafen pullarının soyulmasıyla keşfedildi. Yeni bir 2B malzeme sınıfının parçası olarak kabul edilir ve şu anda bilim adamları tarafından çok az derinliğe sahip bir atom tabakası olarak modellenir, bu nedenle 2B malzeme adı verilir (Sun ve ark., 2019).

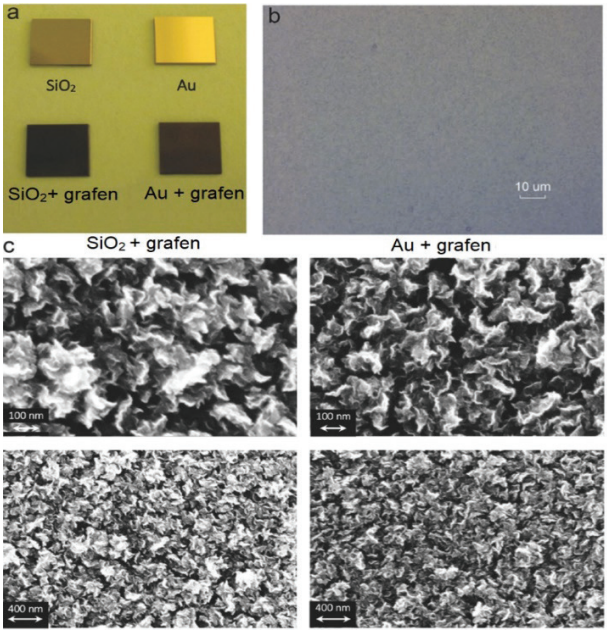
2.DİKEY GRAFEN YAPIMI

Grafen karbon atomlarından oluşur. Yalnızca tek bir atomik katman kalınlığındadır ve bu nedenle dünyanın en ince malzemesidir. Grafen, pul veya filmlerde yapılır. Grafen ayrıca, sensörlerde kullanılmasına izin veren moleküllere karşı son derece hassastır.

Grafen, CVD (Kimyasal Buhar Biriktirme) tekniği ile büyütülebilir. Yöntem, bir numune üzerinde ince bir yüzey kaplaması oluşturmak için kullanılır. Numune bir vakum odasına yerleştirilir ve aynı anda üç gaz - genellikle hidrojen, metan ve argon - odaya salınırken yüksek bir sıcaklıkta ısıtılır. Yüksek ısı, gaz moleküllerinin birbirleriyle reaksiyona girmesine neden olur ve ince bir karbon atomu tabakası oluşur.

Dikey grafen formları üretmek için PECVD (Plazma-Destekli Kimyasal Buhar Biriktirme) olarak bilinen bir işlem kullanılır. Daha sonra, numunenin üzerine bir elektrik alanı - bir plazma - uygulanır ve bu da

gazın yüzeye yakın iyonize olmasına neden olur. Plazma ile karbon tabakası, CVD'de olduğu gibi yatay olarak değil, yüzeyden dikey olarak büyür (Pandit ve ark., 2018).



Şekil 1. *Dikey olarak hizalanmış grafen pulları ile kaplanmış yüzeylerin hazırlanması.*

a) Kaplamasız ve kaplamalı 6 mm × 6 mm SiO_2 ve Au numunelerinin fotoğrafı.

b) Au yüzeyindeki grafen kaplamanın optik mikroskop görüntüsü.

c) Silikon dioksit (SiO_2) ve altın (Au) yüzeyler üzerinde büyütülen grafen nano-pullarının yüksek büyütmeli (üstte) ve düşük büyütmeli (altta) SEM görüntüleri (yukarıdan bakıldığında). Grafen yarı asılı olduğundan, yüzey özelliklerinin gözlemlenmesi için küçük bir hızlanma voltajı (5 kV) kullanılmıştır (Pandit ve ark., 2018).

3.GERMENİN GRAFENİN ELEKTRONİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Basel Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, grafenin elektronik özelliklerinin, malzemeyi eşit miktarlarda gererek özel olarak değiştirilebileceğini söylüyorlar. Bu sonuçlar, yeni tip elektronik bileşenlerin geliştirilmesine kapı açmaktadır.

Grafen, altıgen bir kafes içinde düzenlenmiş tek bir karbon atomu katmanından oluşan bir malzemedir. Ayrıca çok esnektir ve mükemmel elektronik özelliklere sahiptir, bu da onu özellikle elektronik bileşenler olmak üzere sayısız uygulama için ilgi çekici kılar.

Profesör Christian Schönenberger ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada malzemenin elektronik özelliklerinin mekanik germe ile nasıl manipüle edilebileceği incelenmiştir. Bunu yapmak için, elektronik özelliklerini ölçerken, atomik olarak ince grafen katmanını kontrollü bir şekilde gerdikleri bir tür raf geliştirmişlerdir.

Raftaki sandviçler, bilim adamları önce iki boron nitrür tabakası arasında bir grafen tabakası içeren bir "sandviç" hazırladılar. Elektrik kontaklarıyla donatılmış bu katman yığını, esnek bir alt tabaka üzerine yerleştirilmiştir. Daha sonra bir kama kullanarak sandviçin merkezine aşağıdan bir kuvvet uygulanmıştır. Bu, yığının kontrollü bir şekilde bükülmesini ve tüm grafen katmanının uzamasını sağlamıştır. Grafenin gerilmesi, karbon atomları arasındaki mesafenin ve dolayısıyla bağlanma enerjilerinin özel olarak değiştirilmesine izin vermiştir.

Değişen elektronik durumlar, araştırmacılar önce optik yöntemler kullanarak grafenin gerilmesini kalibre etmişlerdir. Daha sonra grafenin deformasyonunun elektronik enerjileri nasıl değiştirdiğini incelemek için elektriksel taşıma ölçümlerini kullanmışlardır. Enerji değişikliklerinin görünür hale gelmesi için ölçümlerin eksi 269°C'de yapılması gerekir.

Sonuç olarak atomik çekirdekler arasındaki mesafe, grafen içindeki elektronik durumların özelliklerini doğrudan etkiler. Tekdüze bir esneme ile yalnızca elektron hızı ve enerjisi değişebilir. Enerji değişimi, esasen, şimdi deneysel olarak gösterilen, teori tarafından tahmin edilen 'skaler potansiyel'dir." Bu sonuçlar, yeni sensörlerin veya yeni tip transistörlerin geliştirilmesine yol açabilir. Ek olarak, grafen, son yıllarda dünya çapında önemli bir araştırma konusu haline gelen diğer iki boyutlu malzemeler için bir model sistem olarak hizmet vermektedir (Wang ve ark., 2021).

4.GRAFEN ÜZERİNE YENİ KAVRAMLAR

Grafen, kurşun kalemlerde bulunan grafit ile aynı malzemeden yapılmıştır, bu nedenle uzun süre grafit gibi grafenin de hidrofobik veya su itici olduğu varsayılmıştır. Grafen ile ilgili yapılan bir çalışmaya göre, su üzerinde yüzen grafen, birçok araştırmacının inandığı gibi suyu itmez, aksine çeker. Bu, kimyagerler Liubov Belyaeva ve arkadaşları tarafından kanıtlanmıştır. Araştırmacılar bunun, grafenin genellikle metal bir yüzey üzerinde üretilmesi ve daha sonra silikon alttaş gibi katı bir yüzeye aktarılması nedeniyle olduğunu varsayıyorlardı. Ancak bu transfer işlemi sırasında grafen, ıslanma davranışını etkileyebilecek şekilde hasar görebilir veya kirlenebilir.

Biyosensörler için önemli olan, grafen üzerindeki çalışmalar, ıslatma özellikleri hakkında farklı fikirlere yol açmıştır. Araştırmacılar, temiz ve pürüzsüz olması koşuluyla su üzerindeki grafen yüzeyinin hidrofilik olduğunu keşfetmişlerdir. Başka bir deyişle, sudaki grafen suyu çekmektedir. Bu anlayış, grafenin gelecekteki uygulamaları için çok önemlidir. Bal peteği yapısında düzenlenmiş karbon atomlarının ince atomik tabaka yapısı, materyali DNA'yı çözmek için biyosensörlerde kullanıma uygun hale getirir. Bu ultra ince malzeme, sensörlerde, su filtrasyonunda ve yakıt hücrelerinin membranlarında da kullanılabilir. Tüm bu durumlarda, bir grafen tabakası her iki taraftan da suya maruz kalır.

Bozulmamış bir grafen tabakasının yüzeyinin hidrofilik olup olmadığını belirlemek için, tabakaya bir damla su eklenmelidir. Daha sonra damlacığın eğriliğinden, yüzeyin tıpkı bir yağmurluk gibi su itici mi yoksa suyu çekip çekmediği mi belirlenebilir. Bu teorik bir yaklaşımdır, çünkü pratikte böyle bir damlacık ince grafen tabakasını hemen yırtacak ve çatlaklara neden olacak ve bundan sonra ölçülecek fazla bir şey kalmayacaktır.

Araştırmacılar bu sorunu alttaş olarak su yerine suyu iyi taklit eden ve çok daha güçlü olan buz veya hidrojel kullanarak çözmüşlerdir. Buz ve hidrojel çok daha güçlüdür ve suyun iyi taklitçileridir. Araştırmacılar daha sonra grafen üzerine küçük su damlacıkları sokabilmiş ve grafen yüzeyi ile damlacığın dışı arasındaki temas açısını ölçebilmişlerdir. Ayrıca farklı polariteye sahip diğer sıvıları kullanarak ölçümleri tekrarlamışlardır. Daha sonra, alttaki suyun tüm moleküler etkileşimlerinin yukarıdaki damlacıktaki su molekülleri tarafından hissedildiğini belirleyebilmişlerdir. Bu tam şeffaflık, grafenin aşırı inceliğinin bir sonucudur ve grafenin su üzerinde neden hidrofilik olduğunu açıklar. Yani, su yüzeyinde yüzen tek bir grafen tabakasının mekanik kırılganlığı, temas açısı ölçümleri yoluyla yüzey hidrofilikliğini araştırmayı şimdiye kadar engellemiştir. Su-buz veya hidrojeller üzerinde temas açısı ölçümleri, grafenin hidrofilik olduğunu ve su-su etkileşimlerine karşı şeffaf olduğunu göstermektedir.

Bu keşif, tümü suya maruz kalan grafen içeren sensörler, su filtrasyonu ve membran bazlı yakıt hücrelerindeki grafen uygulamaları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Araştırmacılar çalıştıkları grafenin hidrofobik değil, hidrofilik olduğu gerçeğini göz önünde bulundurmaları ve tamamen farklı bir bakış açısı ile çalışmalarını yapmaları gerekecektir (Belyaeva ve ark., 2018)

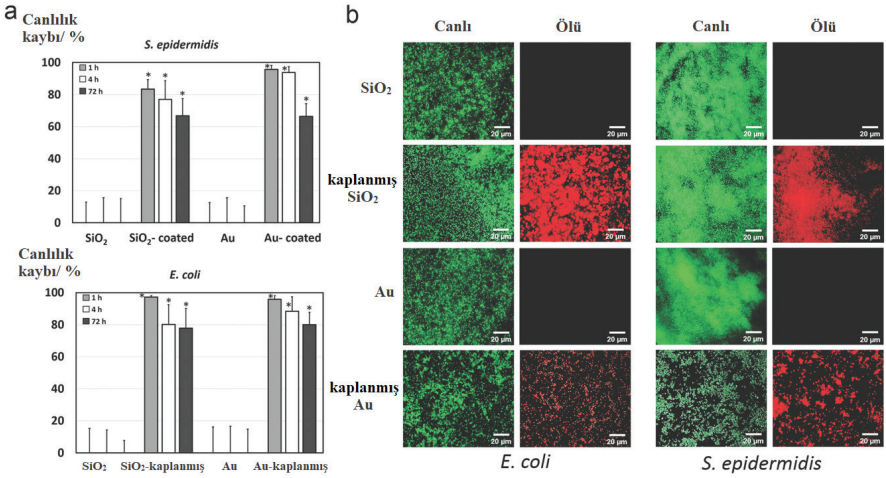
5.GRAFEN UYGULAMALARI

a.DENTAL İMPLANT ENFEKSİYONLARINI ÖNLEME

Kalça ve diz protezleri veya diş implantları gibi cerrahi implantlara yönelik operasyonlar son yıllarda artmıştır. Ancak bu tür işlemlerde her zaman bakteriyel enfeksiyon riski vardır. En kötü senaryoda bu, implantın

iskelete yapışmamasına, yani çıkarılmasına neden olabilir. Bakteriler kan gibi sıvılarda dolaşarak tutunacak bir yüzey ararlar. Bir kez yerleştiklerinde, biyofilm olarak bilinen koruyucu bir tabaka oluşturarak büyümeye ve çoğalmaya başlarlar.

Chalmers'daki bir araştırma ekibi, dikey bir grafen pul tabakasının bakterilerin tutunmasını imkansız kılan koruyucu bir yüzey oluşturduğunu göstermiştir. Bunun yerine, bakteriler keskin grafen pulları tarafından dilimlenir ve öldürülür. Grafenin sivri uçları implantlardaki bakterileri öldürebilir. Küçük bir grafen tabakası ölümcül bir silah haline gelir ve bakterileri öldürür, implant cerrahisi gibi işlemler sırasında enfeksiyonları durdurur. Ayrıca bu keskin pullar insan hücrelerine zarar vermez. Nedeni basit: Bir bakteri bir mikrometre -milimetrenin binde biri- çapındayken, bir insan hücresi 25 mikrometredir. Yani, bir bakteri için ölümcül bir bıçak saldırısı oluşturan şey, bir insan hücresi için sadece küçük bir çiziktir. Bu nedenle implantları bir grafen pul tabakasıyla kaplamak, hastanın enfeksiyona karşı korunmasına yardımcı olabilir, antibiyotik tedavisi ihtiyacını ortadan kaldırabilir ve implant reddi riskini azaltabilir. Kemik yapısının implantı tutturmak için büyüdüğü süreç olan osseointegrasyon bozulmaz. Aslında, grafenin kemik hücrelerine fayda sağladığı gösterilmiştir.



Şekil 2. *Dikey olarak hizalanmış grafen kaplama bakteri öldürücüdür.* **a)** *Escherichia coli (E. coli) ve Staphylococcus epidermidis (S. Epidermidis) için ölçülen canlılık kaybı . Her iki tür de dikey olarak hizalanmış grafenli ve grafensiz SiO_2 ve Au alttaşlar üzerinde 1 saat (açık gri çubuklar), 4 saat (beyaz çubuklar) ve 72 saat (koyu gri çubuklar) için kültürlenmiştir.* **b)** *Dikey olarak hizalanmış grafen kaplı yüzeylerde E. coli ve S. epidermidis'in canlı ve ölü boyanması. Yeşil renk canlı hücreleri temsil ederken, ölü hücreler kırmızıya boyanmıştır. Her iki deney de üç biyolojik kopya halinde gerçekleştirilmiştir (Belyaeva ve ark., 2018).*

Araştırmacılar daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar görmüşlerdir. Bazıları grafenin bakterilere zarar verdiğini, bazıları ise etkilenmediğini göstermiştir. Profesör Ivan Mijakovic, "*Ana parametrenin grafeni dikey olarak yönlendirmek olduğunu keşfettik. Eğer grafen yatay ise bakteriler zarar görmez*" şeklinde bir ifade kulanmıştır.

Grafenin sağlık uygulamaları için yüksek potansiyeli olduğu söylenebilir. Ancak tamamen güvenli olduğunun iddia edebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Fakat, grafenin kolayca bozulmadığı bilinmektedir. İyi bakteriler de grafen tarafından öldürülür. Ancak etki lokalize olduğundan ve vücuttaki mikroflora dengesi bozulmadan kaldığından bu bir sorun değildir.

Dikey grafen pulları, birkaç yıldır var olan yeni bir buluş değildir. Ancak Chalmers araştırma ekipleri, dikey grafeni bu şekilde kullanan ilk kişilerdir. Araştırma ekibi için bir sonraki adım, implant yüzeylerini kaplayarak ve hayvan hücreleri üzerindeki etkisini inceleyerek grafen pullarını daha fazla test etmek olacaktır (Belyaeva ve ark., 2018).

b.SAĞLAM ÜRÜN: GRAFEN BAZLI MALZEMELERLE GELİŞTİRİLMİŞ ÖRÜMCEK İPEK

Doğal örümcek ağı mükemmel mekanik özelliklere sahiptir. Grafen Amiral Gemisinden (flagship) araştırmacılar, grafen bazlı malzemeler kullanarak örümcek ağının gücünü artırmanın bir yolunu bulmuşlar ve yeni bir yüksek performanslı biyonik kompozit sınıfının yolunu açmışlardır.

Bu araştırmacılar, örümcek ağının özelliklerini artırmak için grafen bazlı malzemelerin kullanılabileceğini göstermişlerdir. Örümcekler tarafından doğal olarak üretilen, çevrelerine tanıtılan grafen ve karbon nanotüpleri (sarılmış grafen levhalar) içeren ağ, modifiye edilmemiş ağların üç katına kadar mukavemet ve on kat sertliğe kadar geliştirilmiş mekanik özelliklere sahiptir. Bu çalışma 2B Materials'da yayınlanmıştır ve Grafen Amiral Gemisinin Polimer Kompozitleri Çalışma Paketi kapsamında İtalya'daki Trento Üniversitesi ile Cambridge Üniversitesi'ndeki Cambridge Grafen Merkezi arasında bir işbirliği çalışmasıdır.

Yapay olarak değiştirilmiş biyolojik materyaller, genişleyen bir araştırma alanıdır. Doğal malzemeler, laboratuvarda üretilen malzemelerle elde edilemeyecek özelliklere sahip olabilir. Fakat doğadan ilham almak etkili bir araştırma aracıdır.

Örümceğin ağını geliştirmek için araştırmacılar, örümceklerin tutulduğu muhafaza içine püskürtülen grafen ve karbon nanotüp (CNT'ler) çözeltileri hazırladılar. Örümceklerin grafen ve CNT dağılımlarını çevrelerinden almalarına izin verdikten sonra, örümceklerden ağ toplandı. Bu ağlar ve grafen/CNT içeriği mekanik özellikler için test edilmiştir.

Ağlar, aynı örümceklerden toplanan referans ağlara kıyasla, biyokompozit ağ ipliklerin mukavemetinde, dayanıklılığında ve elastikiyetinde önemli artışlar ile gelişmiş mekanik özellikler gösterdi. En güçlü ağ iplikler, modifiye edilmemiş ipliklerden 3 kat daha güçlü olan 5,4 GPa'ya kadar kırılma mukavemetine ve ayrıca 2,1 GPa'ya kadar on kat tokluk modülü artışına sahipti.

Bu çalışma, biyolojik malzemelerin özelliklerini yeni uygulamalarda geliştirmek için yeni olanaklar ortaya sunar. Örneğin, bu yapay olarak modifiye edilmiş ağlar, paraşütler veya tıbbi sargılar gibi yüksek performanslı veya bakterilerle ayrışabilen (geri dönüşümlü) dokumalarda kullanım bulabilir.

Trento Üniversitesi'nden Nicola Pugno "İnsanlar binlerce yıldır ipekböceği ağı yaygın olarak kullandılar, ancak son zamanlarda umut verici mekanik özelliklere sahip olduğu için araştırmalar örümcek ağına odaklandı. Bu örümcek ağları kevlar gibi sentetik elyaflarla karşılaştırıldığında bile, çekme mukavemeti, nihai gerilme ve özellikle tokluk açısından en iyi bükülmüş polimer lifler arasında yer alıyor. Böceklerin protein matrislerinde ve sert dokularında, örneğin ağızlarında, çenelerinde ve dişlerinde onlara yüksek mukavemet ve sertlik veren biyomineraller olduğunu zaten biliyoruz. Dolayısıyla çalışmamızda, çeşitli farklı nanomateryalleri ipeğin biyolojik protein yapılarına yapay olarak dahil ederek örümcek ağının özelliklerinin 'geliştirilip' geliştirilip geliştirilemeyeceğine baktık. Bu, bugüne kadar bildirilen en yüksek lif tokluğu ve en güçlü karbon lifleri veya limpet dişlerininkiyle karşılaştırılabilir bir mukavemettedir. Bunlar çalışmalar için başlangıç, ancak sonuçlarımız, güçlendirilmiş biyonik ipek lifleri üretmek için doğal olarak verimli örümcek eğirme işleminden yararlanmanın yolunu açan ve böylece en umut verici güçlü malzemelerden birini daha da geliştiren bir konsept kanıtıdır." diyor.

Cambridge Graphene Merkezi direktörü, Graphene Flagship Bilim ve Teknoloji Sorumlusu ve Flagship yönetim panelinin başkanı Andrea Ferrari, "Grafen ile ilgili malzemeler ve biyo-materyaller arasındaki etkileşim, olası uygulamalarını genişletmenin anahtarıdır. Bu, bu alanda potansiyel gösteren birçok örnekten biridir. Bu çalışma, doğadan ilham alarak gelişmiş özelliklere sahip yeni kompozitler tasarlamamıza yardımcı olabilir." diyor (Lepore ve ark., 2017).

c.'SİHİRLİ AÇILI' ÜÇ KATMANLI GRAFEN, NADİR, MIKNATIS GEÇİRMEZ BİR SÜPER İLETKEN OLABİLİR

Araştırmacılar, sihirli açılı bükülmüş üç katmanlı grafen adı verilen bir malzemede nadir görülen bir tür süper iletkenlik belirtileri gözlemlediler. İki veya üç grafen katmanından inşa edilen sihirli açı sistemleri, alışılmamış özelliklere sahip sağlam süper iletken fazları göstermiştir.

Bununla birlikte, geleneksel olmayan eşleşmenin doğrudan kanıtı, deneysel olarak gösterilmeye devam etmektedir. Burada, sihirli açılı bükülmüş üç katmanlı grafenin, 10 Tesla'yi aşan düzlem içi manyetik alanlara kadar süper iletkenlik sergilediği gösteriliyor.

Bu bulgular, sihirli açılı bükümlü üç katmanlı grafendeki süper iletkenliğin, dönmeyen singlet Cooper çiftleriyle sonuçlanan bir mekanizma tarafından yönlendirildiğini ve harici manyetik alanın, potansiyel olarak farklı düzen parametrelerine sahip fazlar arasında geçişlere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmacılar, grafenin 10 Tesla'ya kadar şaşırtıcı derecede yüksek manyetik alanlarda süper iletkenlik sergilediğini göstermişlerdir. Bu değer geleneksel bir süper iletken mazemenin dayanacağı tahmin edilenden üç kat daha fazladır.

Sonuçlar, başlangıçta aynı grup tarafından keşfedilen sihirli açılı üç katmanlı grafenin, yüksek manyetik alanlardan etkilenmeyen, "döndürme üçlüsü" olarak bilinen çok nadir bir tür süper iletken olduğunu göstermektedir. Bu tür egzotik süper iletkenler, biyolojik doku ile rezonansa girmek ve biyolojik dokuyu görüntülemek için bir manyetik alan altında süper iletken teller kullanan manyetik rezonans görüntüleme gibi teknolojileri büyük ölçüde geliştirebilir. MRI makineleri şu anda 1 ila 3 Tesla'lık mıknatıs alanlarıyla sınırlıdır. Spin üçlü süperiletkenler ile imal edilebilirlerse, MRI insan vücudunun daha keskin ve daha derin görüntülerini üretmek için daha yüksek manyetik alanlar altında çalışabilir. Üç katmanlı grafendeki spin-üçlü süperiletkenliğin yeni kanıtı, bilim adamlarının pratik kuantum hesaplama için daha güçlü süper iletkenler tasarlamasına da yardımcı olabilir.

Garip değişim

Süper iletken malzemeler, enerji kaybetmeden elektriği iletmek için süper verimli yetenekleri ile tanımlanır. Bir elektrik akımına maruz kaldığında, bir süper iletkendeki elektronlar "Cooper çiftleri" halinde birleşir ve daha sonra bir ekspres trendeki yolcular gibi malzeme boyunca direnç göstermeden hareket eder. Süperiletkenlerin büyük bir çoğunluğunda, bu yolcu çiftleri, bir elektronun yukarı ve diğerinin aşağı doğru döndüğü zıt dönüşlere sahiptir - "spin-tekli" olarak bilinen bir konfigürasyon. Bu çiftler, her elektronun enerjisini zıt yönlere kaydırabilen ve çifti birbirinden ayırabilen yüksek manyetik alanlar dışında, bir süper iletkenden mutlu bir şekilde geçerler. Bu şekilde ve mekanizmalar aracılığıyla, yüksek manyetik alanlar, geleneksel spin-tekli süperiletkenlerde süperiletkenliği rayından çıkarabilir. Park, *"Yeterince büyük bir manyetik alanda süperiletkenliğin kaybolmasının nihai nedeni budur."* diyor.

Ancak, çok büyük güçlere kadar manyetik alanlara karşı geçirimsiz olan bir avuç egzotik süperiletken vardır. Bu malzemeler, aynı dönüşe sahip elektron çiftleri aracılığıyla süper iletkendir - "spin-üçlü" olarak bilinen bir özellik. Yüksek manyetik alanlara maruz kaldığında, Cooper çiftindeki her iki elektronun enerjisi, manyetik alan kuvveti ne olursa olsun, birbirinden ayrılmadan süper iletkenliği bozulmadan sürdürecek şekilde aynı yönde kayar.

Jarillo-Herrero'nun grubu, sihirli açılı üç katmanlı grafenin bu daha sıra dışı spin üçlü süper iletkenliğin işaretlerini barındırıp barındıramayacağını merak ediyordu. Ekip, belirli açılarda istiflendiğinde şaşırtıcı elektronik davranışlara yol açabilen atom-ince karbon kafes katmanları olan grafen hareli yapılarının incelenmesinde öncü çalışmalar üretti. Araştırmacılar başlangıçta, sihirli açılı çift katmanlı grafen olarak adlandırdıkları iki açılı grafen yaprağında bu tür ilginç özellikleri bildirdiler. Kısa süre sonra, iki katmanlı muadilinden daha güçlü olduğu ortaya çıkan ve daha yüksek sıcaklıklarda süper iletkenliği koruyan üç grafen tabakasının bir sandviç konfigürasyonu olan üç katmanlı grafen testlerini izlediler. Araştırmacılar mütevazı bir manyetik alan uyguladığında, üç katmanlı grafenin, iki katmanlı grafende süper iletkenliği yok edecek alan kuvvetlerinde süper iletken olduğunu fark ettiler. Jarillo-Herrero, "*Bunun çok garip bir şey olduğunu düşündük*" diyor.

Süper bir geri dönüş (A super comeback)

Fizikçiler yeni çalışmalarında, giderek artan manyetik alanlar altında üç katmanlı grafenin süper iletkenliğini test ettiler. Malzemeyi, bir grafit bloğundan atom inceliğinde karbon katmanlarını soyarak, üç katmanı üst üste istifleyerek ve orta katmanı dış katmanlara göre 1,56 derece döndürerek ürettiler. İçinden bir akım geçirmek ve süreçte kaybedilen enerjiyi ölçmek için malzemenin her iki ucuna bir elektrot bağladılar. Daha sonra laboratuvarda malzemeye paralel olarak yönlendirildikleri bir alana sahip büyük bir mıknatısı çalıştırdılar. Üç katmanlı grafenin etrafındaki manyetik alanı arttırdıklarında, süper iletkenliğin kaybolmadan önce bir noktaya kadar güçlü kaldığını, ancak daha sonra daha yüksek alan güçlerinde yeniden ortaya çıktığını gözlemlediler - bu oldukça olağandışı ve geleneksel spin-tekli süper iletkenlerde meydana geldiği bilinmeyen bir geri dönüştür. Cao, "*Spin-tekli süperiletkenlerde, süperiletkenliği öldürürseniz, asla geri gelmez - sonsuza dek gider. Fakat burada tekrar ortaya çıktı. Yani bu kesinlikle bu malzemenin spin-tekli olmadığını söylüyor.*" diyor.

Ayrıca, "yeniden girişten" sonra süper iletkenliğin, laboratuvarın mıknatısının üretebileceği maksimum alan kuvveti olan 10 Tesla'ya kadar devam ettiğini gözlemlediler. Bu, Pauli'nin limitine göre, bir malzemenin süperiletkenliği koruyabileceği maksimum manyetik alanı öngören bir te-

ori olan geleneksel bir spin-tekli olsaydı, süper iletkenin dayanması gerekenden yaklaşık üç kat daha yüksektir.

Üç katmanlı grafenin süperiletkenliğin yeniden ortaya çıkışı, tahmin edilenden daha yüksek manyetik alanlardaki kalıcılığıyla birleştiğinde, malzemenin bir fabrikada üretilen süper iletken olma olasılığını ortadan kaldırıyor. Bunun yerine, muhtemelen çok nadir bir türdür, bir spin üçlüsüdür ve malzemeyi hızlandıran, yüksek manyetik alanlara karşı dayanıklı Cooper çiftlerini barındırır. Ekip, daha güçlü MRI makinelerinin ve ayrıca daha sağlam kuantum bilgisayarların tasarımını bilgilendirmeye yardımcı olabilecek tam dönüş durumunu doğrulamak için malzemeyi incelemeyi planlıyor.

Jarillo-Herrero, "*Düzenli kuantum hesaplama süper kırılgandır*" , "*Ona bakarsınız ve puf, kaybolur. Yaklaşık 20 yıl önce, teorisyenler herhangi bir materyalde gerçekleştirilirse, hesaplamadan sorumlu durumların çok sağlam olduğu bir kuantum bilgisayarı [etkinleştirebilecek] bir tür topolojik süperiletkenlik önerdiler. Bu, hesaplamayı yapmak için sonsuz daha fazla güç verin. Bunu gerçekleştirmek için anahtar bileşen, belirli bir türdeki spin üçlü süperiletkenler olacaktır. Tipimizin bu türden olup olmadığı hakkında hiçbir fikrimiz yok. Ama öyle olmasa bile, bu daha kolay hale getirebilir. Bu tür bir süperiletkenliği oluşturmak için üç katmanlı grafeni diğer malzemelerle birlikte koyun. Bu büyük bir atılım olabilir. Ama hala çok erken*." diyor.

Bu araştırma ABD Enerji Bakanlığı, Ulusal Bilim Vakfı, Gordon ve Betty Moore Vakfı, Fundacion Ramon Areces ve CIFAR Kuantum Materyalleri Programı tarafından desteklenmiştir (Cao ve ark., 2021).

d.'MANYETİK GRAFEN' YENİ BİR TÜR MANYETİZMA OLUŞTURUR

Araştırmacılar, manyetik grafende, yani bu olağandışı malzeme türünde süper iletkenliği anlamanın yolunu gösterebilecek yeni bir manyetizma biçimi belirlediler.

Cambridge Üniversitesi liderliğindeki araştırmacılar, sıkıştırıldığında bir yalıtkandan bir metale geçiş yapan iki boyutlu bir malzeme olan demir tiyofosfatın ($FePS_3$) iletkenliğini ve manyetizmasını kontrol edebildiler. Bu manyetik malzeme sınıfı, yeni manyetik durumların fiziğini ve süper iletkenliği anlamak için yeni yollar sunar. Araştırmacılar, yeni yüksek basınç tekniklerini kullanarak, yalıtkandan iletkene ve alışılmadık metalik durumuna geçiş sırasında manyetik grafene ne olduğunu, yalnızca ultra yüksek basınç koşulları altında gerçekleştiğini gösterdiler. Malzeme metalik hale geldiğinde, önceki sonuçların aksine manyetik kalır ve metalik fazdaki elektriksel iletimin nasıl çalıştığına dair ipuçları sağlar. Yeni

keşfedilen yüksek basınçlı manyetik faz muhtemelen süperiletkenliğin öncüsünü oluşturur, bu nedenle mekanizmalarını anlamak hayati önem taşır.

Maddenin özellikleri, değişen boyutluluk ile çarpıcı biçimde değişebilir. Örneğin, grafen, karbon nanotüpler, grafit ve elmasın tümü karbon atomlarından yapılmıştır, ancak farklı yapıları ve boyutları nedeniyle çok farklı özelliklere sahiptir.

Cambridge'deki Cavendish Laboratuvarı ve Warwick Üniversitesi'nde ortaklaşa çalışan ilk yazar Dr. Matthew Coak, "*Fakat tüm bu özellikleri manyetizma ekleyerek değiştirebildiğinizi hayal edin. Mekanik olarak esnek olabilen ve bilgi depolamak ve hesaplama yapmak için yeni bir tür devre oluşturabilen bir malzeme. Bu nedenle bu malzemeler çok ilginçtir ve baskı altına alındıklarında özelliklerini büyük ölçüde değiştirdikleri için davranışlarını kontrol edebiliriz."* diyor.

Cambridge Cavendish Laboratuvarı ve Yer Bilimleri Bölümü'nden Sebastian Haines tarafından yapılan önceki bir çalışmada, araştırmacılar malzemenin yüksek basınçta bir metal haline geldiğini belirlediler ve bu 2B malzemenin katmanlarındaki atomların kristal yapısının ve düzeninin nasıl değiştiğini özetlediler.

Coak, "*Ancak eksik parça, manyetizma olarak kaldı. Bu kadar yüksek basınçlarda bu malzemedeki manyetizmanın izlerini araştırabilecek hiçbir deneysel teknik olmadığından, uluslararası ekibimiz bunu mümkün kılmak için kendi yeni tekniklerimizi geliştirmek ve test etmek zorunda kaldı*." diyor.

Araştırmacılar, manyetizmanın sondası olarak hareket etmek için özel olarak tasarlanmış elmas örsler ve nötronlar kullanarak rekor kıran yüksek basınçlara kadar manyetik yapıyı ölçmek için yeni teknikler kullandılar. Daha sonra manyetizmanın metalik duruma evrimini takip edebildiler.

Cavendish Laboratuvarı'nda grup lideri olan ortak yazar Dr. Siddharth Saxena, "Gözlemlerimize göre, manyetizmanın hayatta kaldığını ve bir şekilde güçlendiğini gördük. Bu beklenmedik bir şey, çünkü yeni iletken bir malzemede yeni serbestçe dolaşan elektronlar artık ana demir atomlarına kilitlenemez ve orada manyetik momentler üretemez - iletim beklenmedik bir kaynaktan gelmiyorsa."

Daha önceki makalelerinde, araştırmacılar bu elektronların bir anlamda 'donmuş' olduğunu gösterdiler. Ancak onları akmaya veya hareket ettirmeye başladıklarında, giderek daha fazla etkileşime girmeye başladılar. Manyetizma varlığını sürdürür, ancak yeni bir manyetik metal türünde yeni kuantum özelliklerine yol açan yeni biçimlere dönüşür. İletken veya yalıtkan olsun, bir malzemenin nasıl davrandığı çoğunlukla elektronların veya yükün nasıl hareket ettiğine bağlıdır. Bununla birlikte, elektronların 'dönüşünün' manyetizmanın kaynağı olduğu gösterilmiştir. Spin, elekt-

ronların biraz küçük çubuk mıknatıslar gibi davranmasını ve belirli bir yöne işaret etmesini sağlar. Elektron dönüşlerinin düzenlenmesinden kaynaklanan manyetizma, çoğu bellek cihazında kullanılır: Bilgisayarların bilgiyi işleme şeklini değiştirebilecek spintronics gibi yeni teknolojilerin geliştirilmesi için bunun kullanılması ve kontrol edilmesi önemlidir.

Doktora çalışmalarının temeli olarak bu çalışmayı gerçekleştiren Fransa'daki Institut Laue-Langevin'den ortak yazar Dr. David Jarvis, "İkisinin, şarjın ve dönüşün birleşimi, bu malzemenin nasıl davrandığının anahtarıdır" "Bu tür bir kuantum işlevselliğini bulmak, bu malzemelerin incelenmesinde ileriye doğru atılan bir başka adımdır." Diyor.

Saxena, "Kuantum düzeyinde tam olarak ne olduğunu bilmiyoruz, ancak aynı zamanda onu manipüle edebiliriz. O ünlü 'bilinmeyen bilinmeyenler' gibi: kuantum bilgisinin özelliklerine yeni bir kapı açtık, ancak bu özelliklerin ne olabileceğini henüz bilmiyoruz." diyor.

Sentezlenecek, tamamen keşfedilebilecek ve karakterize edilebilecekten daha fazla potansiyel kimyasal bileşik var. Ancak özel özelliklere sahip malzemeleri dikkatli bir şekilde seçip ayarlayarak, büyük miktarlarda basınç uygulamak zorunda kalmadan bileşiklerin ve sistemlerin yaratılmasına giden yolu göstermek mümkündür. Ek olarak, düşük boyutlu manyetizma ve süperiletkenlik gibi fenomenlerin temel anlayışını kazanmak, araştırmacıların özellikle enerji verimliliği, üretim ve depolama potansiyeli ile malzeme bilimi ve mühendisliğinde sonraki sıçramaları yapmalarını sağlar.

Manyetik grafen konusuna gelince, araştırmacılar bir sonraki aşamada bu eşsiz malzeme içinde süper iletkenlik arayışına devam etmeyi planlıyorlar. Coak, "*Artık bu malzemeye yüksek basınçta ne olduğu hakkında bir fikrimiz olduğuna göre, özelliklerini daha fazla sıkıştırarak serbest elektronlar ekleyerek ayarlamaya çalışırsak ne olabileceği hakkında bazı tahminlerde bulunabiliriz*" diyor.

Saxena, "Aradığımız şey süper iletkenlik. İki boyutlu bir malzemede manyetizma ile ilgili bir tür süper iletkenlik bulabilirsek, bu bize onlarca yıl öncesine dayanan bir sorunu çözme şansı verebilir." Diyor (Coak ve ark., 2021).

e.ULTRA İNCE BİR MIKNATIS ODA SICAKLIĞINDA ÇALIŞABİLİR

Tek atomlu ince 2B mıknatıs, bilgi işlem ve elektronikte yeni uygulamaları geliştirebilir. Bilim adamları, oda sıcaklığında çalışan ultra ince bir mıknatıs yarattılar. Ultra ince mıknatıs, yüksek yoğunluklu, kompakt spintronik bellek cihazları gibi bilgi işlem ve elektronikte yeni uygulamalara ve kuantum fiziği çalışması için yeni araçlara yol açabilir.

Nature Communications dergisinde yakın zamanda bildirilen ultra ince mıknatıs, yeni nesil bellekler, bilgi işlem, spintronik ve kuantum fiziğinde büyük ilerlemeler sağlayabilir.

Berkeley Laboratuvarı Malzeme Bilimleri Bölümü'nde öğretim üyesi ve UC Berkeley'de malzeme bilimi ve mühendisliği doçenti olan Jie Yao, "Ortam koşullarında kimyasal olarak kararlı olan ve oda sıcaklığında 2B bir mıknatıs yapan ilk kişi biziz" diyor.

Yao Araştırma Grubu'nda UC Berkeley lisansüstü öğrencisi olan Rui Chen, "Bu keşif heyecan verici çünkü sadece oda sıcaklığında 2B manyetizmayı mümkün kılmakla kalmıyor, aynı zamanda 2B manyetik malzemeleri gerçekleştirmek için yeni bir mekanizmayı da ortaya çıkarıyor" diye ekledi.

Günümüzün bellek cihazlarının manyetik bileşeni tipik olarak manyetik ince filmlerden yapılır. Ancak atomik düzeyde, bu manyetik filmler hala üç boyutludur - yüzlerce veya binlerce atom kalınlığında. Onlarca yıldır araştırmacılar, daha ince ve daha küçük 2B mıknatıslar yapmanın ve böylece verilerin çok daha yüksek yoğunlukta depolanmasını sağlamanın yollarını aradılar.

2B manyetik malzemeler alanındaki önceki başarılar umut verici sonuçlar getirdi. Ancak bu ilk 2B mıknatıslar manyetizmalarını kaybeder ve oda sıcaklığında kimyasal olarak kararsız hale gelir (Chen ve ark., 2021).

Yao, "Son teknoloji ürünü 2B mıknatısların çalışması için çok düşük sıcaklıklara ihtiyaç vardır. Ancak pratik nedenlerden dolayı bir veri merkezinin oda sıcaklığında çalışması gerekir. Teorik olarak, mıknatıs ne kadar küçükse, diskin potansiyel veri yoğunluğunun o kadar büyük olduğunu biliyoruz. 2B mıknatısımız yalnızca oda sıcaklığında veya daha yüksek sıcaklıkta çalışan ilk değil, aynı zamanda gerçek 2B sınırına ulaşan ilk mıknatıstır: tek bir atom kadar ince!"

Araştırmacılar, keşiflerinin kuantum fiziğini incelemek için yeni fırsatlar da sağlayacağını söylüyorlar. Yao, "Atomik olarak ince mıknatısımız, kuantum dünyasını araştırmak için optimal bir platform sunuyor. Bu durum her bir atomu incelemeye açar, bu da kuantum fiziğinin her bir manyetik atomu ve aralarındaki etkileşimleri nasıl yönettiğini ortaya çıkarabilir. Manyetik atomların çoğunun malzemenin derinlerine gömülü olduğu geleneksel bir yığın mıknatısla, bu tür çalışmaların yapılması oldukça zor olacaktır." diyor.

Isıyı alabilen 2 boyutlu mıknatıs yapımı

Araştırmacılar, bir grafen oksit, çinko ve kobalt çözeltisinden kobalt katkılı van der Waals çinko oksit mıknatısı olarak adlandırılan yeni 2 boyutlu mıknatısı sentezlediler. Geleneksel bir laboratuvar fırınında sadece

birkaç saat pişirme, karışımı, grafen katmanları arasına sıkıştırılmış bir miktar kobalt atomu ile tek bir atomik çinko oksit katmanına dönüştürdü. Son bir adımda, grafen yakılır ve geride sadece tek bir atomik kobalt katkılı çinko oksit tabakası kalır.

Yao, "Malzememizle, endüstrinin çözüme dayalı yöntemimizi benimsemesi için büyük bir engel yok" diyor. "Daha düşük maliyetlerle seri üretim için potansiyel olarak ölçeklenebilir."

Ortaya çıkan 2B filmin sadece bir atom kalınlığında olduğunu doğrulamak için Yao ve ekibi, malzemenin morfolojisini belirlemek için Berkeley Lab Molecular Foundry'de taramalı elektron mikroskobu deneyleri ve malzeme atomunu atom atom araştırmak için transmisyon elektron mikroskobu görüntüleme gerçekleştirdi.

2B malzemelerinin gerçekten sadece bir atom kalınlığında olduğuna dair elinde kanıtlar bulunan araştırmacılar, araştırmacıları yıllardır şaşırtan bir sonraki zorluğa geçtiler: Oda sıcaklığında başarılı bir şekilde çalışan bir 2B mıknatıs göstermek.

Berkeley Lab'ın Gelişmiş Işık Kaynağındaki X-ışını deneyleri, 2B malzemenin manyetik parametrelerini yüksek sıcaklık altında karakterize etti. SLAC Ulusal Hızlandırıcı Laboratuvarı'nın Stanford Synchrotron Radyasyon Işık Kaynağı'ndaki ek X-ışını deneyleri, sentezlenen 2B mıknatısların elektronik ve kristal yapılarını doğruladı. Argonne Ulusal Laboratuvarı'nın Nano Ölçekli Malzemeler Merkezi'nde araştırmacılar, transmisyon elektron mikroskobu kullanarak 2B malzemenin kristal yapısını ve kimyasal bileşimini görüntülediler.

Bir bütün olarak, araştırma ekibinin laboratuvar deneyleri, grafen-çinko-oksit sisteminin %5-6 kobalt atomu konsantrasyonuyla zayıf bir şekilde manyetik hale geldiğini gösterdi. Kobalt atomlarının konsantrasyonunun yaklaşık %12'ye çıkarılması çok güçlü bir mıknatıs ile sonuçlanır gelir (Chen ve ark., 2021).

Araştırmacıları şaşırtacak şekilde, %15'i aşan bir kobalt atomu konsantrasyonu, 2B mıknatısı egzotik bir kuantum "hayal kırıklığı" durumuna kaydırır, bu sayede 2B sistem içindeki farklı manyetik durumlar birbiriyle rekabet halinde diyor.

Ve oda sıcaklığında veya üzerinde manyetizmalarını kaybeden önceki 2B mıknatısların aksine, araştırmacılar yeni 2B mıknatısın sadece oda sıcaklığında değil, 100 santigrat derece (212 derece Fahrenhayt) sıcaklıkta da çalıştığını buldular.

Chen, "2B manyetik sistemimiz, önceki 2B mıknatıslara kıyasla farklı bir mekanizma gösteriyor" diyor. "Ve bu eşsiz mekanizmanın çinko oksitteki serbest elektronlardan kaynaklandığını düşünüyoruz."

Gerçek kuzey: Serbest elektronlar manyetik atomları yolda tutar

Bilgisayarınıza bir dosyayı kaydetmesi için komut verdiğinizde, bu bilgiler bilgisayarın manyetik sabit sürücüsü veya flash bellek gibi manyetik belleğinde birler ve sıfırlar dizisi olarak saklanır. Ve tüm mıknatıslar gibi, manyetik bellek aygıtları da yönleri harici bir manyetik alanın yönünü izleyen kuzey ve güney olmak üzere iki kutuplu mikroskobik mıknatıslar içerir. Bu minik mıknatıslar istenilen yönlere çevrildiğinde veriler yazılır veya kodlanır gelir (Chen ve ark., 2021).

Yao, metallerdeki ve yarı iletkenlerdeki serbest elektronların hareketini bir su akışındaki su moleküllerinin akışıyla karşılaştırarak, "Serbest elektronlar elektrik akımlarının bileşenleridir. Elektriği iletmek için aynı yönde hareket ederler" diye ekledi.

Araştırmacılar, kırılmadan neredeyse her şekilde bükülebilen ve tek bir kağıdın kalınlığının 1 milyonda biri olan yeni malzemenin, spin elektroniği veya spintronik, yani verileri kodlamak için yükünden ziyade bir elektronun dönüşünün oryantasyonu. Chen, "2B mıknatısımız, elektronların dönüşlerini tasarlamak için ultra kompakt spintronik cihazların oluşumunu sağlayabilir." Diyor.

Berkeley Lab'ın Malzeme Bilimleri Bölümü'nden Robert Birgeneau, "Bu yeni, sağlam, gerçekten iki boyutlu mıknatısın oda sıcaklığında keşfinin Jie Yao ve öğrencileri tarafından gerçek bir atılım olduğuna inanıyorum" diyor. Spintronik cihazlar için bariz önemine ek olarak, bu 2B mıknatıs atomik düzeyde büyüleyici, ilk kez kobalt manyetik atomlarının karmaşık iki boyutlu bir ağ aracılığıyla 'uzun' mesafelerde nasıl etkileşime girdiğini ortaya koyuyor, diye ekledi. "Sonuçlarımız beklediğimizden bile daha iyi, bu gerçekten heyecan verici. Bilimde çoğu zaman deneyler çok zorlayıcı olabilir. Ama sonunda yeni bir şey fark ettiğinizde, bu her zaman çok tatmin edicidir." diyor.

f. GRAFENDE KEŞFEDİLEN YENİ SÜPER İLETKENLİK MEKANİZMASI

2B Bose-Einstein yoğuşmasını bir grafen tabakasının yakınına yerleştirmek, malzemeye süper iletkenlik kazandırır.

Süperiletkenlik, bir malzemenin elektrik direncinin belirli bir kritik sıcaklık altında sıfıra düştüğü fiziksel bir olgudur. Bardeen-Cooper-Schrieffer (BCS) teorisi, çoğu malzemede süperiletkenliği tanımlayan köklü bir açıklamadır. Yeterince düşük sıcaklıkta kafeste Cooper elektron çiftlerinin oluştuğunu ve BCS süper iletkenliğinin bunların yoğunlaşmasından kaynaklandığını belirtir. Grafenin kendisi mükemmel bir elektrik iletkeni olsa da, elektron-fonon etkileşimlerinin bastırılması nedeniyle BCS süper iletkenliği sergilemez. Altın ve bakır gibi çoğu "iyi" iletkenin "kötü" sü-

periletken olmasının nedeni de budur.

Temel Bilimler Enstitüsü (IBS, Güney Kore) bünyesindeki Karmaşık Sistemlerin Teorik Fiziği Merkezi'ndeki (PCS) araştırmacılar, grafende süper iletkenlik elde etmek için yeni bir alternatif mekanizma bildirdiler. Bu başarıya, grafen ve 2B Bose-Einstein kondensatından (BEC) oluşan bir hibrit sistem önererek ulaştılar. Bu araştırma, *2B Materials* dergisinde yayınlandı .

Süper iletkenliğin yanı sıra BEC, düşük sıcaklıklarda ortaya çıkan başka bir olgudur. Maddenin ilk olarak 1924'te Einstein tarafından tahmin edilen beşinci halidir. BEC'nin oluşumu, düşük enerjili atomların bir araya toplanıp aynı enerji durumuna girmesiyle meydana gelir ve yoğun madde fiziğinde geniş çapta çalışılan bir alandır. Bir hibrit Bose-Fermi sistemi, esasen, dolaylı eksitonlar, eksiton-polaritonlar, vb. gibi bir bozon katmanıyla etkileşime giren bir elektron katmanını temsil eder. Bose ve Fermi parçacıkları arasındaki etkileşim, her ikisinden de ilgi çeken çeşitli yeni büyüleyici fenomenlere yol açar. temel ve uygulamaya yönelik bakış açıları.

Bu çalışmada, araştırmacılar, tipik BCS sistemlerinde olduğu gibi fononlar yerine elektronlar ve "bogolonlar" arasındaki etkileşimler nedeniyle ortaya çıkan grafende yeni bir süper iletkenlik mekanizması rapor ediyorlar. Bogolons veya Bogoliubov quasiparticles, bir parçacığın bazı özelliklerine sahip olan BEC içinde uyarımdır. Belirli parametre aralıklarında, bu mekanizma, grafen içinde 70 Kelvin'e kadar süper iletkenlik için kritik sıcaklığa izin verir. Araştırmacılar ayrıca, özellikle yeni hibrit grafen tabanlı sisteme odaklanan yeni bir mikroskobik BCS teorisi geliştirdiler. Önerilen modelleri ayrıca süperiletkenlik özelliklerinin sıcaklıkla geliştirilebileceğini ve süperiletken aralığın monoton olmayan sıcaklık bağımlılığına yol açabileceğini tahmin ediyor.

Ayrıca araştırma, bu bogolon aracılı şemada grafenin Dirac dağılımının korunduğunu gösterdi. Bu, bu süper iletken mekanizmanın göreli dağılıma sahip elektronları içerdiğini gösterir - yoğun madde fiziğinde çok iyi keşfedilmemiş bir fenomen.

Bu çalışma, yüksek sıcaklıkta süper iletkenlik elde etmenin alternatif bir yoluna ışık tutuyor. Bu arada, bir kondensatın özelliklerini kontrol ederek, grafenin süper iletkenliğini ayarlayabiliriz. Bu, gelecekte süper iletken cihazları kontrol etmek için başka bir kanal öneriyor (Jankowski ve ark., 2021; Sun ve ark., 2021).

g.GRAFEN: KUANTUM MALZEMEDE HER ŞEY KONTROL ALTINDA

Büyük miktarda veri mümkün olduğunca çabuk nasıl aktarılabilir veya işlenebilir? Bunun bir anahtarı grafen olabilir. Ultra ince malzeme,

yalnızca bir atomik katman kalınlığındadır ve içerdiği elektronlar, kuantum etkileri nedeniyle çok özel özelliklere sahiptir. Bu nedenle, yüksek performanslı elektronik bileşenlerde kullanım için çok uygun olabilir. Ancak bu noktaya kadar, grafenin belirli özelliklerinin uygun şekilde nasıl kontrol edileceği konusunda bilgi eksikliği vardı. Bielefeld ve Berlin'den bir grup bilim insanı ile Almanya ve İspanya'daki diğer araştırma enstitülerinden araştırmacılar tarafından yapılan yeni bir çalışma bunu değiştiriyor. Ekibin bulguları Science Advances dergisinde yayınlandı.

Karbon atomlarından oluşan grafen, atomların altıgen bir kafes içinde düzenlendiği, sadece bir atom kalınlığında bir malzemedir. Bu atom dizilimi, grafenin benzersiz özelliği ile sonuçlanır: Bu malzemedeki elektronlar, kütleleri yokmuş gibi hareket eder. Elektronların bu "kütlesiz" davranışı, grafende çok yüksek elektrik iletkenliğine yol açar ve daha da önemlisi, bu özellik oda sıcaklığında ve ortam koşullarında korunur. Grafen bu nedenle modern elektronik uygulamaları için potansiyel olarak çok ilginçtir.

Son zamanlarda, elektronlarının yüksek elektronik iletkenliğinin ve "kütlesiz" davranışının, grafenin içinden geçen elektrik akımlarının frekans bileşenlerini değiştirmesine izin verdiği keşfedildi. Bu özellik büyük ölçüde bu akımın ne kadar güçlü olduğuna bağlıdır. Modern elektronikte, böyle bir doğrusal olmama, elektrik sinyallerinin anahtarlanması ve işlenmesi için en temel işlevlerden birini içerir. Grafeni benzersiz yapan şey, doğrusal olmamasının tüm elektronik materyallerin açık ara en güçlüsü olmasıdır. Ayrıca, çoğu geleneksel elektronik malzemenin başarısız olduğu teknolojik açıdan önemli terahertz (THz) aralığına kadar uzanan olağanüstü yüksek elektronik frekanslar için çok iyi çalışır.

Yeni çalışmalarında, Almanya ve İspanya'dan araştırmacılar ekibi, malzemeye nispeten mütevazı elektrik voltajları uygulayarak grafenin doğrusal olmama durumunun çok verimli bir şekilde kontrol edilebileceğini gösterdi. Bunun için araştırmacılar, bir dizi elektrik kontağı aracılığıyla grafene bir kontrol voltajının uygulanabileceği bir transistöre benzeyen bir cihaz üretti. Daha sonra, cihaz kullanılarak ultra yüksek frekanslı THz sinyalleri iletildi: daha sonra bu sinyallerin iletimi ve sonraki dönüşümü, uygulanan voltajla ilgili olarak analiz edildi. Araştırmacılar, grafenin belirli bir voltajda neredeyse tamamen şeffaf hale geldiğini buldular - normalde güçlü doğrusal olmayan tepkisi neredeyse yok oluyor. Bu kritik değerden voltajı biraz artırarak veya azaltarak, grafen güçlü bir şekilde doğrusal olmayan bir malzemeye dönüştürülebilir (Kovaley ve ark., 2021).

Bielefeld Üniversitesi'nde fizikçi ve bu çalışmanın başkanlarından biri olan Prof. Dmitry Turchinovich, "Bu, elektrik sinyali işleme ve sinyal modülasyon uygulamalarında grafenin uygulanmasına yönelik önemli bir

adımdır. Daha önce grafenin bildiğimiz en doğrusal olmayan fonksiyonel malzeme olduğunu zaten göstermiştik. Artık grafende ultra hızlı elektron taşınmasının termodinamik görüntüsü olarak bilinen doğrusal olmamanın arkasındaki fiziği de anlıyoruz. Ancak şimdiye kadar, günlük teknolojilerde grafen kullanılmasıyla ilgili eksik halka olan bu doğrusal olmayanlığı nasıl kontrol edeceğimizi bilmiyorduk." diyor.

Bielefeld'de Profesör Dr. Turchinovich'in laboratuvarından ve çalışmanın baş yazarlarından biri olan Dr. Hassan A. Hafez, "Kontrol voltajını grafene uygulayarak, malzemeye elektrik sinyali uygulandığında serbestçe hareket edebilen elektronların sayısını değiştirebildik." diye açıklıyor. "Bir yandan, uygulanan elektrik alanına tepki olarak ne kadar çok elektron hareket edebilirse, akımlar o kadar güçlü olur ve bu da doğrusal olmayışı artırır. Ancak diğer yandan, serbest elektronlar ne kadar fazla bulunursa, aralarındaki etkileşim o kadar güçlü olur ve bu, doğrusal olmayanlığı bastırır. Burada – hem deneysel hem de teorik olarak – sadece birkaç voltluk nispeten zayıf bir harici voltaj uygulayarak, grafendeki en güçlü THz doğrusal olmayanlık için en uygun koşulların yaratılabileceğini gösterdik." diyor.

Alman Havacılık ve Uzay Merkezi (DLR) Optik Sensör Sistemleri Enstitüsü'nden ve bu çalışmanın diğer başkanı olan Berlin Teknik Üniversitesi'nden Profesör Dr. Michael Gensch. "Bu çalışma ile grafeni THz frekans dönüştürücüler, karıştırıcılar ve modülatörler gibi cihazlarda son derece verimli bir doğrusal olmayan fonksiyonel kuantum malzemesi olarak kullanma yolunda önemli bir dönüm noktasına ulaştık. Bu son derece alakalı çünkü grafen, CMOS veya Bi-CMOS gibi mevcut elektronik ultra yüksek frekanslı yarı iletken teknolojisiyle mükemmel uyumlu. Bu nedenle, ilk elektrik sinyalinin mevcut yarı iletken teknolojisi kullanılarak daha düşük frekansta üretildiği ancak daha sonra tamamen kontrol edilebilir ve öngörülebilir bir şekilde grafende çok daha yüksek THz frekanslarına çok verimli bir şekilde dönüştürülebildiği hibrit cihazları tasavvur etmek artık mümkün." diyor.

h. GRAFEN SÜPER MALZEMESİ SÜPER GEÇİRGEN HALE GELİR: ALKOLÜ DAMITMAK İÇİN KULLANILABİLİR

Harika malzeme grafen, olağanüstü özelliklerinden bir başkasını ortaya çıkardı - Manchester Üniversitesi araştırmacıları, suya göre süper geçirgen olduğunu keşfetti.

Grafen, katlanabilir cep telefonları, duvar kağıdı inceliğinde aydınlatma panelleri ve yeni nesil uçaklar yaratma potansiyeli ile bilim dünyasının harikalarından biridir. Manchester Üniversitesi'ndeki yeni bulgu, grafenin potansiyeline çok şaşırtıcı bir boyut kazandırıyor - grafen alkolü damıtmak için de kullanılabilir.

Science dergisinde yayınlanan bir makalede, Prof. Sir Andre Geim liderliğindeki bir ekip, grafen bazlı membranların tüm gazlara ve sıvılara karşı geçirimsiz olduğunu (vakum geçirmez) gösteriyor. Bununla birlikte, su, sanki zarlar hiç yokmuş gibi, bunların içinden hızla buharlaşıyor. Bu yeni bulunan özellik artık grafeni tanımlayan zaten uzun olan üstünlükler listesine eklenebilir.

Şimdi Manchester Üniversitesi bilim adamları, grafen oksit adı verilen kimyasal bir grafen türevinden membranlar üzerinde çalışıyorlar. Grafen oksit aynı grafen tabakasıdır ancak hidroksil grupları OH- gibi diğer moleküllerle rastgele kaplanmıştır. Grafen oksit tabakaları üst üste istiflenir ve bir laminat oluşturur.

Araştırmacılar, insan saçından yüzlerce kat daha ince, ancak güçlü, esnek ve kullanımı kolay olan laminatlar hazırladılar. Metal bir kap böyle bir filmle kapatıldığında, en hassas ekipman bile havayı veya helyum da dahil olmak üzere başka herhangi bir gazın sızdığını algılayamıyordu. Araştırmacılar aynısını sıradan suyla denediğinde, grafen mührünü fark etmeden buharlaştığını bulmaları tam bir sürpriz oldu. Su molekülleri grafen-oksit membranlardan öyle büyük bir hızla difüze oldu ki, buharlaşma hızı, ister kap kapalı ister tamamen açık olsun, bağımsız olarak aynıydı (Nair ve ark., 2012).

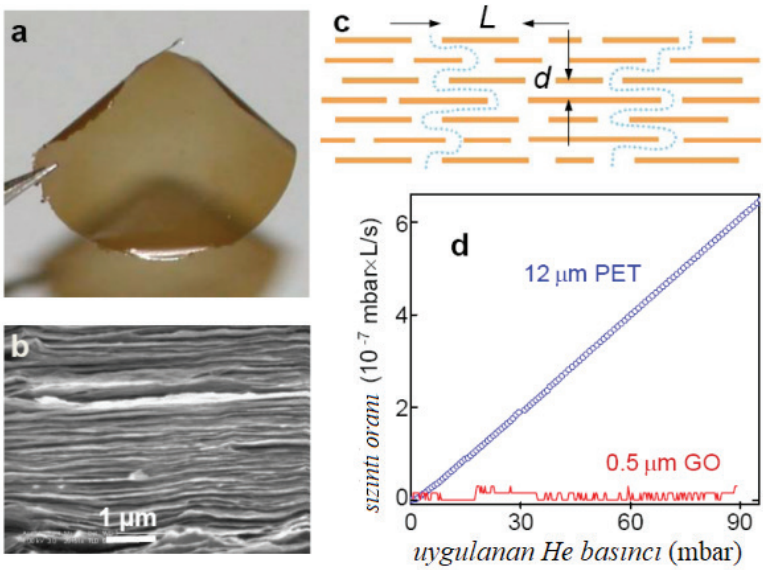
Teknik olarak grafen oksit, grafen ile tamamen aynı şey değil, ama iyi bir şekilde: grafen oksit yapmak çok daha kolay. Temel olarak, grafen oksit, grafen gibi tek atom kalınlığında tabakalar halinde oluşur, ancak daha sonra bir laminat oluşturmak için katman katman yığılmayı sever. Manchester Üniversitesi araştırmacıları, su moleküllerinin geçmesine izin veren bu laminat form olduğunu düşünüyor. Projeyi yöneten Dr. Rahul Nair, "Grafen oksit tabakaları, aralarında tam olarak bir su molekülü katmanı için yer olacak şekilde düzenlenir. Başka bir atom veya molekül aynı numarayı denerse, grafen kılcal damarlarının düşük nemde büzüldüğünü veya su molekülleriyle tıkandığını görür." diyor.

Profesör Geim, "Helyum gazını durdurmak zor. Bir milimetre kalınlığındaki pencere camından bile yavaşça sızıyor ama ultra ince filmlerimiz bunu tamamen engelliyor. Aynı zamanda su, bunların içinden engellenmeden buharlaşıyor. Malzemeler daha yabancı davranamaz. Grafenin bizim için başka neler sakladığını merak etmekten kendinizi alamazsınız." diyor.

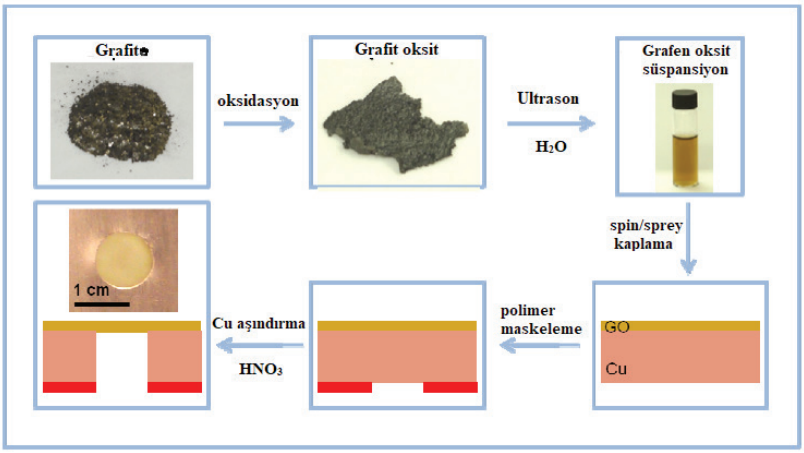
Araştırmaya katılan Dr. Irina Grigorieva, "Bu benzersiz özellik, bir karışımdan veya bir kaptan suyun çıkarılması gerektiği durumlarda kullanılabilir, ancak diğer tüm bileşenler de saklanabilir" diyor.

Dr. Nair, "Sadece gülmek için bir şişe votkayı zarlarımızla kapattık ve damıtılmış çözeltinin zamanla daha da güçlendiğini gördük. İkimiz de votka içmiyoruz ama deneyi yapmak çok eğlenceliydi" diye ekliyor.

Manchester araştırmacıları bu deneyi *Science* makalelerinde de rapor ediyorlar , ancak damıtma tesislerinde grafen kullanımını öngörmedikleri ve uygulamalar için hemen herhangi bir fikir sunmadıklarını söylüyorlar (Nair ve ark., 2012).



Şekil 3. *Sızdırmaz GO membranları. a) Cu folyodan soyulmuş 1 µm kalınlığında GO filminin fotoğrafı. b) Filmin kesitinin elektron mikrografı. c) Laminatlardan olası geçiş için şematik görünüm. Tipik L/d ~1000'dir. d) Bağımsız duran bir mikron altı kalınlığında GO membranı ve referans bir PET film için He sızıntısı ölçümleri örnekleri (cm² başına normalize edilmiştir) (Nair ve ark., 2012).*



Şekil 4. *GO membranları (zarları) için üretim prosedürleri (Nair ve ark., 2012).*

i.GRAFEN: 2025 YILINA KADAR ARTAN PAZAR PENETRASYONU

Grafen ve ilgili malzemelerin vaat edilen uygulamalarına ne oldu?

Avrupa Birliği'nin Grafen Amiral Gemisi gibi girişimler ve önde gelen endüstrilerin yoğun yatırımları sayesinde grafen üretimi, prototipler ve bazı gerçek yaşam niş uygulamaları üretecek kadar olgunlaştı. Şimdi, Almanya, Karlsruhe'deki Graphene Flagship ortağı Fraunhofer Sistem ve Yenilik Araştırmaları Enstitüsü'nün (ISI) araştırmacıları, grafen ve ilgili malzemelerin gelecekteki kitlesel tanıtımının yol haritasını gösteren iki makale yayınladı.

2004 yılında, grafen, bir grafit bloğundan atomik olarak ince tabakaların soyulmasıyla yapıldı. Şimdi, Grafen Amiral Gemisinin öncülük ettiği gelişmeler sayesinde, diğerlerinin yanı sıra, güvenilir ve tekrarlanabilir kalitede yüksek miktarlarda grafen üretebiliyoruz. Ayrıca, Grafen Amiral Gemisi, özellikler ve uygulamalarda grafeni tamamlayan binlerce katmanlı malzemenin keşfine öncülük etti ve tutarlılık ve güvenilirliği sağlamak için grafen üretimini standartlaştırma çabalarına öncülük etti.

Fraunhofer ISI'deki Graphene Flagship araştırmacılarının, IOP Publishing'in 2B Materials dergisi tarafından yeni yayınlanan makaleleri, grafen ve ilgili malzemelerin sanayileşmesine ve ticarileştirilmesine yönelik farklı yolları araştıran bir süreç olan Teknoloji ve Yenilik Yol Haritasının en son sonuçlarını gözden geçiriyor. Özellikle bu makaleler, grafen ve ilgili malzemelerin üretim sürecini dönüştüreceği ve yeni değer zincirlerinin ortaya çıkmasını tetikleyeceği etkisini özetlemektedir (Döscher ve ark., 2021).

Graphene Flagship Yol Haritası Ekibine liderlik eden Graphene Flagship ortağı Fraunhofer ISI'den Henning Döscher, "Nihai hedefimiz grafen ve ilgili malzemeleri günlük ürünlere ve üretime tamamen entegre etmektir," diyor. " "Bu alandaki bilimsel ve teknolojik gelişmeleri ve bunların gelecekteki endüstriyel ihtiyaçları karşılama kapasitelerini sürekli olarak analiz ediyoruz. İlk Grafen Yol Haritası Kısa makalelerimiz, en heyecan verici sonuçların bazılarını özetliyor" diye ekliyor. "Grafen ve ilgili malzemeler, yeni malzemelerin geliştirilmesinden ve etkinleştirilmesinden bireysel bileşenlerin ve nihayetinde nihai ürünlerin iyileştirilmesine kadar değer zinciri boyunca değer katıyor." Grafen Amiral Gemisi ürün galerisinde vurgulandığı gibi, kompozitler, mürekkepler ve kaplamalar gibi grafenin en acil uygulamaları zaten ticari olarak mevcuttur (Döscher ve ark., 2021).

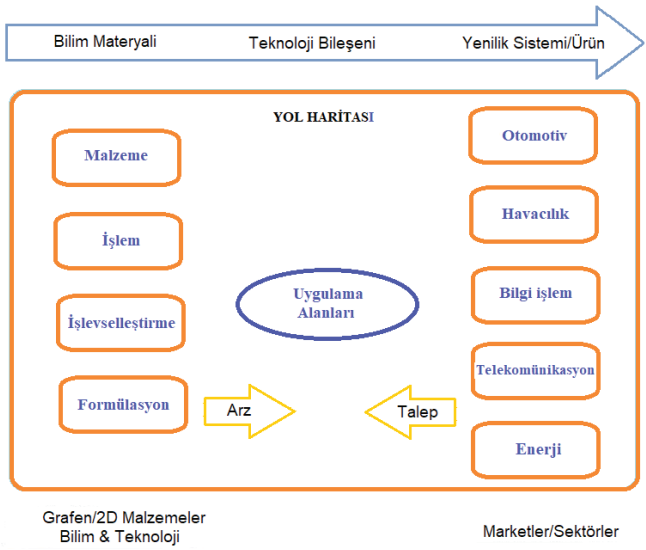
Graphene Flagship ortağı Fraunhofer ISI ve yol haritası çalışmasının eş lideri Thomas Reiss, "Grafen için pazar talebi son iki yılda neredeyse dört katına çıktı" diye açıklıyor. Standartları güçlendirerek ve kişiye özel yüksek kaliteli malzemeler yaratarak, 2025 yılına kadar niş ürün ve uygu-

lamaların ötesine geçerek geniş pazar penetrasyonuna ulaşmayı umuyoruz" diye ekliyor. "O zaman grafen, lastikler, piller ve elektronik cihazlar gibi her yerde bulunan ürünlere dahil edilebilir."

Önümüzdeki on yıl, grafen ve ilgili malzemelerin pazarına giden yolda belirleyici görünüyor. Döscher, "2030'a kadar grafenin gerçekten silikon veya çelik kadar yıkıcı olup olmadığını göreceğiz" diyor. "Grafen Amiral Gemisi, grafenin sayısız uygulama için yararlı olduğunu zaten gösterdi" diye ekliyor.

Sanayileşme için Grafen Amiral Gemisi Lideri Alexander Tzalenchuk şöyle diyor: "Grafen Amiral Gemisi Yol Haritası Özetlerinin yayınlanması, grafen ve ilgili malzemelerle yenilik yapan endüstriler için zamanında ve memnuniyetle karşılanan bir gelişmedir. Grafen özellikli ürünlerde güven ve güveni artırmak, endüstriyel alım için önemli bir ön koşuldur."

Grafen Amiral Gemisi İnovasyon Başkanı Kari Hjelt şunları ekliyor: "Hepsi endüstri ortakları tarafından yönetilen Grafen Amiral Gemisinin on bir Öncü Projesinde tanık olunduğu üzere, çeşitli endüstri dalları tarafından grafene olan güçlü bir ilginin arttığını görüyoruz. İlk toplu uygulamalar, elektronik ve biyomedikal uygulamalarda ortaya çıkan yüksek katma değerli alanların önünü açmaktadır. Yakın gelecekte grafenin dönüştürücü gücüne birçok endüstride tanık olmaya başlayacağız. Teknoloji ve İnovasyon Yol Haritası ekibinden gelen güncellemeler, hem araştırma hem de endüstriyel topluluklar için önümüzdeki yola ışık tutuyor."



Şekil 5. *Bir yandan teknoloji arzı ve diğer yandan piyasalar/sektör talebi ile füzyon yaklaşımı, daha önceki TIR raporlarını yapılandıran geniş uygulama alanlarında buluşmaktadır (Döscher ve ark., 2021).*

Şekil 5, tüm TIR sürecinin altında yatan ilkeyi oluşturan genel füzyon yaklaşımını göstermektedir. Geleneksel S&T yol haritasını endüstriyel ihtiyaçlara ilişkin pazar tarafı istihbaratıyla tamamlar. İlki (solda, mavi renkte) GRM tarafından sağlanan mevcut ve gelecekteki teknoloji tekliflerini bir araya getirirken, ikincisi belirli pratik ihtiyaçlar için potansiyel olarak yeni çözümler gerektiren ilgili pazarlardan ve sektörlerden (sağda, sarı renkte) bilgileri derler (Döscher ve ark., 2021).

j.ANTİ-BAKTERİYEL GRAFEN YÜZ MASKELERİ

Araştırmacılar, güneş ışığı altında 10 dakika içinde neredeyse yüzde 100'e yükseltilebilen, yüzde 80'lik bir anti-bakteriyel etkinliğe sahip lazer kaynaklı grafen maskeleri başarıyla ürettiler. İlk testler, iki koronavirüs türünün devre dışı bırakılmasında da çok umut verici sonuçlar gösterdi. Grafen maskeleri düşük maliyetle kolayca üretilebilir ve hammadde tedarik etme ve biyolojik olarak parçalanamayan maskelerin atılması sorunlarını çözmeye yardımcı olabilir.

Yüz maskeleri, COVID-19 salgınıyla mücadelede önemli bir araç haline geldi. Bununla birlikte, maskelerin uygunsuz kullanımı veya elden çıkarılması "ikincil bulaşmaya" neden olabilir. City University of Hong Kong'dan (CityU) bir araştırma ekibi, yaklaşık 10 dakika boyunca güneş ışığına maruz bırakılarak neredeyse %100'e yükseltilebilen, %80'lik bir anti-bakteriyel etkinliğe sahip grafen maskelerini başarıyla üretti. İlk testler, iki koronavirüs türünün devre dışı bırakılmasında da çok umut verici sonuçlar gösterdi. Grafen maskeleri düşük maliyetle kolayca üretilebilir ve hammadde tedarik etme ve biyolojik olarak parçalanamayan maskelerin atılması sorunlarını çözmeye yardımcı olabilir.

Araştırma, CityU Kimya Bölümü'nden Dr. Öğr. Üyesi Ye Ruquan tarafından diğer araştırmacılarla işbirliği içinde yürütülmüştür. Bulgular, Lazer Kaynaklı Grafen Maskesinde Kendi Kendini Raporlama ve Fototermal Nano Olarak Geliştirilmiş Hızlı Bakteriyel Öldürme adlı bilimsel dergi ACS'de yayınlandı.

Yaygın olarak kullanılan cerrahi maskeler antibakteriyel değildir. Bu durum, insanların kullanılmış maskelerin kontamine yüzeylerine dokunduğunda veya uygunsuz bir şekilde maskelerini attığında bakteriyel enfeksiyonun ikincil bulaşma riskine yol açabilir. Ayrıca bakteri filtresi olarak kullanılan meltblown kumaşlar, parçalanmaları zor olduğu için çevre üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Bu nedenle bilim insanları maske yapmak için alternatif malzeme arayışına girmişlerdir (Huang ve ark., 2020).

Diğer malzemeleri lazerle grafene dönüştürmek

Dr. Ye, sürdürülebilir enerji geliştirmede lazer kaynaklı grafenin kullanımını inceliyor. Birkaç yıl önce Rice Üniversitesi'nde doktora eğitimi

alırken, katıldığı ve danışmanı tarafından yönetilen araştırma ekibi grafen üretmenin kolay bir yolunu keşfetti. Ticari bir CO2 kızılötesi lazer sistemi kullanılarak karbon içeren poliimid filmler (yüksek termal kararlılığa sahip polimerik bir plastik malzeme) üzerine doğrudan yazma ile 3D gözenekli grafen üretebileceğini buldular. Lazer, ham maddenin yapısını değiştirir ve dolayısıyla grafen üretir. Bu nedenle lazer kaynaklı grafen olarak adlandırılır.

Grafen, anti-bakteriyel özellikleriyle bilinir, bu nedenle geçen Eylül ayında, COVID-19'un patlak vermesinden önce, lazer kaynaklı grafen ile daha iyi performans gösteren maskeler üretmek Dr. Ye'nin aklına gelmişti. Daha sonra Hong Kong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi (HKUST), Nankai Üniversitesi ve diğer kuruluşlardan araştırmacılarla işbirliği içinde çalışmaya başladı (Huang ve ark., 2020).

Mükemmel anti-bakteriyel verimlilik

Araştırma ekibi lazer kaynaklı grafenlerini E. coli ile test etti ve yaklaşık %82'lik yüksek bir anti-bakteriyel verimlilik elde etti. Karşılaştırıldığında, her ikisi de maskelerde yaygın olarak kullanılan malzemeler olan aktif karbon fiber ve meltblown kumaşların antibakteriyel etkinliği sırasıyla sadece %2 ve %9 idi. Deney sonuçları ayrıca, üzerlerinde biriken E. coli'nin %90'ından fazlasının 8 saat sonra bile canlı kaldığını, grafen yüzeyinde biriken E. coli'nin çoğunun 8 saat sonra öldüğünü gösterdi. Ayrıca, lazer kaynaklı grafen, aerosol haline getirilmiş bakteriler için üstün bir anti-bakteriyel kapasite gösterdi.

Dr. Ye, grafenin bakteri öldürme özelliğinin tam mekanizması hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu söyledi. Ancak bunun, grafenin keskin kenarı tarafından bakteri hücre zarlarının zarar görmesiyle ilgili olabileceğine inanıyordu. Ve bakteriler, grafenin hidrofobik (su itici) özelliğinin neden olduğu dehidrasyon ile öldürülebilir.

Önceki çalışmalar, COVID-19'un yüksek sıcaklıklarda bulaşıcılığını kaybedeceğini öne sürüyordu. Bu nedenle ekip, grafenin fototermal etkisinin (ışığı emdikten sonra ısı üreten) antibakteriyel etkiyi artırıp artırmadığını test etmek için deneyler yaptı. Sonuçlar, grafen malzemesinin anti-bakteriyel etkinliğinin güneş ışığı altında 10 dakika içinde %99,98'e yükseltilebildiğini, aktif karbon fiber ve meltblown kumaşların ise sırasıyla sadece %67 ve %85 verimlilik gösterdiğini gösterdi.

Ekip şu anda grafen malzemesini iki tür insan koronavirüsü ile test etmek için anakara Çin'deki laboratuvarlarla çalışıyor. İlk testler, virüsün %90'ından fazlasını beş dakikada ve neredeyse %100'ünü güneş ışığı altında 10 dakikada etkisiz hale getirdiğini gösterdi. Ekip, daha sonra COVID-19 virüsü ile testler yapmayı planlıyor.

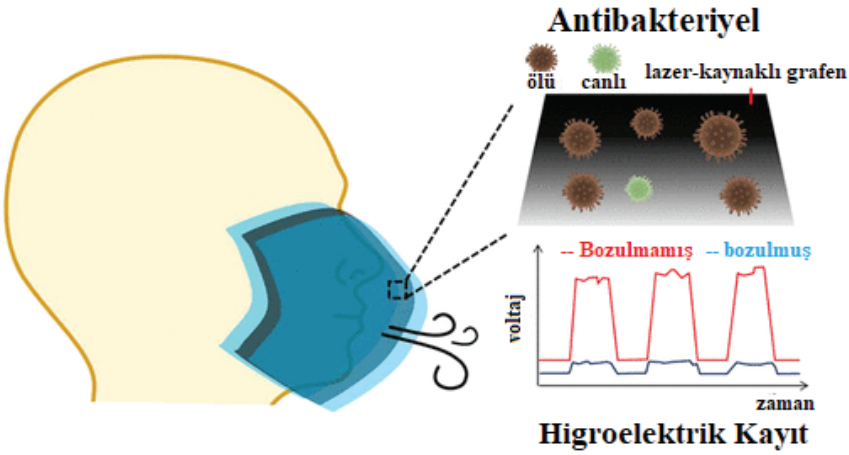
Bir sonraki adım, anti-virüs etkinliğini daha da artırmak ve maske için yeniden kullanılabilir bir strateji geliştirmek. Maske için en uygun yapıyı tasarlayıp sertifikaları aldıktan kısa bir süre sonra piyasaya sürmeyi umuyorlar.

Dr. Ye, lazer kaynaklı grafen üretimini "yeşil bir teknik" olarak nitelendirdi. Selüloz veya kağıt gibi tüm karbon içeren malzemeler bu teknik kullanılarak grafene dönüştürülebilir. Ve dönüşüm, hammadde dışında kimyasal kullanılmadan, çevre kirliliğine neden olmadan ortam koşullarında gerçekleştirilebilir. Ve enerji tüketimi düşüktür. "Lazer kaynaklı grafen maskeleri yeniden kullanılabilir. Grafen üretmek için biyomalzemeler kullanılırsa, maskeler için hammadde tedarik etme sorununun çözülmesine yardımcı olabilir. Ayrıca biyolojik olarak parçalanamayan tek kullanımlık maskelerin neden olduğu çevresel etkiyi azaltabilir" diye ekledi.

Dr. Ye, lazer kaynaklı grafen üretmenin kolay olduğuna dikkat çekti. Sadece bir buçuk dakika içinde 100 cm^2'lik bir alan maskenin dış veya iç tabakası olarak grafene dönüştürülebilir. Grafen üretmek için kullanılan hammaddelere bağlı olarak lazer kaynaklı grafen maskenin fiyatının cerrahi maske ile N95 maskesi arasında olması bekleniyor. Lazer gücünü ayarlayarak, grafen malzemesinin gözeneklerinin boyutunun değiştirilebileceğini, böylece nefes alabilirliğin cerrahi maskelere benzer olacağını ekledi (Huang ve ark., 2020).

Maskenin durumunu kontrol etmenin yeni bir yolu

Ekip, kullanıcıların bir süre kullanıldıktan sonra grafen maskelerinin hala iyi durumda olup olmadığını kontrol etmelerini kolaylaştırmak için bir higroelektrik jeneratörü üretti. İnsan nefesindeki nemden üretilen elektrikle çalışır. Kullanıcı bir grafen maskesinden nefes aldığında nemin neden olduğu voltajdaki değişikliği ölçerek, maskenin durumunun bir göstergesini sağlar. Deney sonuçları, maskenin yüzeyinde ne kadar çok bakteri ve atmosferik partikül birikirse, voltajın o kadar düşük olduğunu göstermiştir. Dr. Ye, "Bir maskenin ne sıklıkta değiştirilmesi gerektiğine ilişkin standardın profesyoneller tarafından belirlenmesi daha iyidir. Ancak kullandığımız bu yöntem bir referans olabilir" diyor (Huang ve ark., 2020).



Şekil 6. *Aralıklı nefesler altında tipik bir lazer kaynaklı grafen higroelektrik jeneratörünün performansı (Huang ve ark., 2020).*

KAYNAKLAR

Belyaeva, L. A., van Deursen, P. M., Barbetsea, K. I., & Schneider, G. F. (2018). Hydrophilicity of graphene in water through transparency to polar and dispersive interactions. *Advanced materials*, *30*(6), 1703274.

Cao, Y., Park, J. M., Watanabe, K., Taniguchi, T., & Jarillo-Herrero, P. (2021). Pauli-limit violation and re-entrant superconductivity in moiré graphene. *Nature*, *595*(7868), 526-531.

Chen, R., Luo, F., Liu, Y., Song, Y., Dong, Y., Wu, S., ... & Yao, J. (2021). Tunable room-temperature ferromagnetism in Co-doped two-dimensional van der Waals ZnO. *Nature communications*, *12*(1), 1-8.

Coak, M. J., Jarvis, D. M., Hamidov, H., Wildes, A. R., Paddison, J. A., Liu, C., ... & Saxena, S. S. (2021). Emergent magnetic phases in pressure-tuned van der Waals antiferromagnet FePS 3. *Physical Review X*, *11*(1), 011024.

Döscher, H., & Reiss, T. (2021). Graphene roadmap briefs (No. 1): innovation interfaces of the Graphene Flagship. *2B Materials*, *8*(2), 022004.

Huang, L., Xu, S., Wang, Z., Xue, K., Su, J., Song, Y., ... & Ye, R. (2020). Self-reporting and photothermally enhanced rapid bacterial killing on a laser-induced graphene mask. *ACS nano*, *14*(9), 12045-12053.

Jankowski, M., Saedi, M., La Porta, F., Manikas, A. C., Tsakonas, C., Cingolani, J. S., ... & Groot, I. M. (2021). Real-time multiscale monitoring and tailoring of graphene growth on liquid copper. *ACS nano*, *15*(6), 9638-9648.

Kaminska, I., Das, M. R., Coffinier, Y., Niedziolka-Jonsson, J., Woisel, P., Opallo, M., ... & Boukherroub, R. (2012). Preparation of graphene/tetrathiafulvalene nanocomposite switchable surfaces. *Chemical Communications*, *48*(9), 1221-1223.

Kaminska, I., Das, M. R., Coffinier, Y., Niedziolka-Jonsson, J., Sobczak, J., Woisel, P., ... & Szunerits, S. (2012). Reduction and functionalization of graphene oxide sheets using biomimetic dopamine derivatives in one step. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *4*(2), 1016-1020.

Kovalev, S., Hafez, H. A., Tielrooij, K. J., Deinert, J. C., Ilyakov, I., Awari, N., ... & Turchinovich, D. (2021). Electrical tunability of terahertz nonlinearity in graphene. *Science advances*, *7*(15), eabf9809.

Lepore, E., Bosia, F., Bonaccorso, F., Bruna, M., Taioli, S., Garberoglio, G., ... & Pugno, N. M. (2017). Spider silk reinforced by graphene or carbon nanotubes. *2B Materials*, *4*(3), 031013.

Nair, R. R., Wu, H. A., Jayaram, P. N., Grigorieva, I. V., & Geim, A. K. (2012). Unimpeded permeation of water through helium-leak–tight graphene-based membranes. *Science*, *335*(6067), 442-444.

Pandit, S., Cao, Z., Mokkapati, V. R., Celauro, E., Yurgens, A., Lovmar, M., ... & Mijakovic, I. (2018). Vertically aligned graphene coating is bactericidal and prevents the formation of bacterial biofilms. *Advanced Materials In-*

terfaces, *5*(7), 1701331.

Sun, M., Parafilo, A. V., Villegas, K. H. A., Kovalev, V. M., & Savenko, I. G. (2021). Bose–Einstein condensate-mediated superconductivity in graphene. *2B Materials*, *8*(3), 031004.

Sun, Y. W., Liu, W., Hernandez, I., Gonzalez, J., Rodriguez, F., Dunstan, D. J., & Humphreys, C. J. (2019). 3D strain in 2B materials: to what extent is monolayer graphene graphite?. *Physical review letters*, *123*(13), 135501.

Wang, L., Baumgartner, A., Makk, P., Zihlmann, S., Varghese, B. S., Indolese, D. I., ... & Schönenberger, C. (2021). Global strain-induced scalar potential in graphene devices. *Communications Physics*, *4*(1), 1-6.

BÖLÜM 5

TEK ADIMLI K DERECELİ SABİT NOKTA İTERASYON METODUNUN YAKINSAKLIK SONUÇLARI

Kadri DOĞAN[1]

1 Doç.Dr., Temel Bilimler Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Artvin Çoruh Üniversitesi, Seyitler Kampüsü, Artvin dogankadri@artvin.edu.tr, ORCID:0000-0002-6622-3122

X Banach uzayı ve C, X'in boştan farklı, kapalı ve konveks bir alt kümesi olsun. $T: C \to C$ dönüşümü için eğer $Tx = x$ ise, x noktasına T 'nin sabit noktası denir. Sabit nokta iterative yaklaşımı, sabit nokta teorisinde çok önemlidir ve bu alana büyük ölçüde katkı sağlamaktadır. Birçok iterative yöntem araştırmacılar tarafından önerilmiş ve çalışılmıştır. İlk olarak, Mann iterasyonu [11] Mann tarafından 1953'te önerildi ve Picard iterasyonu genişlemeyen dönüşümler için başarısız olduğunda Mann iterasyonundaki konvekslik yapısından dolayı faydalı oldu. Daha sonra çeşitli sabit nokta iterative yöntemleri günümüze kadar geliştirilmiş ve farklı alanlarda kullanılmışlardır. Ayrıca yeni tanımlanan veya geliştirilen sabit nokta iterative yöntemleri etkinlilikleri gösterilmek amacıyla dönüşümün sabit noktasına yakınsama hızları karşılaştırılmıştır. Bu yöntemlerden çoğu genellikle dönüşümlerin içi içe yazılmasıyla elde edilmiştir. Bizim iterasyon yöntemimiz ise tek adımlı k derecelidir. Bu iterasyon yöntemi son tanımlanan çoğu sabit nokta iterasyon yöntemlerinden operatörün sabit noktasına daha hızlı yakınsayan konveks yapılı bir sabit nokta iterasyon yöntemidir.

Şimdi ilk olarak literatürde mevcut bazı sabit nokta iterasyon yöntemlerini tanıtalım. Burada $\{\alpha_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\beta_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{\theta_n\}_{n\in\mathbb{N}} \in [0,1]$ diziler olmak üzere

1) [13] Mann iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = (1-\beta_n)x_n + \beta_n T x_n \end{cases}$$

2) [11] Ishikawa İterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = (1-\alpha_n)x_n + \alpha_n T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)x_n + \beta_n T x_n \end{cases}$$

3) [14] Noor iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = (1-\alpha_n)x_n + \alpha_n T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)x_n + \beta_n T z_n \\ z_n = (1-\theta_n)x_n + \theta_n T x_n \end{cases}$$

4) [16] SP iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = (1-\alpha_n)x_n + \alpha_n T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)z_n + \beta_n T z_n \\ z_n = (1-\theta_n)x_n + \theta_n T x_n \end{cases}$$

5) [9] CR iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = (1-\alpha_n)x_n + \alpha_n T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)T x_n + \beta_n T z_n \\ z_n = (1-\theta_n)x_n + \theta_n T x_n \end{cases}$$

6) [10] Picard-S iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)T x_n + \beta_n T z_n \\ z_n = (1-\theta_n)x_n + \theta_n T x_n \end{cases}$$

7) [11] Karakaya iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = T y_n \\ y_n = (1-\beta_n)z_n + \beta_n T z_n \\ z_n = T x_n \end{cases}$$

8) [18] Singh iterasyon yöntemi:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = \alpha_n x_n + \beta_n T x_n + \theta_n T^2 x_n + \gamma_n T^3 x_n \end{cases}$$

Yukarıda tanımlanan iterasyon yöntemleri araştırmacılar tarafından yoğun olarak çalışılan iterasyon yöntemlerinden bazılarıdır.

Şimdi bu çalışma için tanımladığımız iterasyonu tanıtalım:

$$\begin{cases} x_0 \in C \\ x_{n+1} = T^k(\alpha_n T^k x_n + \beta_n T^{k+1} x_n + \theta_n T^{k+2} x_n) \end{cases} \tag{it9}$$

burada $k = 0,1,2,\ldots$

Sonuçlarımızı kanıtlamak için gerekli bazı Tanım, Teorem ve Lemmalar aşağıdaki gibidir.

Lemma 1 ([17]) Negatif olmayan $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizileri aşağıdaki şartları sağlasın

$$a_{n+1} \leq (1-\gamma_n)a_n + b_n,$$

burada her $n \in \mathbb{N}$ için

$$\gamma_n \in (0,1),$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} \gamma_n = \infty$$

ve $n \to \infty$ iken $\frac{b_n}{\gamma_n} \to 0$ dır.

Bu durumda

$$\lim_{n\to\infty} a_n = 0.$$

Lemma 2 ([1]) Negatif olmayan $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizileri aşağıdaki şartları sağlasın

$$a_{n+1} \leq \gamma a_n + b_n,$$

burada her $n \in \mathbb{N}$ için $\gamma \in (0,1)$ ve

$$\lim_{n\to\infty} b_n = 0$$

dır.

Bu durumda

$$\operatorname*{Lim}_{n\to\infty} a_n = 0$$

olur.

Tanım 1 ([8]) Limitleri sırasıyla a ve b olan negatif olmayan $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ reel sayı dizileri verilsin. Eğer aşağıdaki koşul sağlanırsa $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisi $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinden daha hızlıdır denir.

$$\lim_{n\to\infty} \left|\frac{a_n - a}{b_n - b}\right| = 0$$

Tanım 2 ([7]) $\{u_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{v_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iki sabit nokta iterasyon dizileri olsun ve her ikisi de T'nin p sabit noktasına yakınsasın. Hata tahminlerinin $\forall n \in \mathbb{N}$ için aşağıdaki gibi olduğunu kabul edelim.

$$\|u_n - p\| \leq a_n ,$$

$$\|v_n - p\| \leq b_n ,$$

burada $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, 0'a yakınsayan pozitif reel sayı dizileridir. Eğer $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisi $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinden daha hızlı ise bu takdirde $\{u_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisi p noktasına $\{v_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinden daha hızlı yakınsar.

Örnek 1 $T: [-2,2] \to [-2,2],\ Tv = \frac{v}{5}$ olsun. Bu durumda $v_{n+1} = Tv_n$ Picard iterasyonunu göz önüne alıp $v_1 = 1$ seçelim. $\forall n \in \mathbb{N}$ için

$$v_n = \left(\frac{1}{5}\right)^n$$

$$\leq \left(\frac{4}{5}\right)^n$$

$$= b_n .$$

Mann iterative dizisi olan

$$u_{n+1} = \tau u_n + (1-\tau)Tu_n$$

yöntemi için $u_n = 1 \quad ve \quad \alpha = \frac{1}{2}$ olmak üzere

$$u_{n+1} = \frac{3}{5}\, u_n$$

$$u_n = \left(\frac{3}{5}\right)^n$$

$$\leq \left(\frac{3}{5}\right)^n$$

$$= a_n .$$

Tanım 2 ye göre $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisi 0'a $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinden daha hızlı yakınsadığından $\{u_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinin 0'ayakınsamasının $\{v_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ dizisinin yakınsamasından daha hızlı olması beklenmektedir. Ancak bu, Tanım 1'e göre açıkça yanlıştır. Tanım 2'deki eksiklik, en küçük üst sınırlara atıfta bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, lineer olmayan keyfi bir T operatörü için, böyle bir sınır bulmak çok zor veya gerçekten

imkansız olabilir. Ne yazık ki Tanım 2, bazı yöntemlerin diğerlerinden daha hızlı olduğunu iddia etmek için kullanılmıştır. Ayrıca $\{a_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{b_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ için ifadeler çıkarmak ve dolayısıyla tanımı uygulamak neredeyse imkansızdır. Bu nedenle, yakınsama hızının analizinden (bakınız [1, 2]) ve bir yöntemin diğerine üstün olduğunu iddia etmekten kaçınıyoruz.

Tanım 3 ([4]) $T: C \to C$ kendi üzerine dönüşümüne eğer aşağıdaki şartları sağlarsa zayıf büzülme dönüşümü denir. $L_1 \geq 0 \; ve \; \delta \in (0,1)$ olmak üzere

$$\|Tx - Ty\| \leq \delta\|x - y\| + L_1\|y - Tx\|$$

dir.

Teorem 1 ([6]) X bir Banach uzayı ve $T: X \to X$ zayıf büzülme dönüşümü olsun. Bu durumda $F(T) \neq \emptyset$.

Teorem 2 ([6]) X bir Banach uzayı ve $T: X \to X$ zayıf büzülme dönüşümü $\delta \in (0,1)$ ve $L \geq 0$ için

$$\|Tx - Ty\| \leq \delta\|x - y\| + L\|x - Tx\| \tag{1}$$

şartını sağlıyorsa bu durumda T'nin bir tek sabit noktaya sahip olduğu söylenebilir. Bu dönüşüme hemen hemen büzülme dönüşümü denir.

Temel Sonuçlar

Yukarıdaki bilgileri kullanarak aşağıdaki teoremleri ispatlayalım. Ayrıca ispatladığımız teoremleri desteklemek için uygulamalar verelim.

Teorem 3 X Banach uzayı ve C, X'in boştan farklı, kapalı ve konveks bir alt kümesi olsun ve $T: C \to C$ zayıf büzülme dönüşümü (1) şartını sağlasın. $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative dizisi $\{\alpha_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\beta_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{\theta_n\}_{n\in\mathbb{N}} \in [0,1]$ reel sayı dizileri tarafından üretilen, (it9) ile gösterilen iterasyon yöntemi olmak üzere $\sum_{n=1}^{\infty} \theta_n = \infty$ ve $\alpha_n + \beta_n + \theta_n = 1$ olsun. Bu durumda $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative yöntemi T'nin p sabit noktasına yakınsar.

İspat T'nin sabit noktasının varlığı ve tekliğinin ispatı sırasıyla Teorem 1 ve Teorem 2 ile verilmiştir. Kabul edelim ki $p \; ve \; \tilde{p}$ iki sabit olsun. Bu takdirde

$$\|p - \tilde{p}\| \leq \delta\|p - \tilde{p}\| + L\|\tilde{p} - T\tilde{p}\|.$$

Eğer $p \neq \tilde{p}$ ise $\delta \geq 1$ olması gerekir. Bu da tekliğinin varlığı ile çe-

lişki gösterir. Bu durumda $p = \tilde{p}$ dir.

Hemen hemen büzülme dönüşümü kullanılarak

$$\|T^k x_n - T^k p\| = \|TT^{k-1}x_n - TT^{k-1}p\|$$
$$\leq \delta \|T^{k-1}x_n - T^{k-1}p\|$$
$$\leq \delta^k \|x_n - p\|$$

elde edilir. Bu durumda

$$\|x_{n+1} - p\| = \|T^k(\alpha_n T^k x_n + \beta_n T^{k+1}x_n + \theta_n T^{k+2}x_n) - p\|$$
$$\leq \delta^k \|(\alpha_n T^k x_n + \beta_n T^{k+1}x_n + \theta_n T^{k+2}x_n) - p\|$$
$$= \delta^k \left\| \left(\alpha_n (T^k x_n - T^k p) + \beta_n (T^{k+1}x_n - T^{k+1}p) + \theta_n (T^{k+2}x_n - T^{k+2}p)\right) \right\|$$
$$\leq \delta^k \alpha_n \|T^k x_n - T^k p\| + \delta^k \beta_n \|T^{k+1}x_n - T^{k+1}p\| + \delta^k \theta_n \|T^{k+2}x_n - T^{k+2}p\|$$
$$\leq \delta^{2k}\alpha_n \|x_n - p\| + \delta^{2k+1}\beta_n \|x_n - p\| + \delta^{2k+2}\theta_n \|x_n - p\|$$
$$\leq \delta^{2k}(\alpha_n + \delta\beta_n + \delta^2\theta_n)\|x_n - p\|$$
$$\leq \delta^{2k}\|x_n - p\|$$
$$\|x_{n+1} - p\| \leq \delta^{2k}\|x_n - p\|$$

Eşitsizliğine ulaşılır. Lemma 2'ye göre

$$a_{n+1} = \|x_{n+1} - p\|,$$
$$a_n = \|x_n - p\|,$$
$$\gamma = \delta^{2k}$$

ve

$$b_n = 0$$

alınırsa

$$\lim_{n\to\infty} \|x_n - p\| = 0$$

bulunur.

Teorem 4 X Banach uzayı ve C, X'in boştan farklı, kapalı ve konveks bir alt kümesi olsun ve $T: C \to C$ zayıf büzülme dönüşümü (1) şartını sağlasın. $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative dizisi $\{\alpha_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\beta_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{\theta_n\}_{n\in\mathbb{N}} \in [0,1]$

reel sayı dizileri tarafından üretilen, (it9) ile gösterilen iterasyon yöntemi, $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ 1 algoritması ile gösterilen Mann, $\{\sigma_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ 6 algoritması ile gösterilen Picard-S ve $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ 7 algoritması ile gösterilen Karakaya iterasyonu olmak üzere $\alpha_n + \beta_n + \theta_n = 1$ olsun. Bu durumda aşağıdaki ifadeler denktir.

1) $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative yöntemi T'nin p sabit noktasına yakınsar.

2) $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative yöntemi T'nin p sabit noktasına yakınsar.

3) $\{\sigma_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative yöntemi T'nin p sabit noktasına yakınsar.

4) $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative yöntemi T'nin p sabit noktasına yakınsar.

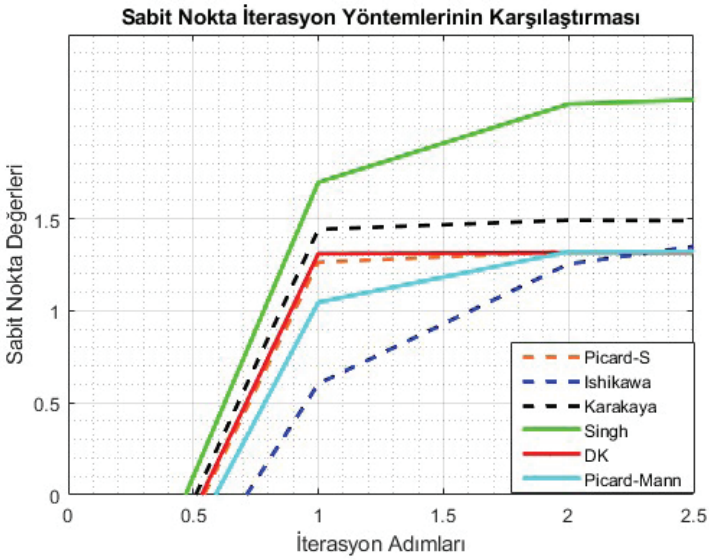
İspat $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative dizisinde

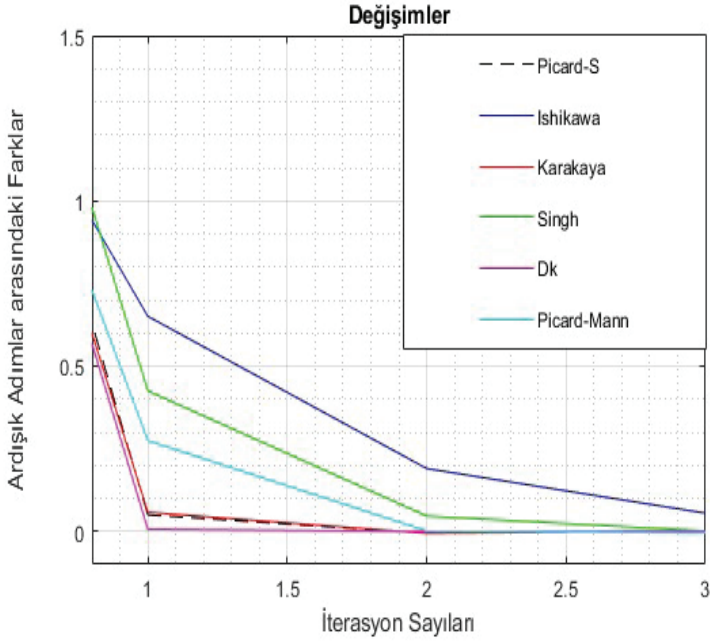
1) $k = \theta_n = 0$ alınırsa $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ Mann iterasyon yöntemi elde edilir.

2) $k = 1 \; ve \; \theta_n = 0$ alınırsa $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ Karakaya iterasyon yöntemi elde edilir.

Bu durumda $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ Mann iterasyon yöntemi ve $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ Karakaya iterasyon yöntemi yeni tanımladığımız $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterasyon yönteminin özel halleri olduklarından bu iterasyon yöntemleri de yakınsaktır. Yani $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative dizilerinin yakınsaklıkları denktir. Ayrıca [2] makalesinde Mann ve Picard-S iterasyonun denkliği de gösterildiğinden $\{x_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\tau_n\}_{n\in\mathbb{N}}$, $\{\sigma_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ ve $\{\rho_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ iterative dizilerinin yakınsaklıklarının denk olduğu elde edilir.

Örnek 1 $T: [-2,2] \to [-2,2]$ tanımlı dönüşümü $Tx = \sqrt[3]{x^2 - 7}$ şeklinde verilsin. Buna göre $x_0 = -1.5$, $\alpha_n = \frac{1}{12}, \beta_n = \frac{1}{4}, \; \theta_n = \frac{2}{3} \; ve \; k = 1$ alınmasıyla dönüşümün sabit noktasının Picard-S, Ishikawa, Picard-Mann, Singh, Karakaya ve DK ile bulunuşu aşağıdaki tablo ve grafiklerde açık bir şekilde gösterilmiştir.


Sabit Nokta İterasyon Yöntemlerinin Karşılaştırması
Sabit Nokta Değerleri
İterasyon Adımları
0
0.5
1
1.5
2
2.5
Picard-S
Ishikawa
Karakaya
Singh
DK
Picard-Mann


Değişimler
Ardışık Adımlar arasındaki Farklar
İterasyon Sayıları
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
Picard-S
Ishikawa
Karakaya
Singh
Dk
Picard-Mann

Tablo 1:

n	Picard-S	Ishikawa	Karakaya
1	-1,5	-1,5	-1,5
2	1,26362482	0,603431018	1,442217263
3	1,321366755	1,254061855	1,491985946
4	1,315441866	1,444034358	1,486111093
5	1,315534815	1,499037924	1,486329299
6	1,315550774	1,514929123	1,486337441
7	1,315549644	1,519517524	1,486335963
8	1,315549645	1,520842145	1,486336037
9	1,315549649	1,521224529	1,486336037
10	1,315549649	1,521334912	1,486336037
11	1,315549649	1,521366776	1,486336037
12	1,315549649	1,521375974	1,486336037
13	1,315549649	1,521378629	1,486336037
14	1,315549649	1,521379396	1,486336037
15	1,315549649	1,521379617	1,486336037
16	1,315549649	1,521379681	1,486336037
17	1,315549649	1,521379699	1,486336037
18	1,315549649	1,521379705	1,486336037
19	1,315549649	1,521379706	1,486336037

n	Singh	DK	Picard-Mann
1	-1,5	-1,5	-1,5
2	1,697724501	1,309839859	1,045574056
3	2,122706991	1,315891027	1,320230815
4	2,168972662	1,315540959	1,321401448
5	2,169883913	1,315549805	1,315880172
6	2,169261831	1,315549647	1,315453734
7	2,169142487	1,315549649	1,315535977
8	2,169132903	1,315549649	1,315550623
9	2,169133291	1,315549649	1,315549999
10	2,169133516	1,315549649	1,315549654

11	2,169133547	1,315549649	1,315549642
12	2,169133549	1,315549649	1,315549648
13	2,169133548	1,315549649	1,315549649
14	2,169133548	1,315549649	1,315549649
15	2,169133548	1,315549649	1,315549649
16	2,169133548	1,315549649	1,315549649
17	2,169133548	1,315549649	1,315549649
18	2,169133548	1,315549649	1,315549649
19	2,169133548	1,315549649	1,315549649

Kaynaklar

1) Q. Liu, A convergence theorem of the sequence of Ishikawa iterates for quasi-contractive mappings. J. Math. Anal. Appl. 146(2), 301–305 (1990).

2) V. Karakaya, Y. Atalan, K. Dogan, N.E.H. Bouzara, Some fixed point results for a new three steps iteration process in Banach spaces. Fixed Point Theory **18**, 625–640 (2017).

3) M.O. Aibinu and J.K. Kim, On the rate of convergence of viscosity implicit iterative algorithms, Nonlinear Funct. Anal. Appl., 25(1) (2020), 135-152.

4) F. Ali, J. Ali and R. Rodriguez-Lopez, Approximation of fixed points and the solution of a nonlinear integral equation, Nonlinear Funct. Anal. Appl., 26(5) (2021), 869-885.

5) A.H. Ansari, J. Nantadilok and M.S. Khan, Best proximity points of generalized cyclic weak (F; ; ‘)-contraction in ordered metric spaces, Nonlinear Funct. Anal. Appl., 25(1) (2020), 55-67.

6) V. Berinde, On the approximation of fixed points of weak contractive mappings, Carpathian J. Math., 19 (2003), 7-22.

7) V. Berinde, Picard iteration converges faster than Mann iteration for a class of quasi- contractive operators, Fixed Point Theory Appl., 2 (2004), 97-105.

8) V. Berinde, Iterative approximation of fixed points, Springer, Berlin, 2007.

9) R. Chugh, V. Kumar and S. Kumar, Strong convergence of a new three step iterative scheme in Banach spaces, Amer. J. Comput. Math., 2 (2012), 345-357.

10) F. Gürsoy and V. Karakaya, A Picard-S hybrid type iteration method for solving a diferential equation with retarded argument, arXiv:1403.2546 [Math.FA], (2014). https://doi.org/10.48550/arXiv.1403.2546.

11) V. Karakaya, Y. Atalan, K. Dogan and N.E.H. Bouzara, Some fixed point results for a new three steps iteration process in Banach spaces, Fixed Point Theory, 18(2) (2017), 625-640.

12) A. Malkawi, A. Talafhah and W. Shatanawi, Coincidence and fixed point results for generalized weak contraction mapping on b-metric spaces, Nonlinear Funct. Anal. Appl., 26(1) (2021), 177-195.

13) W.R. Mann, Mean value methods in iteration, Proc. Amer. Math. Soc., 4(3) (1953), 506-510.

14) M.A. Noor, New approximation schemes for general variational inequalities, J. Math. Anal. Appl., 251 (2000), 217-229.

15) G.A. Okeke, Convergence analysis of the PicardIshikawa hybrid iterative process with applications, Afr. Mat., 30 (2019), 817{835. https://doi.org/10.1007/s13370-019-00686- z.

16) W. Pheungrattana and S. Suantai, On the rate of convergence of Mann, Ishikawa, Noor and SP iterations for continuous on an arbitrary interval, J. Comput. Appl. Math., 235 (2011), 3006-3914.

17) X. Weng, Fixed point iteration for local strictly pseudocontractive mapping, Proc. Amer. Math. Soc., 113 (1991), 727-731.

18) P. Singh, V. Singh, S. Singh, An Efficient Third Order Mann-Like Fixed Point Scheme, Nonlinear Functional Analysis and Applications Vol. 27, No. 4 (2022), pp. 785-795

BÖLÜM 6

ANTİMİKROBİYAL AJANLAR OLARAK ANTİSENS OLİGONÜKLEOTİTLER

Melike KARAMAN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0002-0973-2561

Giriş

Antisens oligonükleotidler (ASO'lar), kısa tek sarmallı DNA veya RNA molekülleridir. Bu moleküller, dizileri Watson-Crick'e özgü baz eşleşmesi yoluyla hedef mRNA'larına tamamlayıcı olduğu için antisens oligonükleotitler olarak adlandırılır. Bu şekilde ASO'lar, bir hedef organizmada tamamlayıcısı olduğu RNA sekansına bağlanarak ilgili genin susturulmasına neden olur (J. P. Hegarty & Stewart, 2018; Kumar, DeVaux, & Herschkowitz, 2016). ASO'lar, hedef mRNA ifadesini ya translasyonu baskılayarak ya da mRNA'nın bozulmasına neden olarak inhibe eder (Sully & Geller, 2016). Bu yaklaşım ASO'ların hastalıkla ilişkili proteinleri hedef alan antisens terapötikler olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca ASO'lar, mikroorganizmaların büyümesinde önemli rollere sahip olan proteinleri inhibe etmek için antimikrobiyal ajanlar olarak araştırılmaktadır (Jani, Ramirez, & Tolmasky, 2021). ASO'ların deneysel etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, bunların kullanımında zayıf hücresel alım ve vücut sıvılarında düşük stabilite gibi çeşitli problemler mevcuttur. Bu nedenle, yapısal olarak nükleik asitlere benzeyen birçok ASO, farmasötik özellikleri iyileştirmek, biyolojik stabiliteyi artırmak, hedef dışı etkileri ve sitotoksisiteyi azaltmak için geliştirilerek yapay olarak sentezlenmiştir. Fosforotioatlar (PS), kilitli nükleik asitler (LNA), peptit veya poliamid nükleik asitler (PNA) ve fosforodiamidat morfolino oligomerler (PMO) değiştirilmiş ASO'ların başlıca örnekleridir (Nielsen, 2001; Sully & Geller, 2016).

PS ASO'lar, fosfat bağlantısı üzerinde köprü oluşturmayan oksijen atomlarından birinin yerine kükürt atomuna sahip fosfodiester oligonükleotidlerin analogudur. Bu modifikasyon sayesinde nükleazlara karşı stabilite artırılmıştır. Bir PS yapılı ASO olan fomivirsen, 1998 yılında FDA (Food U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ve sitomegalovirüs kaynaklı retinit tedavisi için kullanılmaktadır (Orr, 2001).

LNA'lar, riboz halkasının 2'oksijeni ile 4' karbonu arasında metilen köprüsüne sahip olduğu için ribozu 3' endo konformasyonunda kilitler. Bu konformasyon sayesinde LNA'ların enzimatik bozunmaya karşı stabilitesi artar (Doessing & Vester, 2011).

PNA'lar tüm şeker-fosfat omurgası N-(2-aminoetil) glisin bazlı bir poliamid yapısı ile değiştirilmiş oligonükleotitlerdir. PNA'ların yüksüz ve esnek poliamid omurgaları, tamamlayıcı nükleik asitlerine daha yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Ayrıca nükleazlar veya proteazlara karşı dirençlidir. İyi stabilitesi, güçlü bağlanma etkinlikleri ve nispeten yüksek konsantrasyonlarda bile toksisite göstermemeleri, PNA'ları antisens uygulamaları için tercih edilen bileşikler haline getirir (Pellestor & Paulasova, 2004).

PMO'lar, fosforodiamidat bağları ile bağlanan morfolin halkalarının bir omurgasını içeren kısa, tek sarmallı sentetik DNA analoglarıdır. Nötr

yüke sahip oldukları için nükleik asitlere bağlanırken proteinlerle etkileşime girme olasılıkları daha düşüktür. PMO, Watson-Crick baz eşleşmesi ile hedef mRNA'nın tamamlayıcı dizilerine bağlanır ve diziye özgü sterik bir blokaj sağlayarak mRNA translasyonunu bloke eder. Ayrıca bu sentetik DNA analoğu nükleazlara, proteazlara ve esterazlara karşı mükemmel direnç gösterir (Nan & Zhang, 2018).

Geleneksel antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, çoklu ilaca dirençli patojenik bakterilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Özellikle çoklu ilaca direnci geliştiren Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları hastane enfeksiyonlarında ciddi bir sorun haline gelmiştir (Xue et al., 2018). Bu nedenle, antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı etkili antibakteriyel ajanların keşfine ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Benzer şekilde gıda kaynaklı önemli bir patojen olan *Listeria monocytogenes* insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. *L. monocytogenes*'in çoğu suşunda enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç artmaktadır (Olaimat et al., 2018). Sağlık hizmetlerinde antibiyotikle ilişkili ishalin ana nedeni olarak kabul edilen *Clostridium difficile*'in klinik izolatlarının çoğu da birden fazla antibiyotiğe direnç geliştirmiştir (Spigaglia, Mastrantonio, & Barbanti, 2018). Öte yandan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* dahil olmak üzere çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnç göstermesi nedeniyle daha zor hale gelmiştir (Bai et al., 2012). Dolayısıyla dirençli suşların ortaya çıkmasıyla yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi gerekmektedir. Yüksek etki özgüllüğü, sadece patojene ait gen hedeflendiğinden dolayı insan gen ekspresyonu için düşük risk göstermeleri, kolay tasarım ve sentezleri nedeniyle ASO'lar, antibakteriyel ajan arayışında alternatif stratejiler olarak düşünülmektedir. Ancak ASO'ların hedef bölgelere yeterli konsantrasyonla etkili bir şekilde iletilememesi klinik uygulamalarını büyük ölçüde engellemektedir (J. P. Hegarty & Stewart, 2018; Xue et al., 2018).

Antibakteriyel ajanlar olarak ASO'lar

Fomivirsen, Nusinersen, Patisiran, Eteplirsen ve Inotersen gibi klinik çalışmalarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanan birçok antisens terapötik ajan olmasına rağmen, ASO'ların patojenlere karşı kullanımı halen araştırılmaktadır (Jani et al., 2021). Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanan ASO'lar, ya patojenlerin ölümüne veya zayıflatılmasına neden olan genleri ya da patojenlerdeki direnç genlerini hedeflemektedir (Pifer & Greenberg, 2020).

Antisens ajanlar, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin giraz geninin translasyonunu engellemek üzere tasarlanmıştır (Pifer & Greenberg,

2020). DNA polimeraz III katalitik alt birimi, *Clostridium difficile* büyümesini engellemek için antisens ajanlar tarafından hedeflenmiştir (J. Hegarty et al., 2016a). Ek olarak, bazı araştırmalar, dış zar lipopolisakaritinin lipit A bileşeninin sentezinden sorumlu enzimleri ve hücre duvarı montajı için gerekli enzimleri tüketmek için antisens ajanlar tasarlamıştır. Ayrıca, hücre bölünmesinde yer alan proteinler, bakterilerin inhibisyonu için ASO'ların hedefi olarak kullanılmıştır (Pifer & Greenberg, 2020).

ASO'nun nükleazlara karşı stabilitesini artırmak için fosforotiyoat bağlantıları kullanılmıştır. Antisens fosforotiyoat oligo deoksiribonükleotitler, önemli patojenlerden biri olan *Mycobacterium tuberculosis* ile mücadele etmek için tasarlanmıştır. Patogenez ile ilgili glutamin sentetaz enzimini hedef alan bu değiştirilmiş antisens oligodeoksiribonükleotitlerin *M. tuberculosis*'e karşı etkili olduğu bulunmuştur (Harth, Zamecnik, Tang, Tabatadze, & Horwitz, 2000). Bununla birlikte, PS'lerin nispeten düşük bağlanma afinitesinden dolayı bunlar, modifiye edilmiş şeker omurgaları ile birleştirilmiştir (Pifer & Greenberg, 2020).

PNA, nükleik asitlerin şeker omurgasının proteazlara ve nükleazlara karşı direnç için değiştirildiği bir oligonükleotid analoğudur. PNA'lar, *Escherichia coli*'nin beta-laktamaz genini hedef alacak şekilde tasarlanmış ve genin ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (Good & Nielsen, 1998). PNA'ların hücreye girişi bakteriyel dış zar tarafından kısıtlandığından, hücresel iletimi artırmak için hücreye nüfuz eden peptidler ile kimyasal olarak konjuge edilmişlerdir (Hansen et al., 2016; J. Hegarty et al., 2016a). LNA'lar, şeker halkasının değiştirilmiş olduğu RNA molekülleridir. LNA'lar, nükleazlara karşı dirençli olmalarının yanı sıra, hedef özgüllüğünü arttırır ve DNA'lara veya RNA'lara hibridizasyonda stabil eşleşme sağlar (Adachi, Hengesbach, Yu, & Morais, 2021). Geçirgenliği artırıcı peptit ile konjuge LNA'lar, amikasin ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında *Acinetobacter baumannii* suşunun büyümesini inhibe etmiştir (Lopez, Arivett, Actis, & Tolmasky, 2015).

PMO, nükleazlara karşı dirençli olması ve bağlanma özelliğini geliştirmesi için bir morfolin halkası kullanılarak tasarlanmıştır. PNA'ya benzer şekilde, PMO'lar da hücresel alımı artırmak için hücreye nüfuz eden peptidler ile konjuge edilmiştir. Canlılık için gerekli olan AcpP genini hedeflemek üzere tasarlanmış ve bakteride geçirgenlik sağlayan peptidler ile modifiye edilmiş PMO'ların, *E. coli* ve *Salmonella enterica* suşunun büyümesini engellediği gösterilmiştir (Tilley et al., 2006a). *Pseudomonas aeruginosa*'daki acpP, lpxC ve rpsJ gibi hücredeki temel genleri hedefleyen peptit konjuge fosforodiamidat morfolino oligomerleri, tobramisin ile kombinasyon halinde kullanıldığında *P. aeruginosa*'nın büyümesinde sinerjistik inhibisyon göstermiştir (Howard et al., 2017).

Patojenik bakterilerdeki gen kontrol elementleri olan Riboswitch'ler antibakteriyel ilaç keşfi için yeni hedefler olarak araştırılmaktadır. Bakteriyel büyümenin inhibisyonu için riboswitch fonksiyonunun inhibe edecek ASO'lar tasarlanmıştır. Bu ASO'lar hücreye nüfuz edebilen peptitler ile konjuge edilerek *S. aureus*, *L. monocytogenes* ve *E. coli*'nin Flavin MonoNucleotide (FMN) riboswitch genini hedeflemiştir. FMN riboswitch bakterilerdeki en yaygın riboswitchlerden biridir. FMN geninin hedeflenmesi patojenik bakterilere karşı bakteriyostatik etki göstermiştir. Ayrıca tasarlanan ASO, insan hücre hatlarında toksisite oluşturmamıştır (Traykovska & Penchovsky, 2022).

***Staphylococcus* cinsine karşı kullanılan ASO'lar**

Fırsatçı patojen *S. aureus*'un antibiyotiğe dirençli suşlarının ortaya çıkması, antibiyotik tedavisine ek olarak yeni tedavi stratejilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Antisens teknolojisi, patojenlerin inhibisyonu için farklı stratejiler olarak geliştirilmektedir.

Antisens inhibisyonunun etkinliğini artırmak için antisens PNA'lara KFFKFFKFFK gibi taşıyıcı peptitler eklenir. Peptit-PNA'ların kullanımının *S. aureus*'ta endojen phoB geninin inhibisyonuna neden olduğu bulunmuştur (Nekhotiaeva, Awasthi, Nielsen, & Good, 2004). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonlarıyla mücadele etmek için virülans veya çekirdek algılama sistemlerini hedefleyen stratejiler geliştirilmektedir. Bir çalışmada, (KFF)3K peptiti ile konjuge LNA'ların, virülans düzenleyici agr genini hedefleyerek MRSA patojenitesini baskıladığı bildirilmiştir (Da et al., 2017). Başka bir çalışmada, gyrA genini hedeflemek için peptit ile konjige edilmiş PNA kullanılmıştır. Sonuçlar, bu PNA'nın *S. aureus* izolatlarının büyümesini önemli ölçüde engellediğini göstermiştir. Ayrıca, bu PNA'nın siprofloksasin ile kombinasyonu inhibisyon seviyesini arttırmıştır (Tavakoli, Hashemi, Vaezjalali, Mohammadzadeh, & Goudarzi, 2019). Ek olarak, bakteri hücre bölünmesi için gerekli olan fts Z genini hedefleyerek MRSA'nın büyümesini engellemek için de bu antisens PNA'lar kullanılmıştır. Sonuçlar, peptit ile konjuge edilmiş PNA'ların ftsZ mRNA ekspresyonunu doza bağlı bir şekilde baskıladığını göstermiştir (Liang et al., 2015).

Bakteriyel büyümeyi engellemenin yollarından biri, korunmuş bakteri genlerinin ekspresyonunu bloke etmektir. Örneğin Staphylococcal türleri arasında yüksek oranda korunan mecA geni hedef alınmıştır. Bu amaçla, anyonik lipozom ile kapsüllenmiş fosforotioat oligodeoksinükleotitler (PS-ODN) kullanılmıştır. PS-ODN kullanımı metisilin dirençli *S. epidermidis* (MRSE) ve MRSA suşlarında mecA geninin ekspresyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca PS-ODN ile muamele edilen suşların β-laktam antibiyotiklerine duyarlı hale geldiği bildirilmiştir (Meng et al., 2015). Başka bir çalışmada ise transkripsiyon başlangıcı için yüksek oranda korunan

ve gerekli olan RNA polimeraz birincil σ^{70} geninin (rpoD), *S. aureus*'un büyümesini inhibe etmek için peptid-PNA konjugatlarını kullanarak antisens inhibisyonu için bir hedef olabileceğini göstermiştir (Bai et al., 2012).

Antisens oligonükleotitlerin bakteri hücresine sınırlı alımı, uygun iletim sistemlerinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu amaçla antisens oligonükleotitlerin iletim aracı olarak sitotoksik olmayan ve kontrol edilebilir bir tetrahedral DNA nanoyapısı geliştirilmiştir. Bakteriyel hücre bölünmesinde rol oynayan yüksek düzeyde korunmuş ftsZ genini hedef alan antisens peptit nükleik asitleri, bu nanoyapılar kullanılarak MRSA hücrelerine aktarılmıştır. Sonuç olarak, konsantrasyona bağlı olarak ftsZ ifadesi baskılanmıştır (Zhang et al., 2018). ASO içeren altın nanopartiküllerin MRSA'ya transferinden sonra mecA geninin ekspresyonunun doza bağlı olarak baskılandığı ve antibiyotik oksasilin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (Beha, Ryu, Kim, & Chung, 2021). Başka bir çalışmada, mecA ve ftsZ genlerini hedefleyen antisens PNA'lar, MRSA ve metisiline dirençli *S. pseudintermedius* (MRSP) suşlarını oksasiline duyarlı hale getirmek için kullanılmıştır. Anti-mecA PNA'nın her iki suşta mecA'nın mRNA seviyesini düşürdüğü ve oksasilin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur. Benzer şekilde, anti-ftsZ PNA'nın büyüme inhibisyonuna, ftsZ'nin mRNA seviyesinde azalmaya ve oksasiline duyarlılığa neden olduğu bildirilmiştir (Goh, Loeffler, Lloyd, Nair, & Good, 2015).

***Pseudomonas* cinsine karşı kullanılan ASO'lar**

Gram negatif fırsatçı bir patojen olan *Pseudomonas aeruginosa* bitkiler, böcekler ve memeliler dahil olmak üzere çok sayıda konakçıyı enfekte eder. Özellikle kistik fibroz, diyabet, ciddi yaralanmalar ve bağışıklığı baskılanmış durumdaki hastalarda önemli klinik enfeksiyonlara neden olur. Tedavide kullanılan atibiyotiklere karşı dirençli *P. aeruginosa* suşlarının ortaya çıkması, yeni antibakteriyel yaklaşımlar gerektirmektedir. Bu amaçla bakteri inhibisyonu için *P. aeruginosa*'daki spesifik acpP, lpxC veya rpsJ temel genleri hedef alınmıştır. Peptit konjuge PMO'lar kullanılarak bu temel genlerin translasyonu baskılanmıştır. Sonuç olarak tasarlanan peptit konjuge PMO'ların büyümeyi engelleyebildiği, biyofilm oluşumunu azalttığı ve klinik olarak ilgili antibiyotikler ile sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu PMO'lar bir akut pnömoni fare modelinde *P. aeruginosa* büyümesini inhibe etmiştir (Howard et al., 2017). Temel gen olarak lepB, lptD ve mraY genlerini hedefleyen peptit konjuge PNA'lar, *P. aeruginosa* hücrelerinde antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Maekawa et al., 2015).

P. aeruginosa'ya karşı antibakterial ajan olarak hücre bölünmesinde yer alan ftsZ genini ve yağ asidi sentezinde rol oynayan acpP genini hedefleyen peptit konjuge PNA'lar kullanılmıştır. PNA antisensler (KFF)3K ve (RXR)4 peptitleri ile konjuge edilmiş ve (RXR)4'ün *P. aeruginosa*'da

PNA antisenslerinin etkili bir taşıyıcısı olduğu bulunmuştur. Tasarlanan bu antisens PNA oligomerleri, bakteri zarını bozmadan 1-2 µM konsantrasyonlarda *P. aeruginosa* suşlarının büyümesini inhibe etmiş ve ilgili mRNA seviyelerini azaltmıştır (Ghosal & Nielsen, 2012). Ayrıca *P. aeruginosa*'a karşı etkili olduğu gösterilen bu antisens peptit konjuge PNA'lar kistik fibroz IB3-1 hücre hattında *P. aeruginosa*'ın neden olduğu bakteriyel kaynaklı inflamatuar yanıtları inhibe etmek için kullanılmıştır. Sonuçta PNA'lar kistik fibröz hücre modelinde proinflamatuar belirteçlerin indüklenmiş up-regülasyonunu inhibe etmiştir (Montagner et al., 2017).

Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının artması, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin etkinliğini engellediği için geleneksel antibakteriyel tedavide sorun oluşturmaktadır. Çoklu antibiyotik direnci, büyük ölçüde çoklu ilaç akış pompalarının üretimine bağlanabilir. Bu akış sistemleri arasında MexAB-OprM ve MexXY-OprM dirence katkıda bulunur. Bu nedenle OprM'nin hedeflenmesi, çoklu ilaç akış pompalarının işlevini engelleyebilir. Ayrıca antibiyotiklere karşı duyarlılığının geri kazanılmasına neden olabilir. OprM'yi hedefleyen fosforotiyoat oligodeoksinükleotiti lipozomlar ile kaplanarak uygulandığında OprM mRNA'nın ekspresyon seviyesini önemli ölçüde azaltmış ve dirençli *P. aeruginosa* suşlarının büyümesini inhibe etmiştir. OprM'yi hedefleyen PS ASO'lar klinikte yaygın olarak kullanılan piperasilin, sefoperazon, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem ve amikasinin antibiyotikleri ile birlikte uygulandığında bakterinin minimal inhibisyon konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmüştür. Yani ilgili antibiyotiklere karşı duyarlılığı artırmıştır (Wang et al., 2010).

Antibakteriyel bir strateji olarak toksin-antitoksin sistemlerinin bloke edilmesinde antisens PNA'lar kullanılmıştır. Toksin-antitoksin sistemdeki MqsA ve MqsR proteinleri biyofilm oluşumunda rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, hücre hareketliliği ile uyarılan toksin MqsR'nin biyofilm oluşumunun yanı sıra *P. aeroginosa*'da persister oluşumunda da önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla *P. aeruginosa* persister hücrelerinin eradikasyonu için antibakteriyel hedef olarak mqsR geni seçilmiştir. Tasarlanan antisens mqsR-PNA'nın 35 µM konsantrasyonda *P. aeruginosa*'da persister hücre oluşumunu engellemiştir (al Husseini, Maleki, & al Marjani, 2021). *P. aeruginosa*'da biyofilm oluşumunu engellemek için MotA genini hedef alan antisens peptit konjuge PNA'lar da kullanılmıştır. Hücreye nüfuz eden peptit (KFF)3K ile konjuge edilmiş bu PNA'lar, *P. aeruginosa*'da biyofilm oluşumunu inhibe etmiştir (Hu, Xia, Xiong, Li, & Su, 2011).

Patojenler ile mücadelede mükemmel bir potansiyele sahip olan bu moleküllerin etkili bir hücresel alımı aşılması gereken bir sorundur. Bu sorunun üstesinden gelmek için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmek-

tedir. *P. aeruginosa*'a karşı acpP genini hedefleyen antisens molekülün hücreye iletimi için LNA-2'OMe hibrit ve niozom kompleksi kullanılmış ve formülasyonun transfeksiyon etkinliği antibiyotiğe dirençli *P. aeruginosa*'ın klinik izolatlarına bağlı olarak değişmiştir (Tekintas et al., 2021).

Salmonella cinsine karşı kullanılan ASO'lar

Salmonella cinsi, Enterobacteriaceae familyasına ait spor oluşturmayan ve çubuk şeklinde Gram negatif bir bakteridir. Gıda kaynaklı patojen olan bu bakteri, ishal ile ilişkili hastalıkların başlıca nedenlerinden biridir (Fàbrega & Vila, 2013). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium'a karşı yeni antimikrobiyal ajanlar olarak peptit ile konjuge edilmiş PNA'lar kullanılmıştır. Bu amaçla liga (DNA ligaz geni), rpoA (RNA polimeraz alt birimi geni), rpoD (RNApolimeraz sigma 70 faktör geni), engA (ribozom olgunlaşması ve hücre canlılığı için gerekli bir gen), tsf (protein zinciri uzatma faktörü geni) ve kdtA (yağ asidi sentezinden sorumlu bir gen) temel genleri hedeflenmiş ve hücreye nüfuz eden peptite (KFF)3K ile konjüge edilmiş antisens PNA'lar oluşturulmuştur. Tasarlanan bu konjugatların etkinliği hem in vitro ve hücre kültüründe araştırılmıştır. Hedeflenen PNA bazlı gen inhibisyonu, mikromolar konsantrasyonlarda diziye özgü ve doza bağlı bir şekilde gen ekspresyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca hücre kültüründeki canlı bakteri sayısı, 30 µM konsantrasyonda antisens peptit konjuge PNA varlığında önemli ölçüde azalmıştır (Soofi & Seleem, 2012).

Antisens oligomerlerin etkinliği, membrana nüfuz eden peptitlerin eklenmesiyle önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Dört farklı bakteriye nüfuz eden peptit (RFRFFFRFFXB, RTRTRFLRRTXB, RXXRXXRXXB ve KFFKFFKFFKXB) acpP genini hedefleyen PMO'lara konjuge edilmiştir. acpP'yi hedef alan peptit-PMO'lar, suşa bağlı olarak *E. coli* veya *Salmonella enterica* serovar Typhimurium'un büyümesini farklı oranlarda etkilemiştir. RFRFFFRFFXB, RTRTRFLRRTXB ve KFFKFFKFFXB, PMO'ya kovalent olarak bağlandığında, peptit eklenmemiş PMO'lara kıyasla hedeflenen genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir (Tilley et al., 2006b).

Salmonella enterica serovar Typhimurium'un büyümesinin inhibisyonu için lipit biyosentezinde görev alan acpP geni hedefleyen iki PMO tasarlanmıştır. Her bir PMO'nun 3' ucuna zara nüfuz eden peptit (RXR)4 eklenmiştir. PMO'nun birine ise piperazin eklenmiştir. AcpP'yi hedefleyen peptit PMO ve piperazinli peptit PMO, saf kültürde *S. enterica* büyümesini inhibe etmiştir (Mitev, Mellbye, Iversen, & Geller, 2009).

Salmonella tedavisinde ASO'ların potansiyelini araştırmak için hücre bölünmesinde rol alan ftsZ geni hedeflenmiştir ve peptit (KFF)3K ile konjüge edilmiş antisens PNA oligomeri kullanılmıştır. Antisens PNA'nın *Salmonella* ftsZ genine ait mRNA'yı spesifik hedeflemesi, üç farklı bü-

yüme ortamlarında fenotipik değişiklere neden olarak hücre bölünmesini seçici olarak baskılamıştır (Adebowale, Goh, & Good, 2020).

Listeria cinsine karşı kullanılan ASO'lar

Listeria monocytogenes gıda kaynaklı fırsatçı patojen olan gram pozitif bir bakteridir. Topraktan ve sudan izole edilebilen bu bakteri özellikle yenidoğan, hamile ve bağışıklığı düşmüş kişilerde enfeksiyonlara neden olur. Hatta hamile kişilerde fetusa geçerek fetusun da enfekte olmasına yol açar (Hamon, Bierne, & Cossart, 2006).

Çoğu antimikrobiyal ajanlar deneysel olarak son derece etkiliyken mikroorganizmalarda kullanıldığında, hücre zarından verimli bir şekilde geçemedikleri için etkinlikleri azalmaktadır. Son zamanlarda antimikrobiyal ajanların etkinliğinin artırılmasına yönelik özellikle PNA'ların kullanımı artmıştır. PNA'lar ile yapılan çalışmalar bakteriyel canlılık için önemli olan genleri hedefleyerek bakteriyel büyümenin engellendiğini göstermiştir. Ayrıca, bir hücre penetrasyon peptidi olan CPP ile konjüge edilmiş PNA'lar, bakterilere etkili bir şekilde iletilebilmiştir. Bu CPP'ye kovalent olarak bağlanan PNA'lar, *L. monocytogenes*'un inhibisyonu için çalışılmıştır. Bu amaçla transkripsiyonda yer alan RNA polimeraza ait bir alt birim olan rpoA ve RNA polimerazın spesifik başlatma bölgelerine bağlanmasını destekleyen başlatma faktörü rpoD genleri antisens teknolojisi kullanılarak *L. monocytogenes*'in inhibisyonu için hedeflenmiştir. Peptit ile konjuge edilmiş PNA'lar mikromolar seviyesinde doza bağlı olarak saf bakteri kültürünün büyümesini engellemiştir. Ayrıca bakteri ile enfekte edilmiş *Caenorhabditis elegans*'ta da canlı *L. monocytogenes* sayısı azalmıştır. rpoA'yı hedefleyen PNA'nın, *L. monocytogenes* büyümesini inhibe etmede rpoD hedefleyen PNA'dan daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Alajlouni & Seleem, 2013).

Hücre içi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni terapötik yaklaşım, temel genlerin spesifik peptit nükleik asitleri ile baskılanmasıdır. İnternalin proteinleri, sistemik dolaşıma bakterinin girişinde rol alır. İnternalin kodlayan genlerin en önemli özelliklerinden biri, virülans faktörünün ekspresyonunu inhibe etmek için hedeflenebilen ortak korunmuş bölgelerin varlığıdır. Bu nedenle *L. monocytogenes*'te bu geni hedefleyerek hücreye nüfuz eden peptit ile konjuge edilmiş PNA'lar kullanılmıştır. Tasarlanan PNA'ların doza bağlı olarak bakteriyel büyümeyi inhibe ettiği ve internalinlerin mRNA ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. Ayrıca kullanılan PNA'lar Caco-2 ve hela hücre hatlarında *L. monocytogenes* istila oranını önemli ölçüde azaltmıştır (Kalani et al., 2019). Yapılan çalışmalar *Listeria* enfeksiyonlarının klinik olarak önlenmesi ve tedavisi için CPP-PNA'ların antimikrobiyal ajanlar olarak mevcut potansiyelini göstermiştir.

Clostridium cinsine karşı kullanılan ASO'lar

Clostridium difficile spor oluşturan ve toksin üreten basil şeklinde anaerobik Gram pozitif bir bakteridir. Çevrede yaygın olarak bulunan *C. difficile* sporları fekal-oral yolla bulaşır (Czepiel et al., 2019). Memelilerin gastrointestinal sistemi, önemli bir enterik patojen olan bu bakterinin tercih edilen doğal yaşam alanıdır. Antibiyotiklerin kullanımı, bağırsak hastalıklarının patogenezinde *C. difficile*'nin rolünü artırmıştır (Lim, Knight, & Riley, 2020).

C. difficile enfeksiyonu, antibiyotik kaynaklı mikrobiyotanın bozulması ile ilişkili bir hastalıktır. Tedavi için dar spekturumlu antibiyotik gereklidir. Yeni yaklaşımlar, *C. difficile*'i spesifik olarak inhibe etmek için hücresel proteinleri hedeflemektedir. Bu amaçla bakteriyel yağ asidi biyosentezinin son adımını katalize eden enoil-asil taşıyıcı protein redüktaz II dar spektrumlu antibiyotikleri keşfetmek için hedef olarak kullanılmıştır. Antisens teknolojisi ile bu genin baskılanması bakteriyel büyümeyi inhibe etmiştir (Marreddy et al., 2019).

Bakteriyel enfeksiyonlarda antisens teknolojisinin kullanımına yönelik en büyük zorluk, hücrelere ASO'nun etkili bir şekilde iletilmesidir. Bu amaçla Dequalinium klorürden oluşan katyonik veziküller (bolasomlar), mitokondrinin kardiyolipin açısından zengin iç zarı boyunca plazmit DNA'yı iletmek için kullanılmıştır. Kardiyolipin aynı zamanda birçok bakteri zarının bileşeni olduğu için katyonik bolasomlar, bakterilere ASO'ların iletimi için kullanılmıştır. Bakteriyel patojen *C. difficile*'nin fabD, ftsZ, rpoB ve secY gibi temel genlerinin ekspresyonunu hedeflemek için 2'-O-metil fosforotioat gapmer antisens oligonükleotitler tasarlanmıştır. Tasarlanan antisens gapmer ASO'lar, parçacık boyutu dağılımı, zeta potansiyeli ve anyonik oligonükleotid için bağlanma kapasiteleri karakterize edilen bolasomlar ile birleştirilerek nanokompleksler oluşturulmuştur. Özellikle polimeraz genleri olan rpoB ve dnaE'yi hedefleyen ASO'lar, *C. difficile* üzerinde nanomolar düzeyde inhibisyon etkisi göstermiştir (J. Hegarty et al., 2016b).

Sonuç

Antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması, bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta ve önemli sağlık sorunu haline gelmektedir. Dolayısıyla etkili yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması ve geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde antisens teknolojisinden de faydalanılmaktadır. Antisens oligonükleotitler, hedeflenen bir mRNA'ya bağlanarak ya mRNA'nın degradasyonuna ya da ribozomun mRNA'ya bağlanmasını engellemekte ve sonuçta gen ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bu yaklaşım dikkate alındığında patojenlerde hayati öneme sahip olan genleri hedefleyen ASO'ların kullanılması, patojenik ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin büyümesini in-

hibe edebilir. Antibiotik arayışında ASO'lar, güçlü potansiyel olsalar da klinikte kullanımı ile ilgili olarak hücre içi iletim, çözünürlük ve fizyolojik stabilite gibi ele alınması gereken hususlar vardır (Chen, Dong, Liu, & Liu, 2021). Bu sorunların iyileştirilmesi yönünde çabalar artmaktadır. Modifiye edilmiş PNA, LNA ve PMO gibi ASO analogları ile nükleazlara karşı direnç ve stabilite arttırılmaktadır. Öte yandan ASO'lar, hücreye iletimi için hücreye nüfuz eden peptitler ile konjuge edilmektedir. Ayrıca peptit konjuge ASO'lara ek gruplar eklenerek iletim verimliliği arttırılmaktadır (J. P. Hegarty & Stewart, 2018). Antisens yaklaşımdaki sorunlar iyileştirildiği taktirde ASO'ların kimyasal modifikasyonları ve dağıtım sistemleri ile birlikte antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılması, klinik ve biyoteknolojik uygulamalarda umut verici görünmektedir.

Referanslar

Adachi, H., Hengesbach, M., Yu, Y.-T., & Morais, P. (2021). From Antisense RNA to RNA Modification: Therapeutic Potential of RNA-Based Technologies. *Biomedicines*, *9*(5), 550. https://doi.org/10.3390/biomedicines9050550

Adebowale, O. O., Goh, S., & Good, L. (2020). The development of species-specific antisense peptide nucleic acid method for the treatment and detection of viable Salmonella. *Heliyon*, *6*(6), e04110. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04110

al Husseini, L. B., Maleki, A., & al Marjani, M. F. (2021). Antisense mqsR-PNA as a putative target to the eradication of Pseudomonas aeruginosa persisters. *New Microbes and New Infections*, *41*, 100868. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100868

Alajlouni, R. A., & Seleem, M. N. (2013). Targeting *Listeria Monocytogenes rpoA* and *rpoD* Genes Using Peptide Nucleic Acids. *Nucleic Acid Therapeutics*, *23*(5), 363–367. https://doi.org/10.1089/nat.2013.0426

Bai, H., You, Y., Yan, H., Meng, J., Xue, X., Hou, Z., … Luo, X. (2012). Antisense inhibition of gene expression and growth in gram-negative bacteria by cell-penetrating peptide conjugates of peptide nucleic acids targeted to rpoD gene. *Biomaterials*, *33*(2), 659–667. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.09.075

Beha, M. J., Ryu, J. S., Kim, Y. S., & Chung, H. J. (2021). Delivery of antisense oligonucleotides using multi-layer coated gold nanoparticles to methicillin-resistant S. aureus for combinatorial treatment. *Materials Science and Engineering: C*, *126*, 112167. https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112167

Chen, W., Dong, B., Liu, W., & Liu, Z. (2021). Recent Advances in Peptide Nucleic Acids as Antibacterial Agents. *Current Medicinal Chemistry*, *28*(6), 1104–1125. https://doi.org/10.2174/0929867327666200602132504

Czepiel, J., Dróżdż, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., … Biesiada, G. (2019). Clostridium difficile infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *38*(7), 1211–1221. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6

Da, F., Yao, L., Su, Z., Hou, Z., Li, Z., Xue, X., … Luo, X. (2017). Antisense locked nucleic acids targeting *agrA* inhibit quorum sensing and pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, *122*(1), 257–267. https://doi.org/10.1111/jam.13321

Doessing, H., & Vester, B. (2011). Locked and Unlocked Nucleosides in Functional Nucleic Acids. *Molecules*, *16*(6), 4511–4526. https://doi.org/10.3390/molecules16064511

Fàbrega, A., & Vila, J. (2013). Salmonella enterica Serovar Typhimurium Skills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation. *Clinical Microbiology Reviews*, *26*(2), 308–341. https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12

Ghosal, A., & Nielsen, P. E. (2012). Potent Antibacterial Antisense Peptide–Peptide Nucleic Acid Conjugates Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Nucleic Acid Therapeutics*, *22*(5), 323–334. https://doi.org/10.1089/nat.2012.0370

Goh, S., Loeffler, A., Lloyd, D. H., Nair, S. P., & Good, L. (2015). Oxacillin sensitization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius by antisense peptide nucleic acids in vitro. *BMC Microbiology*, *15*(1), 262. https://doi.org/10.1186/s12866-015-0599-x

Good, L., & Nielsen, P. E. (1998). Antisense inhibition of gene expression in bacteria by PNA targeted to mRNA. *Nature Biotechnology*, *16*(4), 355–358. https://doi.org/10.1038/nbt0498-355

Hamon, M., Bierne, H., & Cossart, P. (2006). Listeria monocytogenes: a multifaceted model. *Nature Reviews Microbiology*, *4*(6), 423–434. https://doi.org/10.1038/nrmicro1413

Hansen, A. M., Bonke, G., Larsen, C. J., Yavari, N., Nielsen, P. E., & Franzyk, H. (2016). Antibacterial Peptide Nucleic Acid–Antimicrobial Peptide (PNA–AMP) Conjugates: Antisense Targeting of Fatty Acid Biosynthesis. *Bioconjugate Chemistry*, *27*(4), 863–867. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00013

Harth, G., Zamecnik, P. C., Tang, J.-Y., Tabatadze, D., & Horwitz, M. A. (2000). Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* with antisense oligonucleotides to glutamine synthetase mRNA inhibits glutamine synthetase activity, formation of the poly- <scp>l</scp> -glutamate/glutamine cell wall structure, and bacterial replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(1), 418–423. https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.418

Hegarty, J., Krzeminski, J., Sharma, A., Guzman-Villanueva, D., Weissig, V., & Stewart, D. (2016a). Bolaamphiphile-based nanocomplex delivery of phosphorothioate gapmer antisense oligonucleotides as a treatment for Clostridium difficile. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 11*, 3607–3619. https://doi.org/10.2147/IJN.S109600

Hegarty, J., Krzeminski, J., Sharma, A., Guzman-Villanueva, D., Weissig, V., & Stewart, D. (2016b). Bolaamphiphile-based nanocomplex delivery of phosphorothioate gapmer antisense oligonucleotides as a treatment for Clostridium difficile. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 11*, 3607–3619. https://doi.org/10.2147/IJN.S109600

Hegarty, J. P., & Stewart, D. B. (2018). Advances in therapeutic bacterial antisense biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *102*(3), 1055–1065. https://doi.org/10.1007/s00253-017-8671-0

Howard, J. J., Sturge, C. R., Moustafa, D. A., Daly, S. M., Marshall-Batty, K. R., Felder, C. F., … Greenberg, D. E. (2017). Inhibition of Pseudomonas aeruginosa by Peptide-Conjugated Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(4). https://doi.org/10.1128/AAC.01938-16

Hu, J., Xia, Y., Xiong, Y., Li, X., & Su, X. (2011). Inhibition of biofilm formation by the antisense peptide nucleic acids targeted at the motA gene in Pseudomonas aeruginosa PAO1 strain. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *27*(9), 1981–1987. https://doi.org/10.1007/s11274-011-0658-x

Jani, S., Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2021). Silencing Antibiotic Resistance with Antisense Oligonucleotides. *Biomedicines*, *9*(4), 416. https://doi.org/10.3390/biomedicines9040416

Kalani, B. S., Najafi, M., Mohammadzadeh, R., Razavi, S., Ohadi, E., Norkhoda sadeghifard, & Irajian, G. (2019). Targeting Listeria monocytogenes consensus sequence of internalin genes using an antisense molecule. *Microbial Pathogenesis*, *136*, 103689. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103689

Kumar, M., DeVaux, R. S., & Herschkowitz, J. I. (2016). *Molecular and Cellular Changes in Breast Cancer and New Roles of lncRNAs in Breast Cancer Initiation and Progression*. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.011

Liang, S., He, Y., Xia, Y., Wang, H., Wang, L., Gao, R., & Zhang, M. (2015). Inhibiting the growth of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in vitro with antisense peptide nucleic acid conjugates targeting the ftsZ gene. *International Journal of Infectious Diseases*, *30*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.015

Lim, S. C., Knight, D. R., & Riley, T. V. (2020). Clostridium difficile and One Health. *Clinical Microbiology and Infection*, *26*(7), 857–863. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.023

Lopez, C., Arivett, B. A., Actis, L. A., & Tolmasky, M. E. (2015). Inhibition of AAC(6′)-Ib-Mediated Resistance to Amikacin in Acinetobacter baumannii by an Antisense Peptide-Conjugated 2′,4′-Bridged Nucleic Acid-NC-DNA Hybrid Oligomer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*(9), 5798–5803. https://doi.org/10.1128/AAC.01304-15

Maekawa, K., Azuma, M., Okuno, Y., Tsukamoto, T., Nishiguchi, K., Setsukinai, K., … Rokushima, M. (2015). Antisense peptide nucleic acid–peptide conjugates for functional analyses of genes in Pseudomonas aeruginosa. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *23*(22), 7234–7239. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.020

Marreddy, R. K. R., Wu, X., Sapkota, M., Prior, A. M., Jones, J. A., Sun, D., … Hurdle, J. G. (2019). The Fatty Acid Synthesis Protein Enoyl-ACP Reductase II (FabK) is a Target for Narrow-Spectrum Antibacterials for *Clostridium difficile* Infection. *ACS Infectious Diseases*, *5*(2), 208–217. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00205

Meng, J., He, G., Wang, H., Jia, M., Ma, X., Da, F., … Luo, X. (2015). Reversion of antibiotic resistance by inhibiting mecA in clinical methicillin-resistant Staphylococci by antisense phosphorothioate oligonucleotide. *The Journal of Antibiotics*, *68*(3), 158–164. https://doi.org/10.1038/ja.2014.132

Mitev, G. M., Mellbye, B. L., Iversen, P. L., & Geller, B. L. (2009). Inhibition of

Intracellular Growth of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium in Tissue Culture by Antisense Peptide-Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *53*(9), 3700–3704. https://doi.org/10.1128/AAC.00099-09

Montagner, G., Bezzerri, V., Cabrini, G., Fabbri, E., Borgatti, M., Lampronti, I., … Gambari, R. (2017). An antisense peptide nucleic acid against Pseudomonas aeruginosa inhibiting bacterial-induced inflammatory responses in the cystic fibrosis IB3-1 cellular model system. *International Journal of Biological Macromolecules*, *99*, 492–498. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.02.011

Nan, Y., & Zhang, Y.-J. (2018). Antisense Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers as Novel Antiviral Compounds. *Frontiers in Microbiology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00750

Nekhotiaeva, N., Awasthi, S. K., Nielsen, P. E., & Good, L. (2004). Inhibition of Staphylococcus aureus gene expression and growth using antisense peptide nucleic acids. *Molecular Therapy*, *10*(4), 652–659. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.07.006

Nielsen, P. E. (2001). Peptide nucleic acids as antibacterial agents via the antisense principle. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *10*(2), 331–341. https://doi.org/10.1517/13543784.10.2.331

Olaimat, A. N., Al-Holy, M. A., Shahbaz, H. M., Al-Nabulsi, A. A., Abu Ghoush, M. H., Osaili, T. M., … Holley, R. A. (2018). Emergence of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes* Isolated from Food Products: A Comprehensive Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *17*(5), 1277–1292. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12387

Orr, R. M. (2001). Technology evaluation: fomivirsen, Isis Pharmaceuticals Inc/CIBA vision. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, *3*(3), 288–294.

Pellestor, F., & Paulasova, P. (2004). The peptide nucleic acids (PNAs), powerful tools for molecular genetics and cytogenetics. *European Journal of Human Genetics*, *12*(9), 694–700. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201226

Pifer, R., & Greenberg, D. E. (2020). Antisense antibacterial compounds. *Translational Research*, *223*, 89–106. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.001

Soofi, M. A., & Seleem, M. N. (2012). Targeting Essential Genes in Salmonella enterica Serovar Typhimurium with Antisense Peptide Nucleic Acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *56*(12), 6407–6409. https://doi.org/10.1128/AAC.01437-12

Spigaglia, P., Mastrantonio, P., & Barbanti, F. (2018). *Antibiotic Resistances of Clostridium difficile*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_9

Sully, E. K., & Geller, B. L. (2016). Antisense antimicrobial therapeutics. *Current Opinion in Microbiology*, *33*, 47–55. https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.05.017

Tavakoli, M., Hashemi, A., Vaezjalali, M., Mohammadzadeh, M., & Goudarzi, H. (2019). Inhibition of growth and gene expression in *Staphylococcus aureus* by anti- *gyrA* peptide nucleic acid. *Future Microbiology*, *14*(13), 1123–1132. https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0103

Tekintas, Y., Demir-Dora, D., Erac, B., Erac, Y., Yilmaz, O., Aydemir, S. S., … Hosgor-Limoncu, M. (2021). Silencing acpP gene via antisense oligonucleotide-niosome complex in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates. *Research in Microbiology*, *172*(4–5), 103834. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2021.103834

Tilley, L. D., Hine, O. S., Kellogg, J. A., Hassinger, J. N., Weller, D. D., Iversen, P. L., & Geller, B. L. (2006a). Gene-Specific Effects of Antisense Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer-Peptide Conjugates on *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium in Pure Culture and inTissue Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *50*(8), 2789–2796. https://doi.org/10.1128/AAC.01286-05

Tilley, L. D., Hine, O. S., Kellogg, J. A., Hassinger, J. N., Weller, D. D., Iversen, P. L., & Geller, B. L. (2006b). Gene-Specific Effects of Antisense Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer-Peptide Conjugates on *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium in Pure Culture and inTissue Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *50*(8), 2789–2796. https://doi.org/10.1128/AAC.01286-05

Traykovska, M., & Penchovsky, R. (2022). Engineering Antisense Oligonucleotides as Antibacterial Agents That Target FMN Riboswitches and Inhibit the Growth of *Staphylococcus aureus* , *Listeria monocytogenes* , and *Escherichia coli*. *ACS Synthetic Biology*, *11*(5), 1845–1855. https://doi.org/10.1021/acssynbio.2c00013

Wang, H., Meng, J., Jia, M., Ma, X., He, G., Yu, J., … Luo, X. (2010). *oprM* as a new target for reversion of multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *60*(3), 275–282. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00742.x

Xue, X.-Y., Mao, X.-G., Zhou, Y., Chen, Z., Hu, Y., Hou, Z., … Luo, X.-X. (2018). Advances in the delivery of antisense oligonucleotides for combating bacterial infectious diseases. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *14*(3), 745–758. https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.12.026

Zhang, Y., Ma, W., Zhu, Y., Shi, S., Li, Q., Mao, C., … Lin, Y. (2018). Inhibiting Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Tetrahedral DNA Nanostructure-Enabled Antisense Peptide Nucleic Acid Delivery. *Nano Letters*, *18*(9), 5652–5659. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02166

BÖLÜM 7

HAYVANSAL HÜCRE KÜLTÜRÜNÜN TARİHÇESİ

HÜCRE KÜLTÜRÜ KAVRAMI

Pınar ÖZTOPCU VATAN[1]

1 Pınar Öztopcu Vatan (Prof.Dr.), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 26480 Meşelik, Eskişehir. ORCID ID: 0000-0003-4339-4129

Canlıların yaşamsal faaliyetlerinin gerçekleştiği en küçük birimi hücrelerdir. Bu nedenle, hayatsal faaliyetlerin tam olarak anlaşılabilmesi için hücrenin yapı ve fonksiyonlarının iyi anlaşılması gerekir. Hücreler çok küçük boyutlardadır, incelenebilmeleri için büyütme yapacak araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle mikroskobun gelişmesine kadar hücrelerin yapısı ve fonksiyonları tam olarak anlaşılamamış, belki de çözülememişti. Küçük objeleri büyütebilen mercek sistemlerinin gelişmesi, mikroskopların büyütme gücünü de arttırmıştı. Bu gelişme sayesinde, bilim insanları hücrenin yapısını, görevlerini ve fonksiyonlarını daha detaylı inceleme şansına sahip oldular. 1838'de botanikçi Matthias Jacob Schleiden ve 1839'da zoolog Theodor Schwann yaptıkları çalışmalarda bitki ve hayvan hücrelerinin yapısal olarak oldukça birbirine benzer olduğunu gözlemlemiş ve bu çalışmalarının sonucunda 'Hücre Teorisi'ni kurmuşlardır. Schleiden ve Schwann; tüm canlıların bir ya da daha fazla hücreden oluştuğunu ve hücrelerin yaşamın temel birimleri olduğunu ifade ettiler (https://hekint.org/2022/07/15/the-beginnings-of-cell-theory-schleiden-schwann-and-virchow/).

Daha sonra 1858'de Rudolf Ludwig Karl Virchow tarafından hücrelerin var olan ve çoğalan bir önceki hücrelerden var olduğunu 'omnis cellula e cellula' ifadesiyle açıklanmıştır (Wright ve Poulsom, 2012).

Klasik hücre teorisinin kurulmasından bu yana, teknolojik gelişmeler sayesinde hücreler hakkında daha ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve yeni bilgiler elde edilmiştir. Özellikle 1953 yılında Watson ve Crick tarafından hücrenin kalıtım materyali olan DNA yapısının aydınlatılması, hücrenin görevlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (Pray, 2008). Bu sayede klasik hücre teorisine üç yeni ilave yapılarak 'Modern Hücre Teorisi' oluşmuştur. Bu yeni eklenen bilgilerden ilki, DNA hücre bölünmesi sırasında bir sonraki hücreye aktarılır; ikincisi, benzer bir tür içindeki tüm organizmalarda var olan hücrelerin hem yapısal, hem de kimyasal olarak çoğunlukla aynı olmasıdır. Üçüncüsü ise, enerji akışı hücrelerin içinde gerçekleşir şeklinde ifade edilmektedir (https://hekint.org/2022/07/15/the-beginnings-of-cell-theory-schleiden-schwann-and-virchow/).

Canlılar için hayati öneme sahip olan hücrelerin yapısı, çoğalması ve çalışma prensiplerini incelemek bilim insanlarının hep ilgisini çekmiş ve daha detaylı olarak hücrenin nasıl çalıştığını gözlemleyebilmek için farklı teknikler geliştirmeye çalışmışlardır.

HAYVANSAL HÜCRE KÜLTÜRÜ VE TARİHÇESİ

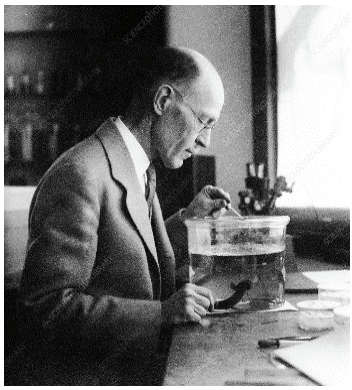
Hücre veya doku kültürü; canlılardan izole edilen doku parçalarının ya da hücrelerin, yapay olarak hazırlanmış bir ortamda ve *in vitro* koşullarda yaşatılarak çoğaltılması esasına dayanmaktadır (Hızal ve Bilsel, 1994). Günümüzde hayvan hücre kültürü teknolojisi, hücresel düzenleme,

çoğalma ve farklılaşmayı incelemek ve biyoteknolojik yada genetik manipülasyonları gerçekleştirmek için bir temel sağlayan yaşam bilimleri alanında vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir (Verma vd., 2020).

Hücre kültürünün tarihçesine baktığımızda yüz yılı aşkın bir süredir hücre (doku) kültürü çalışmaları yapılmaktadır. İlk olarak 19. Yüzyılın sonlarında 1882'de Sydney Ringer, canlıdan aldığı doku parçalarını vücut sıvılarınınkine yakın bir bileşime sahip olduğunu düşündüğü tuz çözeltilerinde yaşatmaya çalıştı. Bu amaçla bir tuz çözeltisi olan ve kendi soyadını verdiği Ringer çözeltisini geliştirdi. Kurbağadan alınan kalpleri parçalara ayrılıp başarılı bir şekilde Ringer çözeltisinin içinde belli bir süre yaşatarak kalp atışının devamlılığını sağladı. Bu çalışmanın hayvandan alınan bir dokunun *in vitro* ortamda yaşatılmasına ilk örnek olduğu söylenebilir. Ringer'in bu başarısından sonra diğer araştırmacılarda, kültür cihazlarındaki hücreleri çoğaltmak için tuz çözeltilerini kullandılar. Fakat hücreler genellikle hayatta kalamadı ve nadiren zayıf mitotik figürler gösterdi (Yao ve Asayama, 2017).

Günümüzde kullanılan hücre kültürü tekniğini ilk olarak geliştiren bilim insanları Ross Granville Harrison (1907) ve Alexis Carrel (1913)'dir. Ross Granville Harrison Amerikalı bir biyolog ve anatomistti. Pek çok üniversitede çalışmış ve dersler vermişti.

1907'de Harrison sinir liflerini in vitro ortamda büyütmek için yaptığı deneylerinde sinir liflerini yaşatmada oldukça zorluk yaşamıştı. Önce nöroblast hücrelerini bir fizyolojik tuz çözeltisine ya da Locke çözeltisine koyarak çoğalmalarını ve farklılaşmalarını gözlemlemek istemişti (Harrison ve vd., 1907). Fakat bu sıvı ortamlarda hiçbir sinir lifi ayrışmadan önce farklılaşmamıştı.



Resim 1. Ross Granville Harrison (https://sciencephotogallery.com/featured/1-ross-harrison-american-philosophical-society.html).

Daha sonra, nöroblast hücrelerini jelimsi bir karışıma yerleştirdi. Ancak sinir lifleri bu ortamda da farklılaşma göstermedi. Üçüncü denemesin-

de, nöroblastları bir sodyum klorür çözeltisi içine aldıktan sonra çözeltiye yetişkin bir kurbağanın lenf keselerinden yeni çekilmiş lenf sıvısını aktardıktan sonra bu ortama kurbağanın sinir liflerini yerleştirdi. Bu ortama eklenen lenf sıvısı sinirlerin büyümesi ve farklılaşması için bir destek yapı sağlandığı için sinir hücrelerinin çoğaldığını ve farklılaştığını gözlemledi. Harrison'un bu deneyi, hayvan hücresi yetiştirmenin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Navis, 2018).

Alexis Carrel, 1912'de damar sütürleri, kan damarları ve organlarının nakli konusundaki araştırmasıyla Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü alan Fransız bir cerrah ve biyologdu.

Carrel'in laboratuvarı Amerika'da Rockefeller Enstitüsü'ndeki bulunmaktaydı. Alexis Carrel, bu laboratuvarında hücre kültürü tekniklerinin geliştirilmesinden ve detaylandırılmasından sorumluydu ve Rockefeller Enstitüsü'ndeki laboratuvarı, hücre kültürü çalışmalarının ana merkeziydi. Çalışmalarında aseptik bir ortamın çok önemli olduğunu vurgulamıştı. Bu amaçla hücre kültürü yapılan ortamların ayrı olması gerektiğini belirtmişti. Bu amaçla çeşitli kıyafet ve ekipman tasarlamasını kendisi yapmıştı.

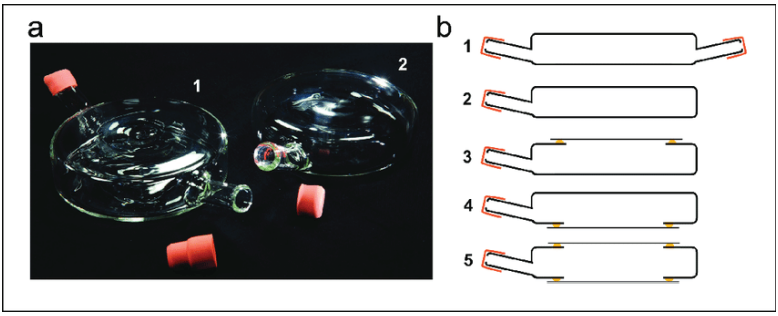
Resim 2. *Alexis Carrel (https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1912/carrel/biographical/).*

Carrel laboratuvarında aseptik koşulların sağlanabilmesi için Resim 3'de görüldüğü gibi hücre kültüründe çalışacak kişiler için özel tasarladığı kıyafetlerin giyilmesini sağlamıştı. Resimde çalışan iki teknisyenin Carrel tarafından tanımlanan tam boy, siyah kapüşonlu önlükler giydikleri görülmektedir. Sağdaki teknisyen Carrel'in tasarımını yaptığı cam kültür şişelerini doldurduğu, soldaki teknisyenin ise şişeyi kapatmadan önce lastik tapalarını yaktığı görülmektedir. Carrel bu sayede hücre kültürü çalışmalarında aseptik bir ortam yaratılabileceğinden bahsetmiştir (Witkowski, 1979). Ayrıca aseptik manipülasyon tekniğini kurarak hücre kültür tekniklerini geliştirmiş ve kültürdeki hücre canlılığının uzamasını sağlamıştır.

Diğer araştırmacılarda Carrel'in çalışma koşullarına uygun çalışma ortamları planlamışlardır. Günümüzde de sterilizasyonu sağlamak için hücre kültürü çalışmaları yapılan ortamlarda önlük, bone ya da maske kullanılmaktadır. Çalışmaların yapılacağı laboratuvar alanlarında farklı planlamalar yapılarak şekillendirilmektedir.

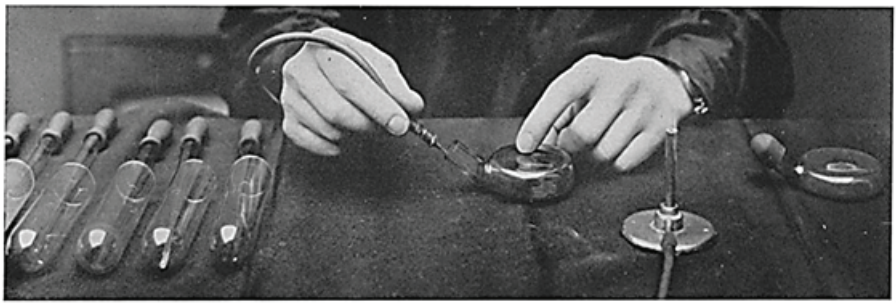
Resim 3. *Rockefeller Enstitüsü'ndeki Carrel'in laboratuvarında hücre kültürü çalışan iki teknisyen (Witkowski, 1979).*

Carrel laboratuvarındaki hücre kültürü çalışmalarında kullanılacak olan bazı ekipmanların da tasarımını kendisi yapmıştı. İlk olarak Alexis Carrel 1923'te hücrelerin çoğaltılması ve canlılıklarını daha uzun süre sağlayabilmeleri için cam kültür şişelerini geliştirilmişti (Resim 4). Bu tasarımı yaparken dokuların ve ortamın sokulup çıkarılabileceği dar, eğik boyunlu şişeler tasarlamıştı. Carrel beş farklı kültür şişesi geliştirmişti. Şişelerin boyun kısmını 3 cm uzunluğunda ve 1 cm genişliğinde planlanmıştı. Bu sayede kültür şişeleri Bunsen alevinde kolayca sterilize edilebilmişti. Boynun genişliğini ve eğimini, pipet ile doku ve sıvıların kolayca girebileceği ve şişe kapağı açılırken toz partiküllerinin kültür ortamına düşmeyeceği şekilde tasarlamıştı.



Resim 4. a. *Alexis Carrel tarafından tanıtılan cam iki kültür şişesi* **b)** *Carrel tarafından hücre ve doku kültürü için geliştirilmiş farklı özelliklere sahip beş kültür şişesi (Millet ve Gillette, 2012).*

Resim 4 (b)'de beş tip kültür şişesi ve bu şişeler de hücre üretimi aralığı, yerleştirme ve bakım için numuneye kolay erişime izin verecek şekilde yapılan modifikasyonlar gösterilmektedir. 1 ve 2. şişelerde enine kesit şemaları gösterilmektedir. Kültür şişelerinde bir veya iki köşeli boyun bulunmaktadır. Ayrıca bu şişelerin hücrelerin görülmesini kolaylaştıran düztaban yapısına sahip olduğu bilinmektedir (Millet ve Gillette, 2012). Daha yüksek güçlü mikroskop hedefleri olan kültürleri görüntülemek için cam yerine ince mika tabakalar 3, 4 ve 5. şişelerde (üst ve/veya alt) kullanılmıştı. Hücrelerin kendiliğinden bozulmayan bir ortamda büyümesine olanak sağlayan bu kültür kapları düz yüzeyleri ve açılı boyunları sayesinde ortam alış-verişi ve hücre gözlemini iyileştirmek için kültüre daha kolay erişim sağlamıştı. Resim 4'de şişe tasarımlarına contalar ve portların da dahil edildiği gösterilmektedir (Millet ve Gillette, 2012). Carrel günümüzde yaygın olarak kullanılan hücre kültür kaplarının (flask) ilk prototipini tasarlamıştır.



Resim 5. *Carrel'in laboratuvarında doku kültürü şişesindeki sıvının değiştirilmesi (Carrel, 1923).*

Carrel hücre kültürü için kullanılması en uygun ekipmanları tasarlarken, bir yandan da hücrelerin sağlıklı bir şekilde canlı olarak kalabilecekleri kültür ortamlarını hazırlamaya çalıştı. Örneğin; farklı tuz ve serum

çözeltileriyle seyreltilmiş plazmadan oluşan kültür ortamının da hücrelerin daha uzun süre yaşayabildiğini gösterdi. Bundan sonra, kan plazmasını çeşitli hayvan hücreleri için kullanmış ve kültür de yetiştirilecek hücreler için ana besin ortamı haline gelmişti (Carrel, 1913).

Hücrelerin yetiştirildiği kültür şişelerindeki besi ortamının, sıvı besi ortamının çeşidine veya dokuların yapısına göre 2, 3, 4 veya 5. günde bir değiştirilmesi gerekliği de Carrel tarafından ilk kez ifade edilmiştir. Carrel'in laboratuvarında çalışan Charles A. Lindbergh tarafından tasarlanan perfüzyon pompası (Resim 5) kültür şişesilerindeki besi ortamlarının değiştirilmesi için ilk kez kullanılmıştır (Millet ve Gillette, 2012). Carrel, civciv fetüslerinin bağ dokularından elde edilen hücrelerin uzun süreli kültivasyonunun, besiyerinin periyodik olarak değiştirilmesiyle (birkaç ay boyunca) mümkün olduğunu göstermiştir (Carrel, 1912). Besi ortamın değiştirilmesi için şişelerin neredeyse tozsuz olduğu bir odaya getirilmesi gerektiği, ardından şişelerdeki plastik kapakların çıkarıldıktan sonra boyun kısmının alevden geçirilmesi önerilmekteydi. Daha sonra aspiratör (Şekil 5) veya bir pipet yardımıyla sıvının çekilmesi ve yeni sıvı verilmesi gerektiği ifade edilmekteydi. İşlem bitince de şişenin boyun kısmının tekrar alevden geçirilip kapatılması gerektiği ve bunun özellikle sterilizasyon koşulları için çok önemli olduğu açık ve net bir şekilde ifade edilmişti (Carrel, 1912).

1913'te hücrelerin yetiştirildiği ortamda bulunan kan plazmasına ilave olarak ortama embriyonik ekstraktın eklenmesinin, hücre çoğalmasını önemli ölçüde artırabileceğini belirlemişti. Bu sayede civciv embriyo kalbinden elde edilen fibroblastların kültür sürelerini uzatabileceğini keşfetmişti (Carrel, 1913). Bu arada, lenf, plazma ve embriyonik ekstraktın bileşimi bilinmiyordu. Dolayısıyla, hangi bileşenlerinin hayvan dokularının ve hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini sağladığı yeni bir araştırma alanının doğmasına neden olmuştu. Araştırmacıların doğal kaynaklı bu içeriklerdeki büyümeyi hızlandırıcı maddeleri tespit etme ve bunları belirli bir bileşime sahip maddelerle değiştirme ile ilgili pek çok deneme çalışması yapmışlardı (Ebeling, 1922). Carrel'in birlikte çalıştığı ve hücre kültürü çalışmalarına büyük katkıda bulunan diğer iki iş arkadaşı ise Montrose Burrows ve Arthur Ebeling'di (Witkowski, 1979).

Burrows, özellikle sıcakkanlı hayvanlardan hücre yetiştirmekle ilgileniyordu, fakat Carrel ise amfibi dokularında çalışmayı tercih ediyordu. Burrows, lenf pıhtılarının uzun süreli kültürler için uygun olmadığını buldu ve bunun yerine plazma kullandı. Özellikle civciv plazmasından kolayca elde edilen ve uzun bir süre saklanabilen sıkı ve homojen kıvamda pıhtılar oluşturdu. Bu sayede Carrel ve Burrows, civciv embriyolarından sinir ve mezenkimal hücreleri üretmeyi başardılar. Daha sonraki çalışmalarında ise plazma pıhtılarında farklı memeli dokularını da geliştirmeyi başladılar (Witkowski, 1979).

Carrel ve Burrows, aktif olarak büyüyen hücrelerin yetiştirilmesi için gerekli olan başka bir teknik ilerlemeyi de gerçekleştirdiler. Kültürde birkaç gün kaldıktan sonra hücre büyümesinin yavaşlamasının, plazma pıhtısında biriken metabolik atık ürünlerden kaynaklandığı düşünüyorlardı. Carrel ve Burrows, orijinal kültürün parçalarını temiz slaytlara naklederek ve taze plazma ekleyerek bunun da üstesinden gelmeyi başardılar. Bu şekilde yeni güçlü bir büyüme elde edilerek farklı hücrelerde de aynı yöntemi tekrar tekrar uygulayabildiler (Witkowski, 1979). Ocak 1911'de Carrel ve Burrows, çıkarılmış tavuk embriyosu kalp fragmanlarından türetilen ilk 'Hücre Hattı'nı geliştirdiler. Bu hücre hattı yüzlerce kez pasajlandı. Ayrıca yine bu ekip tarafından 'Doku Kültürü' ifadesi terminolojiye kazandırıldı. Daha sonraki çalışmalarında ise farklı içeriklere sahip besi ortamları kullanarak, birkaç ay boyunca kültürleri koruyup, çoğaltabilecek hale getirmeyi başardılar. Ayrıca Carrel ve Burrows sadece normal yetişkin memeli dokularında değil, kanserli dokularda da çalışmalar yapmışlardı (Witkowski, 1979).

Doku kültürü çalışmaları, 1910 yılından sonra farklı araştırmacılar tarafından hızlı bir şekilde devam etmiş ve 1920'lerin başında tekniğin başarılarını tanımlamaya ve değerlendirmeye çalışan birkaç inceleme ve kitap yayınlanmıştı. Fakat bilim dünyasında elde edilen bu başarılar, yöntem için daha yüksek beklentileri olan diğer araştırmacılar için maalesef hayal kırıklığı yaratmıştı. Örneğin, 1923'te, Journal of the American Medical Association'daki iyimser başyazıdan on iki yıl sonra, Lancet'teki bir başyazıda, "Bu, umut vaat eden bir araştırma konusuydu ancak itiraf edilmelidir ki, meyveleri şimdiye kadar yetersiz ve cesaret verici olmaktan uzaktı" şeklinde bu alandaki ilerlemeden duyulan memnuniyetsizliği dile getirmişti. Elde edilen sonuçlar pek de tatmin edici görünmüyordu ve Fischer 1925'te bu yöntemin kısa süre içinde biyolojinin birçok farklı koluna yayıldığını, buna rağmen önemli sonuçların çıkarılamadığını ve hatta belki de çoğunlukla çok kusurlu bir teknik üzerine çalışmaların inşa edildiğini ileri sürmüştü (Witkowski, 1979). Doku kültürü hassas ve zahmetli bir teknik olarak görülmeye başlandı. Aseptik koşulların sağlanmasında ki zorluklarda hücre kültürü çalışmalarını zora sokmaktaydı. Gri duvarlar, siyah önlükler, maskeler ve başlıklar; parıldayan bükülmüş cam şişeler ve titreşen renkli sıvılar, paslanmaz çelik ekipmanların kullanıldığı hücre kültürü yöntemine maalesef talihsiz bir ün kazandırmıştı.

Kültür çalışmamalarındaki en büyük başarısızlık faktörü kontaminasyon gibi görünmekteydi. Bu nedenle tüm doku kültürü tekniklerinde ağır basan düşünce, 'Kültürlerin bakteriyel kontaminasyonundan kaçınma ihtiyacı olmasıdır' şeklinde ifade edilmişti. Ayrıca bu konuda çalışan araştırmacılar diğer çalışan araştırmacıları sürekli olarak aseptik tekniklerin gerekli olduğu konusunda uyarmaktaydı. Katı bir aseptik yöntem üzerin-

deki ısrar potansiyel kullanıcıları caydırmış olsa da, kontaminasyonun sonuçları çok ciddiydi. Carrel durumu nedenli ciddi olduğunu şu şekilde ifade etmişti "1911'in ikinci yarısında yapılan kültürlerin neredeyse tamamı aynı şekilde (kontamine) öldü".

Carrel ve ekibi aynı zamanda kültürde bakteriyel kontaminasyon meydana geldiğinde, büyüme hızının azaldığını ve hatta dokuların ölümüne neden olduğunu rapor etmişlerdi. Carrel kontaminasyon kaynağının genellikle besi ortamınından kaynaklandığını belirtmiştir. Özellikle besi ortamını oluşturan sıvıların hazırlanmaları sırasında kullanılan; steril olmayan aletlerin, pipetlerin veya spatulaların sıvı ortamı kontamine ettiğine dikkat çekmiştir. Ayrıca, sıvı ortamın kültür şişesinin tıpasıyla temas etmesini veya havadan toz vb. kirlenmesi sonucu kontaminasyon görülebileceğini rapor etmiştir. Plazmanın hiçbir zaman kontamine olmayacağını, çünkü doğrudan tüplere alınarak hazırlandığını, hazırlanırken havaya ve kontamine edici temaslara maruz kalmadığını belirtmiştir. Çalışmalarında Tyrode solüsyonunu filtreleme ile sterilize ettiğinden ve Berkefeld filtresi aracılığıyla, neredeyse hiçbir zaman bir kirlilik kaynağı olmadığından söz etmiştir (Carrel, 1923). Carrel'in hücre kültürünün de uygulayarak rapor ettiği çalışma tarzı, diğer hücre kültürü yapacak olan araştırmacılar tarafından dikkat takip edilip, uygulanmaya çalışıldı. Bu gözlemler sayesinde de bugün ki hücre kültürü yönteminin gelişmesi için de önemli adımlar atılmış oldu.

Carrel embriyonik civciv portal ven kültüründen elde ettiği hücreleri bakteri kontaminasyonu olmadan elli iki gün yaşatmış, on beş alt kültür yapmayı başarmış fakat bu süre sonunda yine kontaminasyondan dolayı tüm hücreleri kaybettiğini rapor etmiştir. Bu sıkıntılı durum, 1940'larda antibiyotiklerin hücre kültür ortamlarına ilave edilmesiyle çözülmüş oldu. Bu ekstra antibiyotik ilavesi hücre kültürü yönteminde bir devrim yarattı (Witkowski, 1979). Doku kültürlerinin başlangıçta antibiyotiklerin memeli hücreleri üzerindeki toksik etkisini test etmek için kullanılmış olması mümkündür, ancak antibiyotiklerin doku kültürlerinin sterilitesini korumak için de kullanılabileceği anlaşılmıştır. Buna rağmen hala sıkı bir aseptik teknik hala gerekliydi, ancak kültür ortamına düşük seviyelerde antibiyotik eklenmesi veya bunların bir enfeksiyonu kontrol etmek için yüksek konsantrasyonlarda kullanılması, doku kültürü çalışmalarının ana tehlikelerinden birini azaltmış olduğu da aşikardı.

Carrel ayrıca hücrelerin kontaminasyon dışında ortamdaki pH değişiklikleri nedeniyle de ölebileceğini rapor eden ilk bilim insanıydı. Besi ortamın pH'ı 8'den yüksek olduğunda, büyümenin azaldığını ve bazen tamamen durduğunu gözlemlemişti. Fazla alkali ortamın kültür şişelerinde kullanılan camdan dolayı olabileceğini ileri sürmüştür. Bu nedenle, her yeni şişenin kullanılmadan önce bu açıdan test edilmesinin gerekli oldu-

ğuna dikkat çekmiştir. Kültür ortamının asit özellikte olmasının da yine hücrelerin ölmesine neden olduğunu belirtmiştir. Özellikle pH'ı 7,2'den düşük olan ortamlarda hücrelerin öldüğünü bu nedenle kültürde kullanılan her sıvının, H iyonu konsantrasyonun test edilmesi gerektiğini ve kültür sıvısının pH değerinin 7,6 veya 7,8'e ayarlanması gerektiğini rapor etmiştir (Carrel, 1923).

George Otto Gey hücre kültürüne ilgi duyan bir hekimdi (Resim 6). Kendisi ve hemşire olan eşi Amerika'da bulunan Johns Hopkins Hastanesindeki doku kültürü laboratuvarlarında çalışmaktaydı.

1933 yıllında Gey, bugün hala kullanılan bir hücre kültürü tekniği olan silindir tambur tekniği adını verdiği yeni bir teknik yarattı. Bu teknik, silindir tüpleri adı verilen özel test tüpleri için delikleri olan ve tüpleri dairesel bir hareketle döndürülen büyük ahşap silindir tamburunu içermekteydi. Bu şekilde hücrelerin etrafında akan kan ve sıvılar sanki canlı organizma içerisindeymiş gibi sürekli hareket edebiliyordu. Bu sayede de kültürü yapılan hücreler daha rahat nefes alabiliyor ve çoğalabiliyordu. Ayrıca Gey ve eşi bir kültür ortamı geliştirerek sürekli hücre kültürü üretmeye çalışıyorlardı. Yeni geliştirdikleri kültür ortamlarında, tavuk kalbinden alınan sıvıyı, buzağı embriyo ekstresini ve insan göbek kordonu kanını kullanmışlardı (Lyapun ve vd., 2019).

Resim 6. *George Otto Gey (Lyapun ve vd., 2019).*

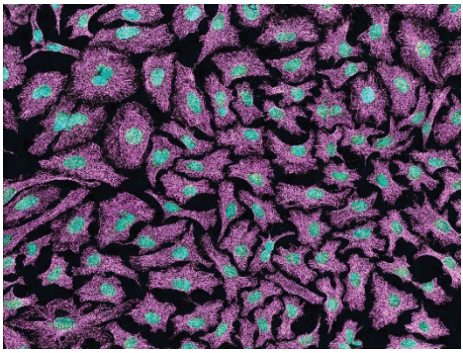
Gey, göbek kordonu kanını Johns Hopkins Hastanesindeki doğum koğuşundan, buzağı embriyo ekstresini ve tavuk kalp sıvısını ise yerel mezbahalara haftalık ziyaretler yaparak topladığını ifade etmiştir (https://embryo.asu.edu/pages/george-otto-gey-1899-1970). Gey ayrıca kanser hastalığının tedavisine büyük ilgi duyan bir hekimdi. Bu nedenle üzerinde deneyler yapabilmek için ölümsüz bir insan hücre dizisi üretmeyi çok istiyordu (Lyapun vd., 2019).

1 Şubat 1951'de Henrietta Lacks (Resim 7) isimli Afrikalı-Amerikalı bir kadın adet dönemleri arasında oluşan garip lekelenme semptomlarıyla Johns Hopkins Jinekoloji Kliniğine başvurdu. Muayenede bir serviks tümörü saptandı. Biyopsi yapıldı ve epidermoid servikal karsinom teşhisi konuldu. Sekiz ay sonra cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisine rağmen 31 yaşında hayatını kaybetti. Muayene sırasında, Lacks ile ilgilenen doktor, Johns Hopkins Üniversitesi'ndeki (Baltimore, Maryland) Doku Kültürü Laboratuvarı direktörü George Gey'e tümörünün bir biyopsisini göndermişti (Lyapun vd., 2019).

Resim 7. *Henrietta Lacks (1945–1951) (Lyapun vd., 2019)*

Amerika Birleşik Devletlerinde araştırma ve sağlık hizmetleri sistemleri o dönemlerde ırksal eşitsizlikler göstermekteydi. Bu hücreler maalesef hastanın izni olmadan alınarak doku kültürü laboratuvarına gönderilmişti. Lacks, siyahi bir kadındı. Hücrelerinin toplandığı hastane, siyahlara tıbbi bakım sağlayan birkaç hastaneden biriydi ve o dönemde siyahi hastalardan örnek alınırken herhangi bir izin alınmasına gerek yoktu. Bu nedenle hücreleri haberi olmadan alınmış ve laboratuvara gönderilmişti (https://www.nature.com/articles/d41586-020-02494-z).

George Otto Gey ve arkadaşları laboratuvara getirilen bu hücreleri de diğer gelen hücreler gibi çoğalmaları için hücre kültürü ortamına aldılar. Dr. Gey'in asistanı ertesi gün hücrelere baktığında oldukça şaşırtıcı bir durumla karşılaştı. Hücreler ölmemiş ve hızlı bir şekilde de çoğalmaya başlamışdı. Bu hücreler kültür kabında Henrietta's Lacks'ın adının ve soyadının ilk iki harfi kullanılarak "HeLa" olarak kodlanmıştı. Hızlı bir şekilde çoğalan ve Hayflick sınırına sahip olmayan HeLa hücreleri, tarihe kültürde üretilen ilk ölümsüz (immortal) insan hücre dizisi olarak geçmiştir (Lyapun vd., 2019).



Resim 8. *Hücre iskeleti mikrotübülleri (pembe-mor) ve DNA (cam göbeği) içeren HeLa hücrelerinin multifoton floresan görüntüsü (https://www.tebu-bio.com/blog/hela-cells-the-first-cell-line/).*

Böylece 1952'de Dr. Gey ve arkadaşları bir insan servikal karsinomasından türeyen hücrelerin sürekli (continuous) serisini çoğaltarak, bugün iyi bilinen HeLa hücre serisinin elde edilmesini sağlamışlardır. Resim 8'de HeLa hücrelerinin floresan mikroskoptaki genel görüntüsü görülmektedir. Araştırmacılar hücreleri canlı tutmak ve üzerlerinde deneyler yapabilmek için fazla zaman harcıyorlardı bu sayede artık ellerinde sürekli çoğalan bir hücre dizisi vardı (https://www.tebu-bio.com/blog/hela-cells-the-first-cell-line/).

HeLa hücre dizisinin keşfinden kısa bir süre sonra, Dr. Gey bu hücre hattını tüm dünyada kanser araştırmalarında ve diğer alanlarda araştırma yapan iş arkadaşlarıyla paylaşmaya başladı. HeLa hücrelerine olan talep çok hızlı arttı ve dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlarda hücreler çoğaltıldı. Böylece alışılmadık derecede hızlı çoğalan ve diğer kanser hücrelerinden bile daha kararlı olan ilk standart hücre dizisi oldular. HeLa hücre dizisi, araştırmacılara, doğrudan insanlar üzerinde test yapmadan, insan hücreleri üzerinde tekrarlanabilir deneyler yapma imkanı ve zamanı vermişti (Lyapun vd., 2019).

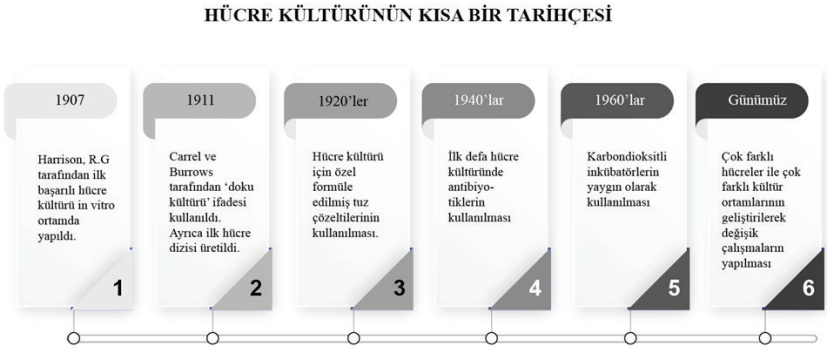
Hücre kültürü çalışma ortamlarının ve ekipmanlarının artması ve HeLa hücrelerinin keşfi hücre kültürü çalışmalarına olan ilgiyi artırıyordu. 20. Yüzyılın ortalarında, araştırmacılar HeLa'ya benzer diğer kanser hücre dizilerini bulmaya odaklandılar. Buna rağmen çoğu araştırmacı HeLa hücre hattı kadar sağlıklı ve hızlı çoğalan kanserli hücreleri bulamadı. Stanley Gartler ise üretilen diğer hücre dizilerinin çoğunun HeLa hücreleri tarafından kontamine edildiğini ve bunların HeLa hücre özelliği kazandığını duyurdu. Gerçekten de HeLa hücreleri toz partiküllerinin üzerinde havada asılı olarak kalabiliyor ve aynı inkübatör içerisinde farklı hücreleri rahatlıkla kontamine edebiliyordu. Çünkü servikal karsinomun oluşmasında ki temel sebep hücrelerin insan papilloma virüsü (HPV) ile

enfekte olmasından kaynaklanmaktaydı. Böylece pek çok hücre hattı HeLa hücre dizisi ile enfekte olarak çapraz kontaminasyona uğramıştı. Pek çok araştırma laboratuvarında bulunan farklı hücreler bu kontaminasyon sebebi ile HeLa hücresi özellikleri kazanmıştı. Bu nedenle yapılan deneysel sonuçlarında doğrulukları tartışılır oldu. Yapılan analizler sonucunda farklı laboratuvardaki, farklı hücreler bu nedenle imha edildi (Lucey vd., 2009).

İlginç bir şekilde uzaya ilk giden hücrelerde HeLa hücreleriydi. Aralık 1960'ta HeLa hücreleri, Sovyet uydusu Sputnik 6 ile uzaya gitti ve daha sonra birkaç kez daha uzaya gittiler. HeLa hücreleri ile uzayda yapılan çalışmalarda hücrelerin yalnızca Dünya'da değil, aynı zamanda sıfır yerçekiminde de başarılı bir şekilde çoğaltıldığını gösterilmiş oldu (Lyapun vd., 2019).

HeLa hücreleri pek çok araştırmada kullanıldı. Özellikle virüs aşılarının geliştirilmesi ve saflaştırılmasında yaygın olarak kullanıldılar. Örneğin ilk çocuk felci virüs aşısı HeLa hücreleri kullanılarak geliştirildi. Rahim ağzı kanseri sebebi olan Human Papilloma Virüs (HPV) tedavisinde geliştirilen aşı ise yine bu hücreler üzerinde denenerek geliştirildi (https://www.tebu-bio.com/blog/hela-cells-the-first-cell-line/). Ayrıca, HeLa hücreleri yaygın olarak kanser ve AIDS gibi hastalıkları incelemek, radyasyon ve toksik maddelerin etkilerini değerlendirmek, genetik haritalar oluşturmak, hücre mühendisliği yöntemlerini geliştirmek ve çok sayıda başka bilimsel problemi çözmek için de kullanılmaktadır (Lyapun ve vd., 2019).

Bu arada Henrietta Lacks'in kimliği uzun süre kamuoyuna açıklanmadı. Dr. Gey, elbette, HeLa hücrelerinin kökenini biliyordu, ancak bu durumda gizliliğin bir öncelik olduğuna inanıyordu. Yıllarca Lacks ailesi dahil kimse dünya çapında üne kavuşan hücrelerin Henrietta Lacks'a ait olduğunu bilemedi (Lyapun ve ark., 2019). Aynı zamanda, uzun bir süre, Lacks'in ailesinin ve akrabalarının hücrelerinin kullanımına izin verilmesi konusuda hiç düşünülmedi. Lacks'ın ailesi, bağışçının izni olmadan HeLa hücrelerinin kullanımı için hiçbir zaman tazminat almadı. 2013 yılında, Lacks'in akrabaları ilk olarak büyükannelerinin hücresel materyallerinin popüler bilim yayınlarında kullanılması için bir telif hakkı aldı. Aynı zamanda, Lacks'in ailesinin üyeleri HeLa genom dizisini, "kontrollü erişimli bir veritabanında", "Genotipler ve Fenotipler Veritabanı"nda (dbGaP; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap) saklamayı kabul ettiler (Hudson ve Collins 2013; Lyapun vd., 2019).



Şekil 1. *Hücre kültürü yönteminin tarihsel gelişimi (https://nucleusbiologics.com/resources/a-brief-history-of-cell-culture-and-media/).*

Hücre kültürünün başarılı ve yaygın olarak kullanılması sayesinde, bilim insanları kanser hücresi dışında da farklı hücrelerin varlıklarını bu tekniği kullanarak araştırmaya başladılar. 1981 yılında Martin Evans, Matt Kaufman ve Gail Martin fareden pluripotent embryonik kök hücre izole ederek kültürünü yaptılar. Bu hücreler, izole ederek hücre kültürü ortamında çoğaltılabilen ilk embriyonik kök hücrelerdir (Austin, 2010). Thomson ve Gearhart ise 1998'de insan embriyonik kök hücrelerini izole etmeyi başarmışlardır. Bu sayede kök hücre ile ilgili pek çok bilgiye ulaşılmış ve canlı ortam dışında da kök hücrelerin canlılıkları sürdürülmüş ve dondurularak saklanmaları da gerçekleşmiştir (Shirley, 1999).

Bilim insanları canlıyı oluşturan farklı hücreleri *in vitro* koşullarda yaşatabilirlerse, hücre hakkında çok daha fazla bilgiye sahip olabileceklerini biliyorlardı. Bu amaçla ilk olarak 1907 yılında Harrison *in vitro* ortamda başarılı bir şekilde hücreleri yaşatmayı başarmıştır. Ardından 1911 yılında Carrel, Harrison ve Burrows tarafından doku kültürü ifadesi literatüre katılmış ve farklı hücre tipleri bu teknik sayesinde canlının vücudunun dışında yaşatılabilmiştir. 1920'ler de hücrelerin yaşatılabilmesi için farklı besi ortamları denenmiş ve farklı formüllere sahip tuz çözeltileri ortama katılmıştı (Jakoby ve Paston,1979). 1940'lar da hücre kültürü çalışanlarının en temel sıkıntılarından birisi olan bakteri kontaminasyonu sorunu kültür ortamına antibiyotik ilave edilmesi ile çözülmeye çalışılmış ve bu konuda başarılı sonuçlarda alınmıştı. 1960'lı yıllarda hücrelerin yetiştirildiği inkübatör ortamına karbondioksit gazının verilmesinin uygun olacağı düşünülerek, karbondioksitli inkübatörler yaygın olarak tercih edilmeye başlandı (https://nucleusbiologics.com/resources/a-brief-history-of-cell-culture-and-media/). Hücre kültürünün kısa bir tarihçesi Şekil 1'de verilmiştir.

Sonuç olarak hücre kültürü tekniği günümüzde farklı kaynaklardan elde edilen hücrelerin canlı ortamı dışında oluşturulan yapay bir ortamda büyütülmesi olarak tanımlanabilir. Hücrelerin büyütüldüğü bu yapay sistemler, *in vivo* şartların taklit edilmesiyle ortaya çıkmış olup halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bu yöntem pek çok açıdan işlevsel hale gelmiş ve farklı pek çok hücrenin yaşatılması için uygulanabilir hale gelmiştir. Bu sayede sayısız çalışma bu teknik kullanılarak yapılmış ve sonuçları bilim dünyası ile paylaşılmıştır.

REFERANSLAR

Austin Smith (2010). *Pluripotent stem cells: private obsession and public expectation*, EMBO Molecular Medicine, 2, 113-116.

Carrel A (1912). *On the permanent life of tissues outside of the organism*, Journal of Experimental Medicine, 15, 516-528.

Carrel A (1913). *Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue*, Journal of Experimental Medicine,17, 14-19.

Carrel A (1923). *A Method for the Physiological Study of Tissue in vitro*, Journal of Experimental Medicine, 38(4), 407-418.

Ebeling AH (1922). *A ten year old strain of fibroblasts*, Journal of Experimental Medicine, 35:755-759.

Harrison RG, Greenman MJ, Mall FP, Jackson CM (1907). *Observations of the living developing nerve fiber*, *Anatomical Record*, 1, 116-128.

Hızal N, Bilsel (1994). *Biyokimya'da Araştırma Yöntemleri*, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Klinik Bilimler Araştırma Merkezi, İstanbul, 14.

https://embryo.asu.edu/pages/george-otto-gey-1899-1970.

https://hekint.org/2022/07/15/the-beginnings-of-cell-theory-schleiden-schwann-and-virchow/.

https://sciencephotogallery.com/featured/1-ross-harrison-american-philosophical-society.html.

https://www.nature.com/articles/d41586-020-02494-z.

https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1912/carrel/biographical/.

https://www.tebu-bio.com/blog/hela-cells-the-first-cell-line/.

Hudson K.L, Collins F.S (2013). *Biospecimen policy: Family matters*, Nature, Aug 8, 500, 141-142. doi: 10.1038/500141a.

Jakoby B.W and Paston H.I (1979). *Cell Culture*, Academics Press Limited, San Diego, California, 642.

Lucey B.P, Nelson-Rees W.A, Hutchins G.M (2009). *Henrietta Lacks, HeLa cells, and cell culture contamination*, The Archives of *Pathology* & *Laboratory Medicine*, 133(9):1463-7. doi: 10.5858/133.9.1463.

Lyapun I.N, Andryukova, B.G, Bynina M.P (2019). *HeLa Cell Culture: Immortal Heritage of Henrietta Lacks,* Molecular Genetics, Microbiology and Virology, 34 (4), 195-200.

Navis, A.R (2018). *The Outgrowth of the Nerve Fiber as a Mode of Protoplasmic Movement (1910), By Ross Granville*, Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and Society. Embryo Project Encyclopedia.

Reproductive Medicine and Biology, Mar 21, 16 (2), 99-117. DOI: 10.1002/rmb2.12024.

Leslie A (2008). *Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick*, Nature Education 1(1):100.

Shirley J (1999). *Human Embryonic Stem-Cell Research: Science and Ethics: A discovery that could revolutionize medicine raises the question of where to draw the line on human embryonic research*, American Scientist, 87 (4), 352-361.

Verma A, Verma M ve Singh A, (2020), *Animal Biotecnology*, Second Edition, Chapter 14, Animal tissue culture principles and applications, 269-293.

Witkowski J.A. (1979). *Alexis Carrel and The Mysticism of Tissue Culture*, Medical History, 1979, 23: 279-296.

Wright N.A, Poulsom R (2012). *Omnis cellula e cellula revisited: cell biology as the foundation of pathology*, Journal of Pathology, 226, 145-14, DOI: 10.1002/path.3030.

Yao T, Asayama Y (2017). *Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues*

Millet L.J, Gillette M.U (2012). *Over a centry of neuron culture: From the Hanging drop to Microfluidic*, Yale Journal of Biology and Medicine, 85, 501-521.

BÖLÜM 8

HALOFİLLERİN ÖZELLİKLERİ VE ENDÜSTRİYEL BİYOTEKNOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

Havva Esra TÜTÜNCÜ[1]

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ORCID: 0000-0003-3951-399X

Halofilik mikroorganizmalar

Halofil kelime olarak "tuz-seven" anlamına gelmekte olup, tuzlu ortamlarda yaşayan mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Halofilik mikroorganizmalar yaşamın üç ana aleminde de yer alan üyelere sahiplerdir (Ma vd, 2010). Yaşayabildikleri ortamların tuzluluk oranlarına göre ekstrem halofiller (2.5-5.2 M tuz konsanstrasyonunda yaşayanlar), sınır ekstrem halofiller (1.5-4.0 M tuz konsanstrasyonunda yaşayanlar), ılımlı halofiller (0.5-2.5 M tuz konsanstrasyonunda yaşayanlar) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Halotolerant organizmalar ise yaşamları için tuza ihtiyaç duymayan fakat yüksek tuz konsantrasyonlarını tolere edebilen mikroorganizmalardır. Aynı zamanda bir başka sınıflandırmaya göre ise hafif halofiller (<%3 NaCl), ılımlı halofiller (%3-15 NaCl) ve ekstrem halofiller (>25% NaCl) olarak da gruplandırılmaktadırlar (Margesin ve Schinner, 2001). Aynı zamanda birçok halofilik mikroorganizma alkalifilik özellik göstererek yüksek pH'ya sahip ortamlarda yaşamlarını sürdürmektedir.

Halofilik çeşitlilik

Halofilik mikroorganizmalar yaşamın üç ana aleminde de yer almaktadır. *Halobacteriales* takımı, *Halobacteriaceae* ailesinde bulunan arkealar en mükemmel halofiller olarak bilinmektedir. Bu arkealar Lut Gölü, Magadi Gölü gibi bilinen en yüksek tuz konsantrasyonuna sahip yerlerde mikrobiyal biyokütleyi oluşturan ana bileşen olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyük karotenoid pigmentlerinin (C-50) üretimi yapan bu arkealar, tuzlu bölgelerdeki turuncu-kırmızı renk oluşumundan da sorumludurlar (Oren, 1994).

Ökaryotlara baktığımızda halofilik organizmaların oldukça sınırlı olduğunu görmekteyiz. En bilinen örnek olan *Dunaliella* bir yeşil algdir ve hipersalin çevrelerde birincil üretici olarak karşımıza çıkmaktadır. *Dunaliella* halofilik değil, halotolerant bir algdir. Çok farklı tuz konsanstrasyonlarına direnç gösterip yaşamını sürdürmektedir (Oren, 2002).

Bakterilere gediğimizde ise çeşitliliğin oldukça fazla olduğunu görmekteyiz. Proteobakteriler, siyanobakteriler, spiroketler, aktinomisetler ve Gram pozitifler hem aerobik (*Bacillus*) hem de anaerobik halofiller içermektedir. *Halanaerobiales* takımı içerisinde yer alan *Halanaerobiaceae* ve *Halobacteroidaceaeise* aileleri ise tamamen halofilik üyelere sahiptir. Halofilik bakteriler daha çok ılımlı halofiller olup, sadece birkaç üye ekstrem halofil özellikleri taşımaktadır (Oren, 2002).

Halofilik mikroorganizmalar fizyolojik olarak çeşitlilik göstermektedir. Genellikle aerobik olmalarına rağmen, anaerobik olan halofilik mikroorganizmalar da bulunmakta ve bu mikroorganizmalar heterotrofik, fototrofik veya kemototrofik olarak metabolik faaliyet göstermektedirler.

Tablo 1.'de farklı enerji üretim yollarını kullanan halofilik mikroorganizmaların bilinen tuz konsantrasyonu toleransları verilmiştir.

Tablo 1. *Halofilik mikroorganizmalar, enerji metabolizmaları ve tolere edebildikleri tuz konsantrasyonları (Oren, 2002)*

Metabolik proses	**Mikroorganizma**	**Tuz konsantrasyonu (g/l)**
Fotosentez		
Oksijenik fotosentez	*Dunaliella salina*	NaCl doygunluğu
Anoksijenik fotosentez	*Halorhodospira halophila*	NaCl doygunluğu
Solunum		
Aerobik solunum	*Halobacterium salinarum*	NaCl doygunluğu
Denitrifikasyon	*Haloarcula marismortui*	250-300
Sülfat indirgeme	*Desulfobacter halotolerans*	130
Fermentasyon		
L-arjinin fermentasyonu	*Halobacterium salinarum*	NaCl doygunluğu
Karbonhidrat fermentasyonu	*Halanaerobium* türleri	250-300
Metanogenez ve homoasetojeni		
Hidrojen ve karbondioksitten metan üretimi	*Methanocalculus halotolerans*	120
Asetattan metan üretimi	*Methanosarcina acetivorans*	60
Metile aminlerden ve metanolden metan üretimi	*Methanohalobium evestigatum*	250
Hidrojen ve karbondioksitten asetat üretimi	*Acetohalobium arabaticum*	250
Aerobik kemootot rof ve metanotroflar		
Ototrofik amonyak oksidasyonu	*Nitrosococcus halophilus*	94
Ototrofik sülfit oksidasyonu	*Halothiobacillus halophilus*	240
Aerobik metan oksidasyonu	*Methylobacter modestohalophilus*	90

Halofilik mikroorganizmaların yaşadıkları ortamlar

Yüksek tuzlu ortamlar dünya üzerinde farklı yerlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bunların en bilinen örnekleri Lut Gölü (İsrail ve Ürdün arasında) ve Büyük Tuz Gölü'dür (Utah, ABD). Bu iki gölde de pH 7 civarındadır. Diğer en çok bilinen göller Kenya'da Megadi Gölü, Mısır'da Wadi Natrun gölü, Amerika'da Mono, Büyük Soda ve Soap gölleri, Rusya'da Kulunda Step soda gölleridir. Bu göllerin pH değeri ise 9-11 arasında değişmektedir (Corral vd, 2020). Aynı zamanda yeryüzünde birçok faklı bölgede de halofilik mikroorganizmalar keşfedilmiştir.

Deniz suyu, yüksek tuzlu göller, yüksek tuzlu topraklar, bataklıklar, derin deniz sedimentleri veya endofitler gibi doğal oluşumlar ya da tuzlu

gıdalar, salamura yiyecekler, çeşitli endüstrilerin atık alanları gibi insan faaliyeti sonucu oluşmuş olan ortamlar da halofilik mikroorganizmaların yaşam alanları olarak karşımıza çıkmaktadır (Corral vd, 2020). Hipersalin çevreler birbirlerinden kimya, hidroloji, morfoloji ve içerdikleri biyolojik prosesler bakımından farklılaşmaktadır. Bu ortamların tuzluluğu çökeltiler ile havza suları arasındaki etkileşimler, yer altı sularının kompozisyonu, akış hızı ve diğer fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlere göre şekillenmektedir (Last, 2002). Birçok halofilik bakteri ve arkea aynı zaman karotenoid pigmentleri de üretmektedir. Bu nedenle yüksek tuzlu ortamlarda pembe, kırmızı ya da mor renklenmeler görülebilmektedir.

Halofilik mikroorganizmaların direnç mekanizmaları

Bu mikroorganizmaların aşırı tuzlu ortamlarda yaşamlarını devam ettirebilmeleri için geliştirdikleri bir takım adaptasyon mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlardan biri, organizmanın sitoplazma içinde çeşitli tuzları biriktirdiği "salt-in" stratejisidir (Mirete vd, 2015). Na^+ yerine, hücreler genellikle iç ve dış ozmotik dengeyi dengelemek için hücre içinde K^+ ve Cl^- iyonlarını biriktirmeyi tercih ederler. Ancak bu strateji sitoplazmadaki proteinlerin yüksek tuz konsantrasyonuna adapte olmasını gerektirir. Başka bir strateji, tuzları hücre dışarısında tutmak ve organik çözünenleri biriktirmektir. Gliserol, şeker alkolleri, amino asitler, glisin, betain, ektoin, trehaloz ve sukroz bu çözünen maddelere en bilinen örneklerdir (Oren, 2002). Tablo 2.'de bu maddeleri üreten mikroorganizmalara örnekler verilmiştir.

Tablo 2. *Halofillerde bulunan organik ozmolitler (Edbeid vd, 2016)*

Organik madde	**Mikroorganizma**
Betain	*Actinopolyspora halophila, Halomonas elongata*
Ektoin	*Methylarcula marina, M. terricola, Methylophaga sp.*
Hidroksiektoin	*Sporosarcina pasteurii*
Glutamin ve glutamat	*Halobacillus halophilus*
Sükroz	*Synechocystis sp. PCC 6803*
Glisin	*H. elongata*

Halofilik mikroorganizmalar ile yapılan metagenomik çalışmalar

Metagenomiks genel olarak tek bir hücre türü veya grubu ile değil, çevresel bir ortamda yer alan karmaşık mikrobiyal popülasyonların genom düzeyinde incelenmesi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle ekstrem şartlara uyum sağlayan mikroorganizmaların kültüre edilmesinde yaşanan zorluklar sebebiyle, metagenomik çalışmalar önemli avantajlar sağlamaktadır. Halofilik habitatlar da metagenomikte ilginç araştırma ortamlarıdır ve halofilik mikroorganizmalara yönelik olarak metagenomik

çalışmalar da yapılmaktadır.

Bir çalışmada, bir tuz havuzundan (%13 tuzluluk, SantaPola, İspanya) alınan toplam prokaryotik DNA pirodizileme ile çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar, filogeni ve metabolik çeşitlilik açısından aynı havuzun %19 ve %37 tuzluluk oranına sahip farklı lokasyonlarının daha önce analiz edilen metagenomları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre örneklerde yedi farklı taksondan mikroorganizmaların bulunduğu ve bunun da oldukça çeşitli bir popülasyona işaret ettiği gösterilmiştir. Çalışmanın ilginç bir çıktısı ise, dizilimlerin %57'sinin daha önce bilinen herhangi bir cinse atanmaması ve yeni bakterilerin tanımlanmasıdır. Metabolik gen analizlerine göre bakterilerin çoğunun betain, ektoin ve trehaloz gibi uyumlu çözünen maddeleri sentezleyerek ortamda yaşamlarını sürdürebildikleri ve bakteriyo-rodopsinler aracılığıyla ışığı enerji kaynağı olarak kullandıkları gösterilmiştir (Ghai vd, 2011; Fernandez vd, 2014). Başka bir çalışmada Tyrrell Gölü (Avustralya) yüzey sularının metagenomik analizi yapılmıştır. Metagenom, pirodizileme ile dizilendikten sonra diziler *de novo* olarak birleştirilmiştir. Daha önce klasik yöntemlerde tür analizi yapılan bu ortamda, metagenomik çalışma ile yeni bir *Nanohaloarchaea* ve bununla bağlantılı olarak da yeni genler keşfedilmiştir. Yapılan fonksiyon tahminlerinde bu genlerin ozmotik direnç ve protein esnekliği ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. Ayrıca yine bu çalışmalarda bir arkedeki ilk pentoz fosfat yolu keşfedilmiş olup, arkealarda oldukça yaygın görülen gaz veziküllerine bu grupta rastlanmamıştır (Narasingarao vd, 2012; Cowan vd, 2015).

Başka bir çalışmada, Chula Vista tuzlasından (ABD) elde edilen metagenom sekanslanmış ve elde edilen sekanslar Legault vd (2006) tarafından yapılan analizler ile karşılaştırılmıştır. Genomlar belirli bir benzerlik ile eşleşse de yapılan metagenomik çalışmada daha önceki çalışmalarda keşfedilmeyen yeni metagenom adacıkları keşfedilmiştir. Bu bölgelerin her bakteri hücresine özgü olduğu, DNA ile ilişkili enzimleri ve bakteriyofaj direnci sağlayan hücre yüzey polisakkaritlerini kodladığı düşünülmektedir (Pasic vd, 2009).

Bir başka çalışmada ise tuza duyarlı *E. coli* suşları kullanılarak aşırı tuzlu bir ortamın metagenomik kütüphanesi oluşturulmuştur. Elde edile klonlar yüksek konsantrasyonda tuz içeren besiyerine ekilmiş ve bu ortamda büyümeyi başaranların rekombinant olarak taşıdığı genomik bölgeler analiz edilmiştir. Bu genlerin daha önce de tuz adaptasyonu ile ilişkili olduğu bilinen gliserol permeaz, proton pompası ve DNA onarım enzimleri gibi enzimler içermesinin yanı sıra, ilginç olarak endonükleaz III ve bazı hipotetik proteinlerin de bu adaptasyonla ilgili olduğu bulunmuştur (Mirete vd, 2015). Ayrıca Çin'de bulunan bir tuzlu su kuyusundan da yeni bir Na^+/H^+ antiporter geni tanımlanmıştır (Xiang vd, 2010).

Yukarıda özetlendiği üzere tuzlu ortamlarda yaşayan halofillerin metagenomik yaklaşım ile analizleri hem genomik hem de fonksiyonel düzeyde adaptasyonlarını anlamaya yönelik oldukça yeni sonuçlar açığa çıkarmaktadır. Bu çalışmalar ile tanımlanan yeni genler ve proteinler ekstrem özellikler gerektiren bazı biyoteknolojik proseslerde kullanılmak üzere adapte edilebilmektedir.

Halofilik mikroorganizmaların endüstriyel kullanımları

Halofilik mikroorganizmaları kullanarak üretilen birçok bileşik bulunmaktadır. Halofilik mikroorganizmaların endüstriyel üretimde kullanılmaları Tablo 3.de gösterildiği üzere bazı avantajlara sahiptir. Aynı zamanda halofilik mikroorganizmaların endüstride kullanımları sırasında karşılaşılabilecek bazı problemler ve olası çözümleri Tablo 4.'de gösterilmektedir.

Tablo 3. *Halofillerin halofil olmayanlara endüstriyel üretimdeki avantajları (Liu vd, 2019)*

Halofiller	**Halofil olmayanlar**
Deniz suyu tüketimi (temiz suya ihtiyaç bulunmamakta)	Temiz su tüketimi
Daha az enerji tüketimi (yoğun sterilizasyon gerektirmez)	Yoğun sterilizasyon sebebiyle yüksek enerji tüketimi
Daha az mikrobiyal kontaminasyon riski	Sıklıkla mikrobiyal kontaminasyon
Daha az sermaye gereksinimi	Yüksek sermaye gereksinimi

Tablo 4. *Halofillerin endüstriyel üretimdeki dezavantajları ve çözümleri (Liu vd, 2019)*

Dezavantaj	**Potansiyel çözüm**
Besiyeri ortamında hücrelerin zor ayrılması	Morfoloji mühendisliği ile daha büyük boyutta hücreler üretmek
Yüksek tuz içeren deniz atık suları	Deniz bakterileri ile iyileştirmek
İntraselüler (hücre içi) ürünlerin zor ayrıştırılması	Hücre mühendisliği çözümleri ile hücre duvarını zayıflatmak
Substrat – ürün dönüşümünün verimsiz olması	Yarışan diğer metabolik yolların zayıflatılması
Yüksek tuz oranı sebebiyle fermantasyon ekipmanlarının zarar görmesi	Paslanmaz çelik yerine plastik, seramik, cam veya karbon çeliği malzemeler kullanmak

Enzim üretimi

Halofilik mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimlerin düşük su içeriğine sahip ortamlarda aktivite göstermeleri, birçok kimyasal proseste istenen bir özelliktir. Bu amaçla özellikle solvent içerisinde gerçekleştirilen biyo-dönüşümlerde halofilik mikroorganizmalardan elde edilen enzimlerin kullanım potansiyeli yüksektir. Halofilik mikroorganizmalardan yeni enzimlerin elde edilmesi hem geleneksel kültür yoluyla hem de metagenomik yaklaşımla moleküler düzeyde çalışılmaktadır. Tablo 5.'de bazı halofilik mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimlere örnekler verilmiştir.

Halofilik mikroorganizmalardan elde edilen proteinler, tipik olarak, yüksek tuz konsantrasyonunda agregasyonu önlemek için yüzeylerinde asidik amino asitlere sahiptir (Mirete vd, 2016). Ayrıca, büyük hidrofobik aminoasitler yerine daha küçük ve daha az sayıda hidrofobik aminoasit içerirler. Bu nedenle doğru katlanma ve fonksiyon için daha yüksek tuz konsantrasyonlarına ihtiyaç duyarlar (Soppa, 2006). Literatürde yer alan bir çalışmada, halofilik ve halofilik olmayan mikroorganizma kaynaklı proteinlerin üç boyutlu yapıları karşılaştırılmıştır. "Salt-in" stratejisini kullanan proteinlerde korunmuş hidrofobik bölgelerdeki hidrofobik etkileşimlerin azalmasına rağmen, tuzun var olması bu proteinlerin daha stabil olmasını sağladığı tespit edilmiştir (Sigliococco vd, 2011).

Halofilik enzimler genellikle organik çözücülerde kullanılabilirler ve düşük su içerikli ortamda aktiviteyi sürdürme yeteneklerinden dolayı araştırmacıların dikkatini çekmektedirler. Ferrer vd. (2005), derin deniz hipersalin havzasından beş farklı esteraz izole etmiştir. Bunlardan ikisinin yeni olduğu ve polar çözücülerde yüksek enantiyo-seçicilik ve aktivite gibi avantajlı özelliklere sahip oldukları bulunmuştur. Benzer şekilde, Berlemont vd. (2013), metagenomik bir kütüphane oluşturmuş ve organik çözücülere karşı toleransı olan yeni bir esteraz tanımlamıştır.

Halofilik enzimlerin organik çözücülerdeki endüstriyel uygulamalarını düşündüğümüzde, genellikle ters miseller tavsiye edilmektedir. Ters miseller, organik çözücüye gömülmüş ve tek katmanlı yüzey aktif madde molekülleri tarafından stabilize edilmiş su damlacıklarıdır (Gupta vd, 2004). Başka bir deyişle, ters miseller amfifilik moleküller, su ve polar olmayan bir organik çözücüden oluşur. Ters misellerdeki mikro ortamın, düşük tuz konsantrasyonlarında bile halofilik proteinlerin yapısını koruduğu öne sürülmüştür (Egea ve Bonete, 2002).

Tablo 5. *Halofiller tarafından üretilen enzimler (Edbeid vd, 2016)*

Enzim	**Halofilik mikroorganizma**
Amilaz	*Halobacillus sp., Amphibacillus sp. NM-Ra2*
Alfa-amilaz	*Haloferax mediterranei, H. orenii*
Ksilinaz	*Oceanospirillum linumCL8, Chromohalobacter sp*
Ksilosidaz	*Halorhabdus utahensis*
Proteaz	*Pseudoalteromonas sp. CP76*
Aldehit dehidrogenaz	*Halomonas salina AS11*
Amilopullulanaz	*Halorubrum sp. Ha25*
DNaz	*Halobacillus sp*
Alkol dehidrogenaz	*Haloferax volcanii H1895*
Proteaz	*Halobacterium sp. HP25, Alkalibacillus sp. NM-Fa4*
Selulaz	*Gracilibacillus sp.*
Esteraz	*Bacillus cereus AGP-03*
Siklodekstrin glikosiltransferaz	*H. mediterranei*

Mikrobiyal biyoplastik üretimi

Halofilik mikroorganizmaların bazıları, stres koşulları ile mücadele yöntemi olarak hücrelerinde polihidroksialkanoat adı verilen biyoplastikleri biriktirmektedir. Halofilik mikroorganizmalar, mezofilik olanlara göre daha az kontaminasyon riski ile kültüre edilmeleri ve ürün saflaştırma amacıyla hücrelerin lizisi için sadece hipotonik ortama transfer edilmelerinin yeterli olması gibi avantajlardan dolayı tercih edilmektedir. Günümüzde birçok farklı halofilik mikroorganizmadan PHA üretimi gerçekleştirilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. *Halofilik mikroorganizmalardan elde edilen PHA çeşitleri (Obruca vd, 2022)*

Halofilik mikroorganizma	**Karbon kaynağı**	**Üretilen PHA çeşidi**
Bacillus megaterium uyuni S29	Glukoz	PHB
Salinivibrio sp. M318	Atık balık yağı, gliserol	PHB, PHBHV
Yangia sp. ND199	Gliserol, mısır şurubu fruktozu	PHBHV
Halomonas venusta KT832786	Glukoz	PHB
Halomonas halophila	Glukoz ve diğer sakkaritler	PHB
Halomonas hydrothermalis	Atık kızartma yağı	PHB
Halomonas mediterranei	Hidrolize peyniraltı suyu	PHBHV
Halopiger aswanensis	Sodyum asetat ve bütirik asit	PHB
Halogeometricum borinquense strain E3	Şekerkamışı küspe hidrolizatları	PHBHV
Natrinema ajinwuensis	Glukoz	PHBHV

Antimikrobiyal ve antikanser maddelerin üretimi

Halofilik mikroorganizmaların antimikrobiyal ve antikanser madde üretimine yönelik potansiyelleri de çalışılmıştır. Tablo 7.'de bu maddeleri üreten halofiller verilmektedir.

Tablo 7. *Halofilik mikroorganizmaların ürettikleri antimikrobiyal ve antikanser maddeler (Corral vd, 2020)*

Antimikrobiyal maddeler	**Halofilik mikroorganizma**
Pirolo, aktinomisin	*Nocardiopsis* sp. AJ1
Gramisidin	*Paludifilum halophilum*
Borelidin	*Nocardiopsis sp.* HYJ128
Streptomonomisin	*Streptomonospora alba* YIM 90003
Rifamisin	*Salinisporaarenicola*
Linamisin	*Marinispora* sp. NPS12745
Vibrindol	*Vibrio parahaemolyticus* B2
Kandranamisin	*Actinomadura* sp. M048
Fridamisin, himalomisin	*Streptomyces* sp. B6921
Antikanser maddeler	**Halofilik mikroorganizma**
Skualen, metil hekzadekanoat (serviks kanseri)	*Bacillus* sp. VITPS16
Borelidin (Mide kanseri ve lösemi)	*Nocardiopsis sp.*
Iturin (Serviks kanseri ve miyeloid lösemi)	*Bacillus* sp. KCB14S006
Salternamid (kolorektal ve gastrik kanser)	*Streptomyces sp.*
Nokarbenzoksazol (karaciğer ve serviks kanseri)	*Nocardiopsis lucentensis DSM 44048*
Naftomisin	*Streptomyces sp. WH26*
Aktinopolisporin (Kolorektal kanser, tümör baskılayıcı)	*Actinopolyspora erythraea YIM 90600*
Levan (Meme, karaciğer, akciğer, gastrik adenokarsinoma)	*Halomonas smyrnensis strain AAD6*
Nörosporen (Prostat kanseri)	*Kocuria sp. MA-2*
Bakteriyoruberin (Karaciğer)	*Halobacterium halobium*

Halofilik mikroorganizmalarla yapılan moleküler çalışmalar

Halofilik mikroorganizmaların daha yüksek verim ve kalitede ürün üretmeleri için uygulanan bazı moleküler teknikler bulunmaktadır (Liu vd, 2019). Örneğin, *Halomonas smyrnensis* AAD6 suşu üzerinde yapılan metabolik mühendislik çalışmaları ile substrat olarak sükroz kullanımı etkin hale gelmiş ve levan üretimi artmıştır (Aydın vd, 2018). Polihidroksialkonat üretimi kromozomal ekspresyon sisteminde yapılan silme ile azaltılan *Halomonas* cinsi bir bakteride PHA için harcanan enerji korunmuş olup, üretilen diğer proteinlerin çökmesi de engellenmiştir (Lan vd, 2016).

Halomonas salinarium genomu üzerinde yapılan intihar vektör (suicide) modifikasyonu ile daha kararlı ve kalıcı genotipe ulaşılabilinmiştir (Silva-Roche vd, 2015). *Halomonas* TD01 türünde *prpC* geninin devre dışı bırakılması ile (gene knockout) propiyonik asitin bir polihidroksialkanoat olan PHBV'ye dönüşümü artmıştır (Fu vd, 2014). Yine aynı mikroorganizmada aktin benzeri proteini kodlayan genin silinmesi ile hücre iskeleti zayıflamış ve PHB üretimi %100'den fazla artmıştır (Jiang vd, 2015). *Halomonas campaniensis* LS21 türüne transfer edilen over-ekspresyon vektörleri ile hücre bölünmesini inhibe edici gen fazla ekspres edilmiş, hücre bölünmesi baskılanmış ve hücrede PHA birikimi sağlanmıştır (Jiang vd, 2015).

Sonuç

Halofilik mikroorganizmalar sahip oldukları moleküler adaptasyon mekanizmaları ile yüksek tuzlu ortamlarda yaşayabilen ve endüstriyel kullanım potansiyelleri yüksek ekstremofilik canlılardır. Halofilik mikroorganizmalar hem kültüre dayalı hem de metagenomik çalışmalar ile uzun yıllardan beri çalışılmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda bu mikroorganizmalardan çeşitli enzimlerin, biyo-plastiklerin, ozmolitlerin ve antimikrobiyal/antikanser moleküllerin başarıyla izole edildiği görülmektedir.

KAYNAKLAR

Aydin, B., Ozer, T., Oner, E. T., & Arga, K. Y. (2018). The genome-based metabolic systems engineering to boost levan production in a halophilic bacterial model. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, *22*(3), 198-209.

Berlemont, R., Spee, O., Delsaute, M., Lara, Y., Schuldes, J., Simon, C., Power, P., Daniel, R., & Galleni, M. (2013). Novel organic solvent-tolerant esterase isolated by metagenomics: insights into the lipase/esterase classification. *Revista Argentina de Microbiología*, *45*(August 2015), 3–12.

Corral, P., Amoozegar, M. A., & Ventosa, A. (2020). Halophiles and their biomolecules: Recent advances and future applications in biomedicine. *Marine Drugs*, *18*(1).

Cowan, D. A., Ramond, J. B., Makhalanyane, T. P., & De Maayer, P. (2015). Metagenomics of extreme environments. *Current Opinion in Microbiology*, *25*, 97–102.

Edbeib, M. F., Wahab, R. A., & Huyop, F. (2016). Halophiles: biology, adaptation, and their role in decontamination of hypersaline environments. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *32*(8), 1–23

Egea, M. F. C., & Bonete, M. J. (2002). Extreme halophilic enzymes in organic solvents. *Current Opinion in Biotechnology*, *13*(4), 385-389.

Ferrer, M., Martínez-Abarca, F., & Golyshin, P. N. (2005). Mining genomes and "metagenomes" for novel catalysts. *Current Opinion in Biotechnology*, *16*(6), 588–593.

Fu, X. Z., Tan, D., Aibaidula, G., Wu, Q., Chen, J. C., & Chen, G. Q. (2014). Development of Halomonas TD01 as a host for open production of chemicals. *Metabolic Engineering*, *23*, 78-91.

Ghai, R., Pasic, L., Fernandez, A. B., Martin-Cuadrado, A.-B., Mizuno, C. M., McMahon, K. D., Papke, R. T., Stepanauskas, R., Rodriguez-Brito, B., Rohwer, F., Sanchez-Porro, C., Ventosa, A., & Rodriguez-Valera, F. (2011). New abundant microbial groups in aquatic hypersaline environments. *Scientific Reports*, *1*, 135.

Gupta, R., Gupta, N., & Rathi, P. (2004). Bacterial lipases: An overview of production, purification and biochemical properties. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *64*(6), 763–781.

Jiang, X. R., Wang, H., Shen, R., & Chen, G. Q. (2015). Engineering the bacterial shapes for enhanced inclusion bodies accumulation. *Metabolic engineering*, *29*, 227-237.

Lan, L. H., Zhao, H., Chen, J. C., & Chen, G. Q. (2016). Engineering Halomonas spp. as a low-cost production host for production of bio-surfactant protein PhaP. *Biotechnology Journal*, *11*(12), 1595-1604.

Last, W. M. (2002). Geolimnology of salt lakes. *Geosciences Journal*, *6*(4), 347–369. https://doi.org/10.1007/BF03020619

Legault, B. a, Lopez-Lopez, A., Alba-Casado, J. C., Doolittle, W. F., Bolhuis, H., Rodriguez-Valera, F., & Papke, R. T. (2006). Environmental genomics of "Haloquadratum walsbyi" in a saltern crystallizer indicates a large pool of accessory genes in an otherwise coherent species. *BMC Genomics*, *7*, 171.

Liu, C., Baffoe, D. K., Zhan, Y., Zhang, M., Li, Y., & Zhang, G. (2019). Halophile, an essential platform for bioproduction. *Journal of Microbiological Methods*, *166*(August), 1–8.

Ma, Y., Galinski, E. A., Grant, W. D., Oren, A., & Ventosa, A. (2010). Halophiles 2010: Life in saline environments. *Applied and Environmental Microbiology*, *76*(21), 6971–6981.

Margesin, R., & Schinner, F. (2001). Potential of halotolerant and halophilic microorganisms for biotechnology. *Extremophiles*, *5*(2), 73–83.

Mirete, S., Mora-Ruiz, M. R., Lamprecht-Grandío, M., de Figueras, C. G., Rosselló-Móra, R., & González-Pastor, J. E. (2015). Salt resistance genes revealed by functional metagenomics from brines and moderate-salinity rhizosphere within a hypersaline environment. *Frontiers in Microbiology*, *6*(OCT), 1–16.

Mirete, S., Morgante, V., & González-Pastor, J. E. (2016). Functional metagenomics of extreme environments. *Current Opinion in Biotechnology*, *38*, 143–149.

Narasingarao, P., Podell, S., Ugalde, J. A., Brochier-Armanet, C., Emerson, J. B., Brocks, J. J., Heidelberg, K. B., Banfield, J. F., & Allen, E. E. (2012). De novo metagenomic assembly reveals abundant novel major lineage of Archaea in hypersaline microbial communities. *The ISME Journal*, *6*(1), 81–93.

Obruča, S., Dvořák, P., Sedláček, P., Koller, M., Sedlář, K., Pernicová, I., & Šafránek, D. (2022). Polyhydroxyalkanoates synthesis by halophiles and thermophiles: towards sustainable production of microbial bioplastics. *Biotechnology Advances*, *58*(September 2021).

Oren A. 1994. The ecology of extremely halophilic archaea. FEMS Microbiol Rev 13: 415–440

Oren, A. (2002). Diversity of halophilic microorganisms: environments, phylogeny, physiology, and applications. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, *28*(1), 56–63.

Pašić, L., Rodriguez-Mueller, B., Martin-Cuadrado, A.-B., Mira, A., Rohwer, F., & Rodriguez-Valera, F. (2009). Metagenomic islands of hyperhalophiles: the case of Salinibacter ruber. *BMC Genomics*, *10*(1), 570.

Siglioccolo, A., Paiardini, A., Piscitelli, M., & Pascarella, S. (2011). Structural adaptation of extreme halophilic proteins through decrease of conserved hydrophobic contact surface. *BMC Structural Biology*, *11*, 50.

Silva-Rocha, R., Pontelli, M. C., Furtado, G. P., Zaramela, L. S., & Koide, T.

(2015). Development of new modular genetic tools for engineering the halophilic archaeon Halobacterium salinarum. *PLoS One*, *10*(6), e0129215.

Soppa, J. (2006). From genomes to function: Haloarchaea as model organisms. *Microbiology*, *152*(3), 585–590.

Xiang, W., Zhang, J., Li, L., Liang, H., Luo, H., Zhao, J., Yang, Z., & Sun, Q. (2010). Screening a novel Na+/H+ antiporter gene from a metagenomic library of halophiles colonizing in the Dagong Ancient Brine Well in China. *FEMS Microbiology Letters*, *306*(1), 22–29.

BÖLÜM 9

KANSER ÇALIŞMALARINDA MODEL OLARAK KULLANILAN HÜCRE HATLARI

Ceylan FİDAN BABAT[1]

1 Arş. Gör. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ORCID: 0000-0003-3135-7056, e-mail:ceylanfidan@yyu.edu.tr

Hücre kültürü bugün tüm dünyada, araştırma laboratuvarlarında, hastane ve endüstri laboratuvarlarında yaygın olarak uygulanmaktadır. İlk insan kanser hücre dizisi HeLa'nın yayınlanmasından bu yana geçen 50 yılda, insan kanseri spektrumunun çoğunu temsil eden binlerce hücre hattı türetilmiştir. Bu hücre hatları, kanser türlerinin ayrıntılı biyokimyasal ve moleküler biyolojik analizlerinin yapılmasını sağlamış, böylece normal ve kanser hücresi fizyolojisini anlamamıza yardımcı olmuştur. Hücreleri in vitro incelemek kanser gibi karmaşık bir hastalığın araştırılmasını olağan kılmıştır. Kanser hücre kültürü çalışmaları, hücre büyümesini teşvik eden serum ve diğer katkı maddelerini içeren ortamlarda kanser hücrelerinin birçok kez pasajlanmasıyla elde edilen hücre hatlarıyla yapılır.

Kanser Hücre Kültürünün Tarihi

Hücre ve doku kültürü bilimi geçen yüzyıl boyunca istikrarlı bir şekilde gelişmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Kanser hücre kültürünün tarihi (Cree, 2011)

Yıl	Çalışma	Bilim İnsanı
1885	In vitro korunan ilk doku (tavuk embriyosu)	Wilhelm Roux
1898	In vitro korunan ilk insan dokusu (deri) (Asidik sıvıda)	Ljunggren
1903	1 ay boyunca korunabilen ilk doku (semender lökositleri)	Jolly
1907	İlk fonksiyonel deney (kurbağa sinir lifi büyümesi) ve ilk genel teknik (lenf pıhtısı kullanımı)	Ross Harrison
1911	Büyüme ve sağkalım için gerekli besiyeri faktörlerinin ilk araştırmaları	Warren Lewis
1922	Epitel hücrelerinin ilk kültürü	Albert Ebeling
1943	İlk sürekli rodent hücre hattı	Wilton Earle, George Gey
1951	İlk sürekli insan kanser hücre hattı (HeLa)	George Gey
1955	Kültürde hayvan hücrelerinin besin ihtiyaçlarının sistematik olarak tanımlanması	Harry Eagle
1961	Normal hücrelerin (fibroblastlar) kültürde sınırlı bir ömre sahip olduğunun gösterilmesi.	Hayflick/Moorhead
1965	İlk tanımlanmış serumsuz besiyeri	Ham
1965-Günümüz	Çok sayıda hücre hattının geliştirilmesi ve kullanılması	Çok sayıda bilim insanı

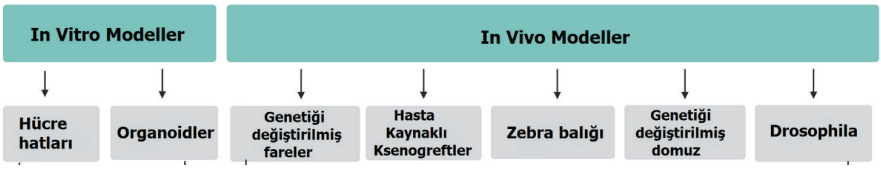
İlk olarak Wilhelm Roux 1885 yılında, bir civciv embriyo dokusunu tuz solüsyonunda birkaç gün başarıyla kültürlediğini bildirmiştir. İlk deneylerinin çoğunu, genellikle doku yenilenmesi gösterdiği ve soğukkan-

lı olduğu için amfibilerden elde edilen materyaller kullanarak yapmıştır. Kısa bir süre sonra, 1898'de, Ljunggren insan derisinin asit sıvısında in vitro canlılığını sürdürebildiğini göstermiş ve insan dokusunun kullanıldığı ilk deneyi rapor etmiştir. Sonraki çalışmalarda, daha uzun süreli kültür deneyleri yapılmış ve 1903'te Jolly, bir ay boyunca semender lökositlerinin in vitro sağ kalımını başarmıştır. Ross Harrison 1907 yılında, kurbağa embriyolarından alınan dokuyu kurbağa lenf pıhtılarına eksplante etmiş ve böylece hem dokunun hayatta kaldığını hem de hücrelerden sinir liflerinin büyüdüğünü göstermiştir. Bu çalışmasıyla Ross Harrison bilim dünyasında doku kültürünün "babası" olarak kabul edilmiştir. Bu deneyler, işlevin in vitro olarak devam ettiğini göstermede ve genel bir doku kültürü tekniği oluşturmada temel teşkil etmiştir. 1911'de Warren Lewis, kültürde büyüme için gerekli faktörleri belirleme çalışmalarına başlamış ve 1914'te Losee ve Ebeling, kanser hücrelerini kültürlemiştir. İlk sürekli hücre kültürü, 1943'te Ulusal Kanser Enstitüsünde Wilton Earle tarafından üretilmiştir. 1951'de George Gey, bugün hala yaygın olarak kullanılan ilk insan sürekli kanser hücre hattı HeLa'yı geliştirmiştir (Masters, 2002). Sonraki yirmi yıl, kültürdeki hücrelerin beslenme gereksinimlerini tanımlayan ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. 1960'larda Ham, tamamen tanımlanmış, serumsuz bir besiyeri tasarlamış ve 1970'lerde, serumsuz besiyeri, hormonların ve büyüme faktörlerinin eklenmesiyle optimize edilmiştir. 1970'lerde bugüne kadar çoğu kanser türü için çok sayıda model sağlayan binlerce kanser hücre hattı geliştirilmiştir.

Kanser çalışmalarında kullanılan deneysel modeller

Farklı histopatolojilere, genetik ve epigenetik varyasyonlara ve klinik sonuçlara sahip çeşitli tümör türlerinin varlığı, kanserin anlaşılmasını, kemoterapötiklerin etki mekanizmalarını ve yeni tedavilerin oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Kanser patobiyolojisi çalışmalarındaki ilerlemeler, genetik ve epigenetik değişikliklerin belirlenebildiği ve antikanser ilaç uygulamalarının yapılabildiği çeşitli kanserlerin deneysel modelleri sayesinde sağlanmaktadır. Kanser çalışmalarının temeli, primer tümörlerin, parafine gömülü örneklerin, kanser hücre hatlarının, ksenogreftlerin, primer tümör hücre kültürlerinin ve/veya genetiği değiştirilmiş farelerin kullanımına dayanmaktadır (van Staveren ve ark., 2009). Bu model sistemlerin her biri (Şekil 1), farklı araştırmalar için kullanılmaktadır, çünkü genetik analizler, DNA metilasyon analizleri ve ilaç testleri için gerekli belirli uygulamaların hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmesi pratik olarak zordur ve etik değildir. Bu nedenle manipüle edilmesi ve moleküler olarak karakterize edilmesi kolay olan hücre hatları, bu sorunların üstesinden gelmek için uygun bir alternatif olarak önerilmiştir (Sajjad ve ark., 2020). Bu hücre modelleri, hücre yolakları üzerine yapılan temel çalışmalar ve kanserle ilgili kritik genlerin ortaya çıkarılması için mükemmel araçlardır.

Ancak, kullanımdan önce hücre hatlarının ayrıntılı bir şekilde karakterizasyonunun yapılması esastır. Bu karakterizasyon çalışmaları, kanserin poligenetik etiyolojisinin karmaşıklığı ve bu hastalıkta yer alan biyolojik mekanizmalar hakkında önemli bilgiler sağlar (Ferreira ve ark., 2013).



Şekil 1. Kanser araştırma modelleri (Sajjad ve ark., 2020).

Kanser çalışmaları için model sistemler olarak kanser hücre hatları

Hücreler, tümörlerden elde edilebilir ve daha sonra kültürlenebilir. Bu tür primer hücreler, katı tümörlerden veya hücre süspansiyonlarından (plevral efüzyonlar veya kan) elde edilebilir. Hücre ekstraksiyonu için mekanik veya enzimatik (örn., tripsin, papain, dispaz II, kollajenaz) ekstrasksiyon olmak üzere iki ana yöntem kullanılır (Jager ve ark., 2016).

Tablo 2. Farklı hücre tiplerinde orijinli, yaygın olarak kullanılan bazı insan kanser hücre hatları

Kanser Tipi	Kanser hücre hattı		Referans
Lösemi	BV-173	B hücreli lösemi	Christova ve ark., 2013
	HL-60	Akut Promyelositik Lösemi	
	Jurkat E6.1	T hücreli lösemi	Basaiyye ve ark., 2018
	K562	Kronik myeloid lösemi	Hernandez ve ark., 2017
	Kasumi-1	Akut myeloid lösemi	
Pankreas	PANC-1	Epiteloid karsinom	Malinda ve ark., 2020
	HuP-T3	Pankreas adenokarsinomu	Anastasiadou ve ark., 2020
	AsPC-1	Pankreas adenokarsinom assit metastazı	Khodavirdipour ve ark., 2021
	CFPAC-1	Pankreas adenokarsinomu	Kim ve ark., 2020

Kolon	HT-29	Kolon adenokarsinomu	Patlolla ve ark., 2004
	Caco-2	Kolon epidermal adenokarsinom	
	HCT-116	Kolorektal karsinoma	D'Onofrio ve ark., 2020
	LOVO	Duke' tip C kolorektal adenokarsinom	
	COLO205	Duke' tip D kolorektal adenokarsinom	Azeredo ve ark., 2021
	T84	Kolon karsinomu	Kobayashi ve ark., 2019
Prostat	PC-3	Prostat adenokarsinomu	Rahimi ve ark., 2019
	DU-145	Prostat karsinomu	BenAissa ve ark., 2020
	LNCaP	Prostat karsinomu	He ve ark., 2019
	22Rv1	Prostat karsinomu	Komendantova ve ark., 2019
Karaciğer	HEP-G2	Hepatosellüler karsinom	Badroon ve ark., 2020
	HuH6	Hepatoblastoma	Eloranta ve ark., 2020
	Huh-7	Hepatosellüler karsinom	Yu ve ark., 2021
	MHCC97L	Hepatosellüler karsinom	Ding ve ark., 2020
Meme	MCF-7	Meme adenokarsinomu	Chauhan ve ark., 2022
	MDA-MB-231	Meme adenokarsinomu	
	MDA-MB-468	Meme adenokarsinomu	
	HCC1937	Meme duktal karsinomu	Young ve ark., 2020
Rahim	Ishikawa	Endometriyum adenokarsinomu	Kozak ve ark., 2018
	HEC-1-A	Endometriyum adenokarsinomu	
	HEC-1-B	Endometriyum adenokarsinomu	
	KLE	Endometriyum adenokarsinomu	
	HeLa	Serviks adenokarsinomu	Liu ve ark., 2021
Merkezi sinir sistemi	U87MG	Glioblastoma-astrositom	Pokorná ve ark., 2021
Akciğer	A549	Akciğer karsinomu	Mendieta ve ark., 2021
Cilt	A375	Malign melanom	Laux ve ark., 2022

Birincil hücreler, ilk klonal tümörün heterojen popülasyonunu temsil eder. Bununla birlikte, heterojenlik bir dezavantajdır, çünkü hücre fenotiplerinin karışımını incelemek, hücrelerle ilgili kesin sonuçlara varmayı zorlaştırır (Jamal-Hanjani ve ark., 2015). Tümör türevli homojen bir hücre

popülasyonu elde etmek, ayrışmış hücre popülasyonundaki spesifik hücre tiplerinin seçilmesiyle sağlanır. Bu da manyetik boncuklara bağlı spesifik antikorların kullanımı (Pezzi ve ark., 2018), yoğunluk santrifüjleme veya seçici kültür ortamının kullanımı gibi çeşitli yöntemlerin kullanımı ile mümkündür. Şu anda biyomedikal araştırmalarda, in vitro olarak elde edilmesi, manipüle edilmesi ve sürdürülmesi daha kolay olduğundan, çoğu deney kanser hücre hatları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Kanser hücre hatlarına ait örnekler tablo 2'de gösterilmektedir.

Kanser hücre hatlarının kullanılması, kanserle ilişkili genler ve sinyal yolları hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca, hücre modellerinin kullanımı, şu anda kullanılan antikanser ilaçların ve tedavi yöntemlerinin test edilmesini ve geliştirilmesini sağlamıştır. Ayrıca kemoterapötik testlerde nakledilebilir hayvan tümörlerine bir alternatif olarak önerilmiştir. Kanser araştırmalarında uygun in vitro modelin kullanılması, genetik, epigenetik ve hücresel yolakların araştırılması, apoptoz ve kanser progresyonu çalışmaları, potansiyel moleküler belirteçlerin tanımlanması, kanser terapötiklerinin taranması ve karakterizasyonu için çok önemlidir (Ferreira ve ark., 2013).

Kanser hücre dizileri biyomedikal araştırmalar için çok önemli araçlar olmasına rağmen, orijinal tümörü (in vivo olarak) temsil edip etmedikleri konusunda bilim camiasında tartışma vardır. Çoğu durumda, in vivo genomik için hücre hattı genomiğinin bir model olarak kullanılması uygundur; ancak, bu yalnızca durum tespiti yapıldığında doğrudur. Örneğin Domcke ve arkadaşları (2013) yüksek dereceli seröz yumurtalık karsinomunu incelemek için en yaygın olarak kullanılan hücre dizilerinin, hastalığın genomik yapısını yakından modellemediğini ve daha az sıklıkla kullanılan modellerin, birincil hastalığa daha güçlü genomik benzerlikler gösterdiğini tespit etmiştir. Diğer yandan bazı araştırmacılar, orijinal tümör ve türetilmiş hücre dizisi arasında genomik verilerle ilgili olarak güçlü ancak mükemmel olmayan bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Kanser hücre hatları, ilk pasajlarda tümöre özgü kromozom anormalliklerini korur, primer tümörün aynı morfolojik ve moleküler özelliklerini gösterir ve stromal dokuların varlığını gerektiren anjiyogenez haricinde genel olarak kanserin ayırt edici özelliklerini taşır (Gazdar ve ark., 2010; Kao ve ark., 2009). Örneğin Hakozaki ve ark., (2006) FPS-1 hücre hattının 60 pasajdan sonra bile birincil tümör ile aynı morfolojik ve immünofenotipik özellikleri gösterdiğini bildirmiştir. Hücre dizilerinin ana tümörlerin genomik profillerini ne kadar iyi koruduğu inceleyen bir çalışmada DNA metilasyon profillerinin tümörler ve hücre hatlarında arasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ancak bazı durumlarda, DNA metilasyonundaki farklılıkların hücre kültürü sürecinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Goodspeed ve ark., 2016). Bir diğer çalışmada bir meme primer tümörünü ve

bu tümörden türevlenen bir hücre hattını karşılaştırılmıştır. Sonuçta aynı BRCA1 mutasyonuna ve çoklu lokuslarda aynı alelik kayıp paternine sahip olduklarını bildirmişlerdir, bu durum hücre hattının orijinal tümörün birçok özelliğini koruduğunu göstermektedir (Tomlinson ve ark., 1998).

Çok sayıda köklü kanser hücre hattının agresif ve metastatik tümörlerden kaynaklanması, kanser progresyonunu incelemeyi ve ilaç tedavilerinin geliştirilmesini amaçlayan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Çünkü kullanıldıkları haliyle, mevcut insan kanser hücre hatları, kanserlerin in vivo hücre popülasyonunu tam olarak temsil etmemektedir. Bu anlamda erken evre ve düşük dereceli kanserden türetilen kanser hücre hatları daha umut verici modellerdir. Bu hücre hatları in vivo durumunkine daha yakın koşullar kullanılarak kanserlerin kaynağı olabilecek kanser kök hücrelerine en yakın eşdeğer olabilirler (van Staveren; Ferreira ve ark., 2013). Erken evre tümörlerden türetilen kanser hücre hatları ile orijinal tümör dokuları arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, morfolojileri, p53 durumu, östrojen ve progesteron reseptörlerinin immünohistokimyasal analizleri dahil olmak üzere birçok parametrenin iyi uyum gösterdiği bildirilmiştir (Wistuba ve ark., 1998; Gazdar ve ark., 1998). Bu, bu tip hücrelerin orijinal tümörü daha iyi temsil ettiğini ve in vivo kanser hücrelerinde meydana gelen olayları daha doğru bir şekilde yansıttığını göstermektedir (Merlo ve ark., 2006).

Kanser araştırmalarında kanser hücre hatlarının kullanılmasının avantajları ve dezavantajları

Etkili teşhis araçlarının ve terapötiklerin eksikliğinin ana nedenlerinden biri, kanserin başlaması ve ilerlemesi konusundaki anlayışımızın yetersizliği nedeniyledir. Kanser patobiyolojisi çalışmalarındaki ilerlemeler, hastalık biyolojisini deşifre etmek için farklı deneysel model sistemlerinin mevcudiyeti ile ilişkilidir. Kanser hücre hatları, sınırsız bir hücre kaynağı sağladıkları ve in vitro karsinojenezin çeşitli başlangıç ve ilerleme aşamalarını temsil ettikleri için biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu hücre hatları insan kanseri araştırmalarında kritik gen keşif araçlarıdır. Hayvan modelleri kanserin in vivo ilerlemesini anlamaya yardımcı olsa da, neden olan moleküler mekanizmanın anlaşılmasında kullanışlı modeller değildir (van Staveren ve ark., 2009). Ancak kanser hücre hatları, in vitro olarak karsinojenezin başlamasının ve ilerlemesinin çeşitli aşamalarının incelenmesi için oldukça avantajlı modellerdir. İlk hücre hatları ile yapılan çalışmalar apoptoz ve nekroz yoluyla hücre ölümleri nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Aynı zamanda ilk hücre hattı modelleri dönüşümü teşvik etmek için yüksek ve sürekli dozlarda kanserojenlerin varlığını gerektirmekteydi. Ancak yeni hücre hattı modelleri bu dezavantajların üstesinden gelmiştir ve günümüzde hala bi-

yobelirteçlerin ve potansiyel terapötik hedeflerin tanımlanmasında yararlı modeller olarak kullanılmaktadır (Burdall ve diğerleri, 2003).

Kanser çalışmaları için paha biçilmez deneysel modeller olan hücre dizilerinin kullanımı, genetik manipülasyon ve moleküler karakterizasyon çalışmalarını kolaylaştırmıştır. Hücre hatları kullanılarak yapılan çalışmalar, kanserde sinyal yollarını ortaya çıkarmasının yanısıra antikanser ilaçların ve kanser için önerilen terapötik yaklaşımların test edilmesi ve geliştirilmesi için kullanılmıştır. Biyomedikal araştırmalarda kanser hücre hatlarının önemi azımsanamayacak kadar çok olsa da, tüm deneysel modellerde olduğu gibi, kanser hücre hatlarının da hem avantajları hem de dezavantajları vardır (Tablo 3). Kanser hücre hatlarının moleküler karakterizasyonu, kromozomal değişiklikler ve gen metilasyonu gibi kanserde yer alan genetik ve epigenetik değişikliklerin tanımlanması oldukça önemlidir (Ferreira ve diğerleri, 2013). Malign transformasyonu önlemeye ve hasta prognozunu iyileştirmeye yardımcı olabilmek adına kanserin erken teşhisi ve terapötik hedeflerin biyobelirteçlerini belirlemek kritik öneme sahiptir. Karsinomun moleküler patogenezinin anlaşılması için hücre hatlarının kullanımı büyük avantaj sağlamıştır (Raju ve ark., 2017).

Tablo 3. Kanser hücre hatlarının kullanılmasının avantajları ve dezavantajları (Raju ve ark., 2017)

Avantajlar	**Dezavantajlar**
Kullanımı ve manipüle edilmesi kolay	HeLa hücrelerinin çapraz kontaminasyonu
Yüksek homojenlik	Heterojenlik kaybı
Başlangıç tümörü ile yüksek derecede benzerlik	Genomik instablite
Kolay erişilebilir çok sayıda ve çeşitte hücre hattı	Hücrelerin özelliklerini modifiye edebilme olasılığı
Sınırsız hücre çoğaltma imkanı	Mikoplazma ile enfeksiyonlar
Kolay tedarik edebilme	Uzun vadeli kanser hücre hatlarının kurulmasındaki zorluk
Sonuçların tekrarlanabilirliği	

Kanser hücre hatları siRNA veya shRNA ekspresyon vektörleri veya diğer gen modifikasyon tekniklerinin kullanılmasıyla genetik olarak de-

ğiştirilebilir, bu da onların kullanımını kolaylaştırır; deneylerin tekrarlanabilirliği için yenilenebilir bir hücre kaynağı sağlar. Ayrıca orijinal tümörle genotipik ve fenotipik benzerlik taşırlar. Bunun yanı sıra kanser hücre hatları, oldukça homojen bir tümör hücresi popülasyonudur. Hücre hatları artık birincil tümörün heterojenliğini temsil etmediğinden, bu bir dezavantaj olarak görülebilir. Ancak yeterince büyük bir hücre dizisi paneli kullanmak, klinik tabloyu daha doğru bir şekilde yeniden oluşturmaya yardımcı olacaktır. Hücre hatları kullanımının bir diğer avantajı ise çoğu tümör tipi için kanser hücre hatlarının ticari olarak mevcut olmasıdır. Kullanımlarının bazı dezavantajları da vardır. Örneğin uzun süreli kültürleme, kanser hücrelerinin genotiplerini ve fenotiplerini etkileyebilecek genetik değişikliklere yol açabilir. Bu durum, pasaj sayısını sınırlayarak ve deneylerde kullanılmak üzere erken pasaj donmuş stoklardan kültürü yenileyerek kısmen çözülebilir. Ayrıca bazı kanser hücre hatlarının HeLa hücreleri ile kontamine olduğu, sözde organ kaynağından olmadığı veya mikoplazma ile kontamine olduğu gösterildiğinden, doğrulanmış hücre serileri ile çalışmak önemlidir (Gillet ve ark., 2013; Raju ve ark., 2017).

Yaygın olarak kullanılan bazı kanser hücre hatları

Çeşitli hastalık durumlarını kapsayan yüzlerce farklı kanser hücre hattı mevcuttur. Ticari tedarikçiler çok sayıda kanser hücre hattına sahiptir ve çeşitli kanser türleri için hücre dizisi panellerinin bile tedariğini mümkün kılmaktadır. Araştırmacıların çeşitli ticari ve ticari olmayan kaynaklardan temin edilebilen kanser hücre dizilerinin fenotiplerine aşina olması son derece önemlidir. Örneğin, prostat kanseri hücre dizileri arasında androjenlerin etkilerine duyarlı olanlar ve androjenlere yanıt vermeyenler vardır. Ayrıca, hücre hatlarının istenen fenotipleri sağlayıp sağlamadıklarını zaman içinde yeniden kontrol etmek gerekli bir tedbirdir. Herhangi bir hücre hattı için erken geçiş hücrelerinin (pasaj sayısı düşük olanların) dondurulması önemle tavsiye edilmektedir (Geraghty ve ark., 2014).

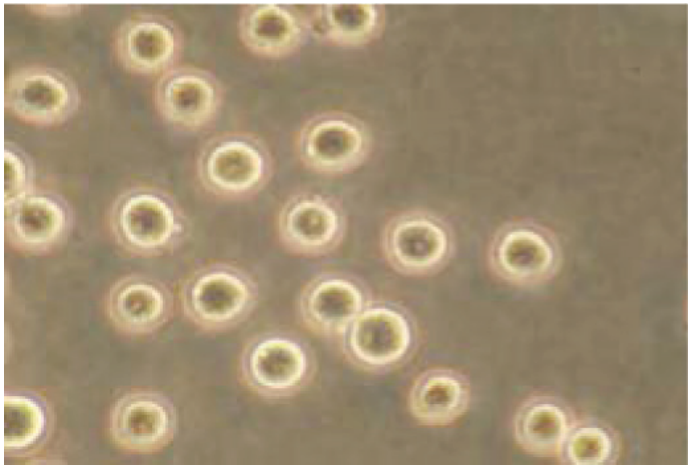
Lösemi hücre hatları

Lösemi bir kan kanseri türüdür. Ne tür kan hücresinin etkilendiğine bağlı olarak lösemi türleri farklılaşır. “Kronik”, kademeli veya yavaş bir ilerlemeyi tanımlar ve “miyeloid”, normalde olgun kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri veya trombositler haline gelen olgunlaşmamış hücreler olan miyeloid hücrelerden kaynaklandığını belirtir. Lösemi hücre dizilerinin çoğu periferik kandan kaynaklanır. Farklılaşma kümeleri veya immünoglobulin hafif zincir genleri gibi spesifik mutasyonları ve genleri kapsayan geniş bir kan kanseri hücre hattı paneli mevcuttur (Drexler ve ark., 2000; Klausner, 2001). LL-100 paneli olarak bilinen 100 lösemi hücre hattından oluşan bir panel, yakın zamanda kan kanseri çalışmaları için geliştirilmiştir ve T-hücresi, B-hücresi ve miyeloid maligniteler gibi 22 lösemi ve lenfoma

hücre hattını içerir. LL-100 gibi panellerin, bu kanserlerin tüm spektrumunu yakalaması, onkogenlerin işlevini aydınlatması ve potansiyel olarak yeni tedaviler vermesi daha olasıdır (Quentmeier ve ark., 2019).

HL-60 hücre hattı

HL-60 hücre hattı, 1977'de akut miyeloid lösemili bir hastadan elde edilmiştir. HL60 hücreleri, ağırlıklı olarak, belirli kan hücresi türlerinin nasıl oluştuğuna ilişkin laboratuvar araştırmalarında kullanılan nötrofilik bir promiyelosittir (Şekil 2). Bazı reaktifler, HL-60 hücrelerinin granülosit benzeri hücrelere, diğerleri ise monosit/makrofaj benzeri hücrelere farklılaşmasına neden olur. HL-60 hücre genomu, amplifiye olmuş bir *c-myc* proto onkogen içerir; *c-myc* mRNA seviyeleri, farklılaşmamış hücrelerde buna uygun olarak yüksektir, ancak farklılaşmanın indüklenmesini takiben hızla düşer. Bu özellikler, HL-60 hücre hattını insan myeloid hücrelerinin farklılaşmasını çalışan araştırmacılar için çekici bir model haline getirmiştir (Birnie, 1988; Ramachandran ve ark., 2014).



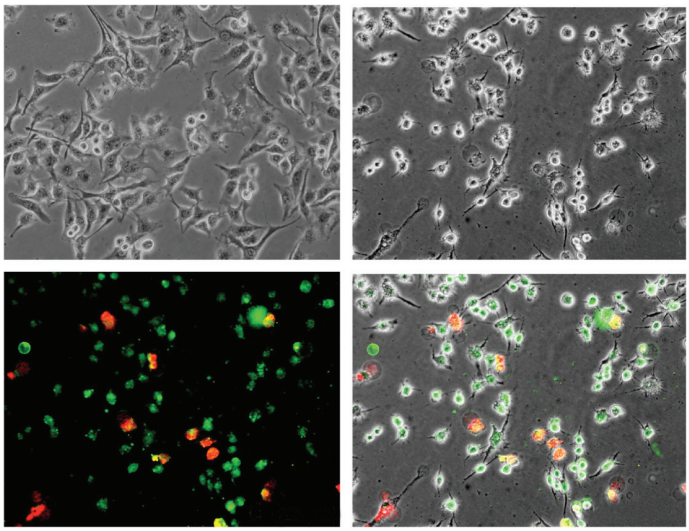
Şekil 2. HL 60 hücre hattının mikroskobik görünümü (Ramachandran ve ark., 2014)

Pankreas kanseri hücre hatları

Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Epitelyal tümörlerde yaygın olduğu gibi, karsinojenez, mutasyonların ve genetik lezyonların birikmesiyle gelişir ve onkogenlerin aktivasyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açar (Deer ve ark., 2010). Pankreas kanseri, pankreasın ekzokrin veya endokrin bölgesinden kaynaklanabilir. Örneğin PANC-1 ve AR42J gibi hücre hatları ekzokrin tümörlerden, CRI-D11 ve CRI-D2 gibi hücre hatları ise endokrin tümörlerden oluşturulmuştur.

PANC-1 hücre hattı

PANC-1, duktal kökenli bir pankreas karsinomundan izole edilerek kurulmuştur (Şekil 3) (Lieber ve ark., 1975). PANC-1, günümüzde pankreas duktal adenokarsinom karsinogenezi ve tümör tedavilerini incelemek için in vitro model olarak kullanılan epiteloid karsinomaya bağlı bir hücre dizisidir. Spesifik olarak, SSTR2 reseptörlerinin varlığı ve nöroendokrin farklılaşmasının meydana gelmesi, bu hücre hattını pankreas kanseri nöroendokrin kemoterapisi ve peptit reseptörü radyonüklid tedavisi için uygun hale getirir (Gradiz ve diğerleri, 2016).



Şekil 3. PANC-1 hücre hattının mikroskobik görünümü (Ueda ve ark., 2014)

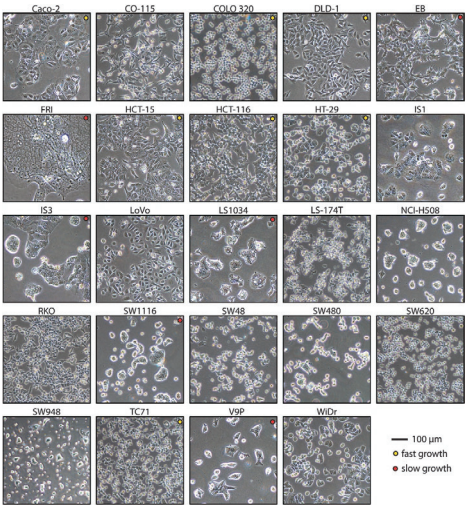
Kolon kanseri hücre hatları

Kolorektal kanser, kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. İnsan kolorektal kanser hücre hatları, bu hastalığı incelemek için yaygın olarak kullanılan önemli bir preklinik model sistemdir; tümör moleküleri ve hücre biyolojisi hakkında temel bilgiler sağlamıştır. Hücre hatları, yeni antitümör bileşiklerinin keşfinde ve hastalarda klinik etki gösteren hedeflenmiş ajanların ilaç duyarlılığı, direnci ve toksisite özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan temel bir araçtır (Mouradov ve ark., 2014).

CACO2 hücre hattı

CACO-2 ilk olarak 1977'de 72 yaşındaki bir erkekten eksplant kültür tekniği kullanılarak izole edilmiştir (Fogh ve ark., 1977). Kolonik bir tümörden izole edilmiş olmasına rağmen, farklılaşma sonucu CACO-

2 hücre hattı, ince bağırsak enterositlerinin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerini göstermektedir (Hidalgo ve ark., 1989; Hilgers ve ark., 1990). CACO-2, ilaç keşfi çalışmalarında, ilaç absorpsiyonu ve geçirgenliği için in vitro intestinal epitel hücre modeli ilkesini sağlayan anahtar bir hücre hattıdır (Hubatsch ve ark., 2007). Ek olarak, CACO-2, birçok işlevsel mikrovillusa, enzime ve taşıma proteinlerine sahip olması nedeniyle, ilaç taşıma mekanizmalarını incelemek için yaygın olarak kullanılır (Rubas ve ark., 1996). CACO-2 kültürleri, epitelyal sıkı bağlantı bariyeri oluşumunu incelemek için de uygulanabilir (Lu ve ark., 1996) (Şekil 4)



Şekil 4. CaCo2 hücre hattının mikroskobik görünümü (Ahmet ve ark., 2013)

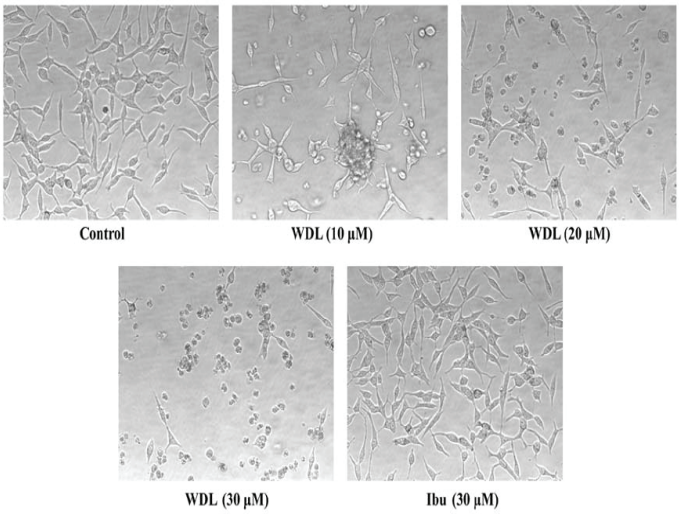
Prostat kanseri hücre hatları

Prostat kanseri, ABD'de erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür. Hem genetik hem de diğer temel biyolojik özellikleri açısından oldukça heterojendir. Az sayıda ölümsüzleştirilmiş prostat kanseri hücre dizisi mevcuttur, bunlardan ikisinde meme kanseri ile yaygın olarak ilişkilendirilen BRCA genlerinde mutasyonlar vardır. PC-93, DU-145, TSU-Pr1^{c}, PC-3 ve LNCaP en sık kullanılan prostat kanseri hücre dizileridir . Prostat kanseri hücre hatları, çeşitli tedavi seçeneklerini incelemek ve potansiyel ilaç adaylarını taramak ve ayrıca hastalık patogenezi ve ilaç direnci mekanizmalarını aydınlatmak için kullanılır (Russell ve Kingsley, 2003; Saranyutanon ve ark., 2020).

LNCaP hücre hattı

Nispeten az sayıda olan insan prostat kanseri hücre hatları arasında, LNCaP hücreleri, prostat kanseri ilerlemesinin temel aşamalarını model-

leme yetenekleri bakımından benzersizdir (Şekil 5). LNCaP hücrelerinin ve türevlerinin analizleri, özellikle androjen reseptör sinyali bağlamında prostat tümörijenezi, metastaz ve ilaç yanıtının önemli translasyonel yönlerini aydınlatmak için paha biçilmez olmuştur (Abate-Shen ve Nunes de Almeida, 2022).



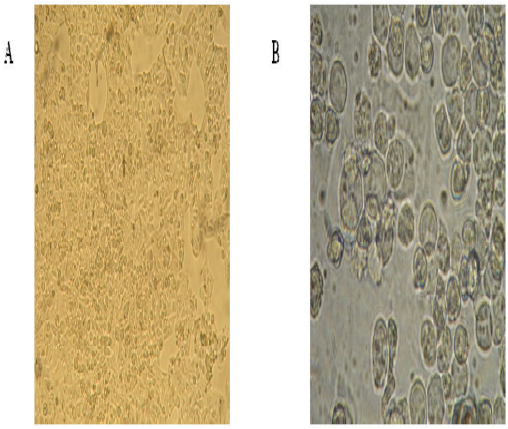
Şekil 5. LNCaP hücre hattının mikroskobik görünümü (Sarveswaran ve ark., 2012)

Karaciğer kanseri hücre hatları

Karaciğer kanseri en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Hepatoselüler karsinom en yaygın olanıdır ve karaciğer kanserlerinin %80'inden daha fazlasını oluşturur ve bunun başlıca risk faktörü hepatit B veya C'nin neden olduğu kronik sirozdur. Daha az görülen karaciğer kanserleri arasında kolanjiokarsinom ve anjiyosarkom yer alır. Pek çok karaciğer kanseri vakasının hepatit kaynaklı sirozdan kaynaklanması nedeniyle, karaciğer kanseri hücre dizileri, hepatit enfeksiyonu ve yaşam döngüsü çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. (Perz ve ark., 2006; Arzumanian ve ark., 2021).

HepG2 hücre hattı

Günümüzde yaklaşık 40 farklı hepatik tümör hücre dizisi vardır, ancak en sık kullanılanlar çeşitli tümörlerden elde edilen SK-Hep-1, HepaRG, Hep3B, Huh7 ve HepG2'dir (Şekil 6). Bu hücre hatları arasında hepatoblastomlu bir hastadan türetilen HepG2 hücre hattı, bilimsel araştırmalardaki geniş uygulama alanı nedeniyle popülerlik kazanmıştır (Arzumanian ve ark., 2021).



Şekil 6. Işık mikroskobu altında normal HepG2 hücre morfolojisi (Shruti ve ark., 2014)

KAYNAKLAR

Gey, G. O., Coffman, W. D. and Kubicek, M.T. (1952) Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Research*, **12,** 364–365.

Harrison, R. G. (1907) Observations on the living developing nerve fiber. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **4,** 140–143.

Hayflick, L. and Moorhead, P. S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* **25,** 585–621.

Ham, R. G. (1963) An improved nutrient solution for diploid Chinese hamster and human cell lines. *Exp. Cell. Res.* **29,** 515–526.

Eagle, H. (1955) Nutrition needs of mammalian cells in culture. *Science,* **122,** 501.

Masters, J. R. (2002) HeLa cells 50 yr on: the good, the bad and the ugly. *Nature Rev.* **2,** 315–318.

Jager, L. D., Canda, C. M., Hall, C. A., Heilingoetter, C. L., Huynh, J., Kwok, S. S., Kwon, J. H., Richie, J. R., & Jensen, M. B. (2016). Effect of enzymatic and mechanical methods of dissociation on neural progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells. Advances in medical sciences, 61(1), 78–84.

Jamal-Hanjani, M., Quezada, S. A., Larkin, J., & Swanton, C. (2015). Translational implications of tumor heterogeneity. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 21(6), 1258–1266.

Pezzi, H. M., Niles, D. J., Schehr, J. L., Beebe, D. J., & Lang, J. M. (2018). Integration of magnetic bead-based cell selection into complex isolations. *ACS omega*, *3*(4), 3908-3917.

Christova, N., Tuleva, B., Kril, A., Georgieva, M., Konstantinov, S., Terziyski, I., Nikolova, B., & Stoineva, I. (2013). Chemical structure and in vitro antitumor activity of rhamnolipids from Pseudomonas aeruginosa BN10. Applied biochemistry and biotechnology, 170(3), 676-689.

Basaiyye, S. S., Naoghare, P. K., Kanojiya, S., Bafana, A., Arrigo, P., Krishnamurthi, K., & Sivanesan, S. (2018). Molecular mechanism of apoptosis induction in Jurkat E6-1 cells by Tribulus terrestris alkaloids extract. *Journal of traditional and complementary medicine*, *8*(3), 410-419.

Hernandez, F. Y. F., Khandual, S., & López, I. G. R. (2017). Cytotoxic effect of Spirulina platensis extracts on human acute leukemia Kasumi-1 and chronic myelogenous leukemia K-562 cell lines. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *7*(1), 14-19.

Malinda, R. R., Zeeberg, K., Sharku, P. C., Ludwig, M. Q., Pedersen, L. B., Christensen, S. T., & Pedersen, S. F. (2020). TGFβ signaling increases net acid extrusion, proliferation and invasion in Panc-1 pancreatic cancer cells: SMAD4 dependence and link to Merlin/NF2 signaling. *Frontiers in*

oncology, *10*, 687.

Anastasiadou, D., Geromichalou, E., Tsavea, E., Psomas, G., Hatzidimitriou, A. G., Kalogiannis, S., Geromichalos, G., Trafalis, D., Dalezis, P., & Aslanidis, P. (2020). Silver complexes with heterocyclic thioamide and tertiary arylphosphane ligands: synthesis, crystal structures, in vitro and in silico antibacterial and cytotoxic activity, and interaction with DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *210*, 111167.

Khodavirdipour, A., Jamshidi, F., Nejad, H. R., Zandi, M., & Zarean, R. (2021). To study the anti-cancer effects of Shigella flexneri in AspC-1 pancreatic cancer cell line in approach to Bax and bcl-2 genes. *Journal of gastrointestinal cancer*, *52*(2), 593-599.

Kim, E. J., Kim, Y. J., Lee, H. I., Jeong, S. H., Nam, H. J., & Cho, J. H. (2020). NRF2 knockdown resensitizes 5-fluorouracil-resistant pancreatic cancer cells by suppressing HO-1 and ABCG2 expression. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(13), 4646.

Patlolla, J. M., Swamy, M. V., Raju, J., & Rao, C. V. (2004). Overexpression of caveolin-1 in experimental colon adenocarcinomas and human colon cancer cell lines. *Oncology reports*, *11*(5), 957-963.

Azeredo, N. F., Borges, F. V., Mathias, M. S., Resende, J. A., Franco, R. W., Kanashiro, M. M., ... & Fernandes, C. (2021). Effect of the hydroxamate group in the antitumoral activity and toxicity toward normal cells of new copper (II) complexes. *Biometals*, *34*(2), 229-244.

D'Onofrio, N., Cacciola, N. A., Martino, E., Borrelli, F., Fiorino, F., Lombardi, A., ... & Campanile, G. (2020). ROS-mediated apoptotic cell death of human colon cancer LoVo cells by milk δ-valerobetaine. *Scientific reports*, *10*(1), 1-15.

Kobayashi, H., Seike, S., Yamaguchi, M., Ueda, M., Takahashi, E., Okamoto, K., & Yamanaka, H. (2019). Aeromonas sobria serine protease decreases epithelial barrier function in T84 cells and accelerates bacterial translocation across the T84 monolayer in vitro. *Plos one*, *14*(8), e0221344.

Rahimi, S., Roushandeh, A. M., Ebrahimi, A., Samadani, A. A., Kuwahara, Y., & Roudkenar, M. H. (2019). CRISPR/Cas9-mediated knockout of Lcn2 effectively enhanced CDDP-induced apoptosis and reduced cell migration capacity of PC3 cells. *Life sciences*, *231*, 116586.

BenAissa, R., Othman, H., Villard, C., Peigneur, S., Mlayah-Bellalouna, S., Abdelkafi-Koubaa, Z., ... & Srairi-Abid, N. (2020). AaHIV a sodium channel scorpion toxin inhibits the proliferation of DU145 prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *521*(2), 340-346.

He, J. H., Han, Z. P., Zou, M. X., He, M. L., Li, Y. G., & Zheng, L. (2019). CDX2/mir-145-5p/SENP1 pathways affect LNCaP cells invasion and migration. *Frontiers in oncology*, *9*, 477.

Komendantova, A. S., Scherbakov, A. M., Komkov, A. V., Chertkova, V. V.,

Gudovanniy, A. O., Chernoburova, E. I., ... & Zavarzin, I. V. (2019). Novel steroidal 1, 3, 4-thiadiazines: Synthesis and biological evaluation in androgen receptor-positive prostate cancer 22Rv1 cells. *Bioorganic Chemistry*, *91*, 103142.

Badroon, N. A., Abdul Majid, N., & Alshawsh, M. A. (2020). Antiproliferative and apoptotic effects of cardamonin against hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Nutrients*, *12*(6), 1757.

Eloranta, K., Cairo, S., Liljeström, E., Soini, T., Kyrönlahti, A., Judde, J. G., ... & Pihlajoki, M. (2020). Chloroquine triggers cell death and inhibits PARPs in cell models of aggressive hepatoblastoma. *Frontiers in oncology*, 1138.

Yu, S. H., Lee, C. M., Ha, S. H., Lee, J., Jang, K. Y., & Park, S. H. (2021). Induction of cell cycle arrest and apoptosis by tomentosin in hepatocellular carcinoma HepG2 and Huh7 cells. *Human & Experimental Toxicology*, *40*(2), 231-244.

Chauhan, G., Pathak, D. P., Ali, F., Dubey, P., & Khasimbi, S. (2022). In-vitro Evaluation of Isatin Derivatives as Potent Anti-Breast Cancer Agents against MCF-7, MDA MB 231, MDA-MB 435 and MDA-MB 468 Breast Cancers Cell Lines: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *22*(10), 1883-1896.

Young, H. S., McGowan, L. M., Jepson, K. A., & Adams, J. C. (2020). Impairment of cell adhesion and migration by inhibition of protein disulphide isomerases in three breast cancer cell lines. *Bioscience reports*, *40*(10).

Liu, X., Shan, K., Shao, X., Shi, X., He, Y., Liu, Z., ... & Deng, L. (2021). Nanotoxic effects of silver nanoparticles on normal HEK-293 cells in comparison to cancerous HeLa cell line. *International Journal of Nanomedicine*, *16*, 753.

Pokorná, M., Hudec, M., Juříčková, I., Vácha, M., Polívková, Z., Kútna, V., ... & O'Leary, V. B. (2021). All-trans retinoic acid fosters the multifarious U87MG cell line as a model of glioblastoma. *Brain sciences*, *11*(6), 812.

Mendieta, I., Rodríguez-Nieto, M., Nuñez-Anita, R. E., Menchaca-Arredondo, J. L., García-Alcocer, G., & Berumen, L. C. (2021). Ultrastructural changes associated to the neuroendocrine transdifferentiation of the lung adenocarcinoma cell line A549. *Acta Histochemica*, *123*(8), 151797.

Laux, A., Hamman, J., Svitina, H., Wrzesinski, K., & Gouws, C. (2022). In vitro evaluation of the anti-melanoma effects (A375 cell line) of the gel and whole leaf extracts from selected aloe species. *Journal of Herbal Medicine*, *31*, 100539.

Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C. (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature reviews cancer*, *6*(12), 924-935.

Cree, I. A. (Ed.). (2011). *Cancer cell culture: methods and protocols* (p. 426). Humana Press.

Sajjad, H., Imtiaz, S., Noor, T., Siddiqui, Y. H., Sajjad, A., & Zia, M. (2021). Cancer models in preclinical research: A chronicle review of advancement in effective cancer research. *Animal Models and Experimental Medicine*, *4*(2), 87-103.

van Staveren, W. C. G., Solís, D. W., Hebrant, A., Detours, V., Dumont, J. E., & Maenhaut, C. (2009). Human cancer cell lines: Experimental models for cancer cells in situ? For cancer stem cells?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, *1795*(2), 92-103.

Domcke, S., Sinha, R., Levine, D. A., Sander, C., & Schultz, N. (2013). Evaluating cell lines as tumour models by comparison of genomic profiles. *Nature communications*, *4*(1), 1-10.

Gazdar, A. F., Girard, L., Lockwood, W. W., Lam, W. L., & Minna, J. D. (2010). Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research. *Journal of the National Cancer Institute*, *102*(17), 1310-1321.

Kao, J., Salari, K., Bocanegra, M., Choi, Y. L., Girard, L., Gandhi, J., ... & Pollack, J. R. (2009). Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery. *PloS one*, *4*(7), e6146.

Hakozaki, M., Hojo, H., Sato, M., Tajino, T., Yamada, H., Kikuchi, S., & Abe, M. (2006). Establishment and characterization of a new cell line, FPS-1, derived from human undifferentiated pleomorphic sarcoma, overexpressing epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2. *Anticancer research*, *26*(5A), 3393-3401.

Goodspeed, A., Heiser, L. M., Gray, J. W., & Costello, J. C. (2016). Tumor-Derived Cell Lines as Molecular Models of Cancer PharmacogenomicsCancer Cell Lines as Pharmacogenomic Models. *Molecular Cancer Research*, *14*(1), 3-13.

Tomlinson, G. E., Chen, T. T., Stastny, V. A., Virmani, A. K., Spillman, M. A., Tonk, V., ... & Gazdar, A. F. (1998). Characterization of a breast cancer cell line derived from a germ-line BRCA1 mutation carrier. *Cancer research*, *58*(15), 3237-3242.

Wistuba, I. I., Behrens, C., Milchgrub, S., Syed, S., Ahmadian, M., Virmani, A. K., ... & Gazdar, A. F. (1998). Comparison of features of human breast cancer cell lines and their corresponding tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *4*(12), 2931-2938.

Gazdar, A. F., Kurvari, V., Virmani, A., Gollahon, L., Sakaguchi, M., Westerfield, M., ... & Shay, J. W. (1998). Characterization of paired tumor and non-tumor cell lines established from patients with breast cancer. *International journal of cancer*, *78*(6), 766-774.

Raju, L., Augustine, D., Rao, R. S., Sowmya, S. V., Haragannavar, V. C., Nambiar, S., ... & Patil, S. (2017). Biomarkers in tumorigenesis using cancer cell

lines: a systematic review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *18*(9), 2329.

Burdall S, Hanby A, Lansdown M, Speirs V (2003). Breast cancer cell lines: friend or foe?. Breast Cancer Res, 5, 89–95.

Gillet, J. P., Varma, S., & Gottesman, M. M. (2013). The clinical relevance of cancer cell lines. Journal of the National Cancer Institute, 105(7), 452-458.

Geraghty, R. J., Capes-Davis, A., Davis, J. M., Downward, J., Freshney, R. I., Knezevic, I., ... & Vias, M. (2014). Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. British journal of cancer, 111(6), 1021-1046.

Klausner, R. (2001). Leukemia, Lymphoma, and Multiple Myeloma: Toward a New Understanding. National Cancer Institute, Washington.

Drexler, H. G., Matsuo, Y., & MacLeod, R. A. (2000). Continuous hematopoietic cell lines as model systems for leukemia–lymphoma research. Leukemia research, 24(11), 881-911.

Birnie, G. D. (1988). The HL60 cell line: a model system for studying human myeloid cell differentiation. The British journal of cancer. Supplement, 9, 41.

Ramachandran, R. P., Madhivanan, S., Sundararajan, R., Lin, C. W. Y., & Sankaranarayanan, K. (2014). An in vitro study of electroporation of leukemia and cervical cancer cells. Electroporation-Based Therapies for Cancer: From Basics to Clinical Applications. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd, 161-183.

Deer, E. L., González-Hernández, J., Coursen, J. D., Shea, J. E., Ngatia, J., Scaife, C. L., ... & Mulvihill, S. J. (2010). Phenotype and genotype of pancreatic cancer cell lines. Pancreas, 39(4), 425-435.

Lieber, M., Mazzetta, J., Nelson-Rees, W., Kaplan, M., & Todaro, G. (1975). Establishment of a continuous tumor-cell line (PANC-1) from a human carcinoma of the exocrine pancreas. International journal of cancer, 15(5), 741-747.

Gradiz, R., Silva, H. C., Carvalho, L., Botelho, M. F., & Mota-Pinto, A. (2016). MIA PaCa-2 and PANC-1–pancreas ductal adenocarcinoma cell lines with neuroendocrine differentiation and somatostatin receptors. Scientific reports, 6(1), 1-14.

Ueda, J. Y., Athikomkulchai, S., Miyatake, R., Saiki, I., Esumi, H., & Awale, S. (2014). (+)-Grandifloracin, an antiausterity agent, induces autophagic PANC-1 pancreatic cancer cell death. Drug Design, Development and Therapy, 8, 39.

Mouradov, D., Sloggett, C., Jorissen, R. N., Love, C. G., Li, S., Burgess, A. W., ... & Sieber, O. M. (2014). Colorectal Cancer Cell Lines Are Representative Models of the Main Molecular Subtypes of Primary CancerGenomic Landscape of Colorectal Cancer Cell Lines. Cancer research, 74(12), 3238-3247.

Fogh, J., Fogh, J. M., & Orfeo, T. (1977). One hundred and twenty-seven cultured

human tumor cell lines producing tumors in nude mice. *Journal of the National Cancer Institute*, *59*(1), 221-226.

Hidalgo, I. J., Raub, T. J., & Borchardt, R. T. (1989). Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*, *96*(2), 736-749.

Hilgers, A., R. Conradi, and P. Burton, Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa. Pharmaceutical Research, 1990. 7(9): p. 902-910.

Hubatsch, I., Ragnarsson, E. G., & Artursson, P. (2007). Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nature protocols*, *2*(9), 2111-2119.

Rubas, W., Cromwell, M. E. M., Shahrokh, Z., Villagran, J., Nguyen, T. N., Wellton, M., ... & Mrsny, R. J. (1996). Flux measurements across Caco-2 monolayers may predict transport in human large intestinal tissue. *Journal of pharmaceutical sciences*, *85*(2), 165-169.

Lu, S., Gough, A. W., Bobrowski, W. F., & Stewart, B. H. (1996). Transport properties are not altered across Caco-2 cells with heightened TEER despite underlying physiological and ultrastructural changes. *Journal of pharmaceutical sciences*, *85*(3), 270-273.

Ahmed, D., Eide, P. W., Eilertsen, I. A., Danielsen, S. A., Eknaes, M., Hektoen, M., ... & Lothe, R. (2013). Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis*, *2*(9), e71-e71.

Sarveswaran, S., Gautam, S. C., & Ghosh, J. (2012). Wedelolactone, a medicinal plant-derived coumestan, induces caspase-dependent apoptosis in prostate cancer cells via downregulation of PKCε without inhibiting Akt. *International journal of oncology*, *41*(6), 2191-2199.

Abate-Shen, C., & Nunes de Almeida, F. (2022). Establishment of the LNCaP Cell Line–The Dawn of an Era for Prostate Cancer Research. *Cancer Research*, *82*(9), 1689-1691.

Russell, P. J., & Kingsley, E. A. (2003). Human prostate cancer cell lines. *Prostate cancer methods and protocols*, 21-39.

Perz, J. F., Armstrong, G. L., Farrington, L. A., Hutin, Y. J., & Bell, B. P. (2006). The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*, *45*(4), 529-538.

Arzumanian, V. A., Kiseleva, O. I., & Poverennaya, E. V. (2021). The curious case of the HepG2 cell line: 40 years of expertise. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(23), 13135.

Shruti, S. (2014). Cytotoxic effects of two edible bivalves Meretrix meretrix and Meretrix casta. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *8*(34), 832-840.

BÖLÜM 10

TÜRKİYE'DE BULUNAN EKONOMİK AÇIDAN ÖNEMLİ TARIM ÜRÜNLERİNDE ZARARLI BAZ MEYVE SİNEĞİ (DİPTERA: TEPHRİTİDAE) TÜRLERİ

Mehmet YARAN[1],

Vedat GÖRMEZ[2],

Mürşit Ömür KOYUNCU[3]

1 Doç. Dr. Mehmet YARAN, Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye, yaran@gantep.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8136-8226

2 Öğr. Gör. Vedat GÖRMEZ, Gaziantep Üniversitesi, İslahiye Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Gaziantep, Türkiye, vgormez@gantep.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8136-8226

3 Öğr. Gör. Dr. Mürşit Ömür KOYUNCU, Gaziantep Üniversitesi, Araban Meslek Yüksekokulu, Veteriner Sağlık ve Laborant Bölümü, Gaziantep, Türkiye, mursitkoyuncu@gantep.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-0789-6925

1. **Giriş**

Meyve sinekleri (Diptera: Tephritidae) familyası tüm dünyada çok geniş yayılış alanı gösteren ve kültür meyveleri açısından ekonomik olarak önem arz eden bir familyadır. Pape ve ark. (2011)'a göre 492 cins ve tür 4716 bulunmaktadır. Ancak tüm dünyada birçok araştırmacı tarafından tanımlanan yeni türler sayesinde türlerin sayısının arttığı düşünülmektedir. Türkiye'de ise son 20 yılda yapılan önemli faunistik araştırmalar sayesinde birçok yeni ve yeni kayıt literatürlere girmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 15 yeni tür (*Tephritis merzi* Kütük ve Freidberg 2002; *Urophora doganlari* Kütük 2006; *Myoleja korneyevi* Han ve Kütük 2006; *Tephritis erdemlii* Kütük 2008; *Terellia yukseli* Kütük 2009a; *Urophora hani* Kütük 2009b; *Terellia askaleensis* Kütük ve ark., 2011; *Tephritis ozaslani* Kütük ve ark ., 2012; *Terellia freidbergi* Korneyev ve ark., 2013; *Urophora turkeyensis* Yaran ve Kütük, 2014; *Heringina arezoana* Namin ve Korneyev, 2015, *Carpomya liat* Freidberg, 2016; *Terellia akguli* Yaran ve ark., 2018; *Tephritis turkeri* Kütük ve Yaran, 2020; *Tephritis kutuki* Yaran ve Görmez, 2020) ve 14 yeni kayıt (*Acidia cognata* (Wiedemann, 1817), *Anomoia purmunda* (Harris, 1780), *Campiglossa sororcula* (Wiedemann 1830), *Carpomya wiedemanni* (Meigen, 1826), *Chetostoma curvinerve* Rondani, 1856, *Dacus ciliatus* Loew, 1862, *Hemilea dimidiata* (Costa, 1844), *Ictericoides zelleri* (Loew, 1844), *Philophylla caesio* (Harris, 1780), *Tephritis zeryni* Hendel, 1927, *Terellia armeniaca* Korneyev, 1985, *Terellia ivannikovi* Korneyev et al., 2013, *Terellia nigronota* Korneyev, 1985, *Terellia plagiata* (Dahlbom, 1850), *Urophora tenuis* Becker, 1908, *Urophora trinervii* Korneyev and White, 1996) bildirilmiştir (Kütük ve Freidberg 2002; Kütük 2006; Han ve Kütük 2006; Kütük 2008; Kütük 2009 a, b; Görmez, 2011; Kütük ve ark., 2011; *Tephritis ozaslani* Kütük ve ark ., 2012; Bayrak, 2011; Korneyev ve ark., 2013; Kütük ve ark., 2013; Yaran ve Kütük, 2014, 2015, 2016; Korneyev ve Kolcsar, 2015; Namin ve Korneyev, 2015; Freidberg, 2016; Yaran ve ark., 2018a, 2018b; Çalışkan Keçe et al., 2019; Görmez ve Kütük, 2020; Yaran ve Görmez, 2020; Kütük ve Yaran, 2020). Türkiye'den bugüne kadar 175 türün varlığı bildirilmiştir (Görmez ve Kütük 2022).

Birçok meyve sineği türü larvası yabanıl bitkiler (özellikle Asteraceae familyası) üzerinde gelişimini tamamlamaktadır. Ancak familyaya ait türlerin yaklaşık %5'lik kısmı ekonomik olarak değerli kültür bitkileri üzerinde zarar meydana getirmektedir. Ülkemizde *Bactrocera oleae* (Zeytin sineği) *Ceratitis capitata* (Akdeniz meyve sineği), *Rhagoletis cerasi* (Kiraz sineği), *Myopardalis pardalina* (Kavun sineği) gibi ekonomik öneme sahip türler birçok çalışma ile tespit edilmiştir. Değişen iklim koşulları nedeni ile türler dünyanın birçok farklı coğrafyaya doğru yayılışlarını genişletmiştir. Buna örnek olarak Afrika kökenli bir tür olan *Dacus*

ciliatus Loew (Küçük kabak sineği) yayılış alanını genişleterek ülkemizden varlığı ilk kez Çalışkan Keçe ve ark., (2019) tarafından bildirilmiştir.

2. Türkiye'den Bildirilen Zararlı Bazı Meyve Sineği Türleri

2.1. *Ceratitis capitata* (Wiedemann, 1824) (Akdeniz Meyve Sineği)

Biyoloji: Ceratitis capitata polifag bir zararlı türü olup 300'den fazla kültür meyvesi üzerinde zarar meydana getirmektedir. Özellikle meyve hasat dönemleri sonrasında ağaçta kalan meyvelerde veya toprak altında soğuktan korunacak şekilde pupaya girer. Zaman zamanda son larva aşamasında kışı geçirdiği gözlenir. Yetişkin *Ceratitis capitata* bireyleri Mayıs-Haziran ayları içerisinde pupadan çıkarak çiftleşir. Yumurtlama için gerekli koşullar günlük sıcaklık ortalamasının 16°C'yi geçmesi ile sağlanır ve dişi bireyler olgunlaşmamış meyveler üzerine yumurtalarını bırakırlar (Demirdere, 1961). Özellikle Akdeniz ve Ege bölgesinde ticari değeri fazla olmayan ve bazı bölgelerde peyzaj bitkisi olarak kullanılan Turunç bitkisinde çoğalan bireyler için herhangi bir mücadele yapılmamaktadır. Ayrıca ticari nedenle ağaçta bırakılan meyveler zararlının kışı geçirmesi için rezervuar görevi görür. Multivoltin bir böcek olan *Ceratitis capitata*'nın Türkiye'nin Ege bölgesinde yıllara göre değişmekle birlikte 4 ile 5, Akdeniz bölgesinde ise 7 ile 8 arasında değişen sayıda nesil verdiği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Demirdere, 1961). Larval dönem, zararlının beslendiği konukçu bitkiye göre değişmekler beraber iklimsel koşullara göre 22 ile 33 gün arasında değişmektedir. (Özkan, 1993).

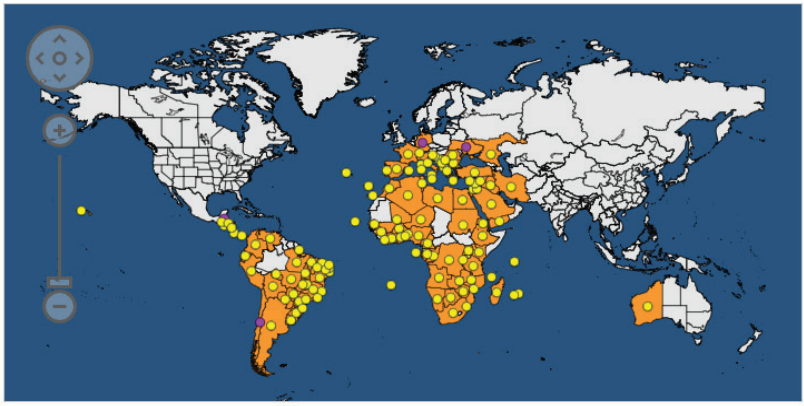
Ekonomik Önemi: Ceratitis capitata, hemen hemen tüm kıtalara yayılarak meyve sinekleri içerisindeki en önemli zararlı türü haline gelmiştir. Polifag bir tür olup çok çeşitli kültür meyvesine zarar verir. Akdeniz ülkelerinde özellikle narenciye ve şeftali (*Prunus persica*) için zararlıdır. Ayrıca meyve çürüyen mantarları da bulaştırabilir (Cayol ve ark., 1994). Meyve mahsullerinde hasar genellikle yüksektir ve gerekli önlemler alınmazsa bulaşıklık %100'e ulaşabilir (Fischer-Colbrie ve Busch-Petersen, 1989). Sineğin salgın koşullarında ekonomik etkileri arasında üretimin azalması, artan kontrol maliyetleri ve pazar kayıpları yer alır.

Konukçu Bitkiler: EPPO Global Database'de bildirilen listeye göre 348 konukçu bitki üzerinde zarara neden olmaktadır. Türkiye'de en çok narenciye meyveleri üzerinde zarara neden olmaktadır.

Türkiye Yayılışı: Özellikle Akdeniz ve Ege bölgesi başta olmak üzere ılıman bölgelerin birçoğunda bildirilmiştir. Son zamanlarda Karadeniz İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde hatta Doğu Anadolu Bölgesinde de tespit edilmiştir.

Karantina Durumu: Eppo Global Database'e göre A2 listesinde yer almaktadır.

Dünya Yayılışı: Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere Afrika kıtası ve Güney Amerika'da yayılış göstermektedir.



Şekil 1: Ceratitis capitata'nın Dünya yayılışı (Kaynak: EPPO Global Database, 2022)

2.2. *Bactrocera oleae* (Gmelin, 1790) (Zeytin Sineği)

Biyoloji: Zeytin'de zarar yapan bir türdür. Bu yüzden genel olarak zeytinin yayılış alanlarına bağlı olarak ülkemizin kıyı şeridinde yayılış gösterdiği söylenebilir. Genel olarak kışı pupa halinde geçiren *Bactrocera oleae* ergin bireyler 10 °C sıcaklıktan sonra pupadan çıkmaya başlarlar. Haziran ayı gibi aktif olan *Bactrocera oleae* Haziran ayı sonlarında çiftleşerek yumurtalarını zeytin meyvesine bırakır. Dişi bireyler bir meyveye bir yumurta bırakma eğilimindedirler ve toplamda bir dişi birey 250'ye yakın yumurta bırakabilmektedir. *Bactrocera oleae* yumurtası 18 °C çatlar ve larva meyve üzerinde zarar yapmaya başlar. Yaklaşık 16 günün sonra larva pupaya döner. Sıcaklık düşmüş ise kışı pupa halinde geçirebilir.

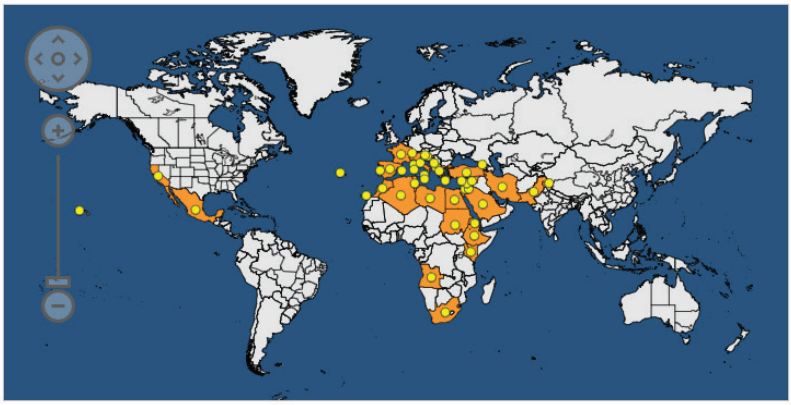
Ekonomik Önemi: Bactrocera oleae zeytin bitkisinde çok fazla tahribat yapan bir zararlıdır. Larvalar yumurtadan çıktıktan sonra zeytin meyvesi içerisinde galeri şeklinde yollar açarak ilerler. Bu zeytin meyvesine zarar verdiği gibi, zeytin içindeki bileşenlere de zarar vermektedir. Bu sebepten hem meyvede hem de zeytinyağında kalite düşmektedir. Zarar durumu normal dönemde %15-30 civarındayken salgın durumunda %60'a kadar çıkabilmektedir (Anonim, 2007).

Konukçu Bitkiler: Monofag bir türdür. Zeytin bitkisi (*Olea europaea*) meyvelerinde zarar yapar.

Türkiye Yayılışı: Akdeniz kıyı şeridi bölgesinde zeytin ağaçlarının yoğun olduğu alanlarda yayılış göstermektedir.

Karantina Durumu: Eppo Global Database'e göre A1 listesinde yer almaktadır.

Dünya Yayılışı: Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika kıtasında genel olarak sahil kesimlerde yayılış göstermektedir.



Şekil 2: Bactrocera oleae'nın Dünya yayılışı (Kaynak: EPPO Global Database, 2022)

2.3. *Rhagoletis cerasi* (Linnaeus, 1758) (Kiraz Sineği)

Biyolojisi: Diğer çoğu meyve sineği gibi *Rhagoletis cerasi* türleri de kışı toprakta pupa olarak geçirirler. Bahar başlangıcı ile Nisan Mayıs ayları gibi ortalama sıcaklığın 15 °C'yi geçtiğinde pupadan ergin çıkışı gözlenir. Ortalama 1 hafta içerisinde ergin bireyler çiftleşirler. Dişi bireyler zeytin sineği (*Bactrocera oleae*) gibi bir meyveye bir yumurta bırakır ve o yumurtaya başka bir dişi yumurta bırakmaz. Ergin bireyler 1,5 ay kadar yaşayabilirler ve dişi bireyler ölene kadar ortalama 400 kadar yumurta bırakabilir (Anonim, 2014). Yumurtadan çıkan larva meyvenin etli kısmından beslenerek zarar yapar ve tahribatı büyük olur.

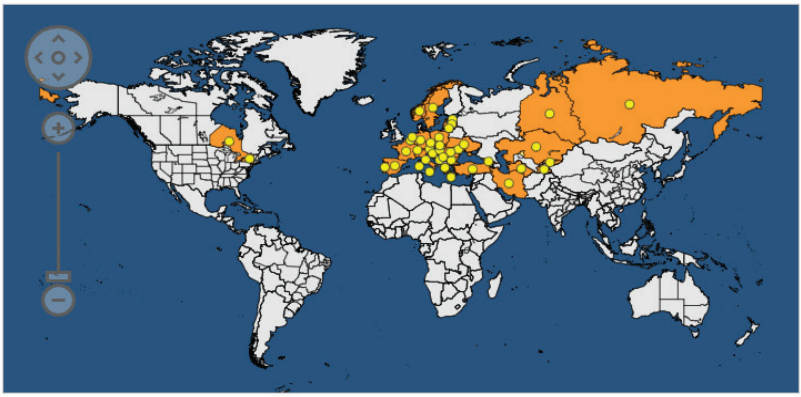
Ekonomik Önemi: Kiraz vişne gibi üzümsü meyvelere zarar yapan bir türdür. Meyvenin etli kısmında galeriler açarak zarar verir ve iç kısmı çürütür. Bu yüzden bu meyveler zamanından önce düşer ya da düşemeyen meyvelerin Pazar payı oldukça düşük olmaktadır. Salgın zamanında *Rhagoletis cerasi*'nin meyvede yaptığı zarar %80'e kadar çıkabilmektedir (Anonim, 2011).

Konukçu Bitkiler: Kiraz, vişne, Yabani kiraz ve bazı Lonicera (Hanımeli) türleri de konukçusudur (Anonim, 2014). *Prunus avium*, *Prunus cerasus*, *Prunus mahaleb*, *Prunus serotina* (Eppo Global Database).

Türkiye Yayılışı: Adana, Bursa, İstanbul, İçel, Kayseri, Niğde, Sivas, Gaziantep (Bayrak ve Hayat, 2012; Yaran ve ark., 2021).

Karantina Durumu: Eppo Global Database'e göre A2 listesinde yer almaktadır.

Dünya Yayılışı: Avrupa'nın tamamı, Asya ve Kuzey Amerika (Eppo Global Database).



Şekil 3: Rhagoletis cerasi'nin Dünya yayılışı (Kaynak: EPPO Global Database, 2022)

2.4. ***Dacus ciliatus* Loew, 1862 (Küçük Kabak Sineği)**

Biyolojisi: Dacus ciliatus kışı pupa olarak toprakta geçirir. Nisan ayı gibi pupadan çıkan erginler beslenme davranışından sonra çiftleşerek dişiler yumurta bırakırlar. Dişi *Dacus ciliatus*'lar yumurtalarını meyvenin kabuk kısmının altına bırakır. Bu yumurtalar tane tane olmamakla birlikte paket halinde bırakılır (El Nahal ve ark., 1971). Ortalama 2 gün içerisinde yumurtadan çıkan larvalar diğer zararlı meyve sinekleri gibi meyvede uzunca galeriler açarak beslenmesini gerçekleştirir. Beslenmesini tamamlayan larva meyveden çıkar ve toprakta pupa dönemine geçer. En fazla bulaşık olduğu zaman eylül ekim ayları gibidir.

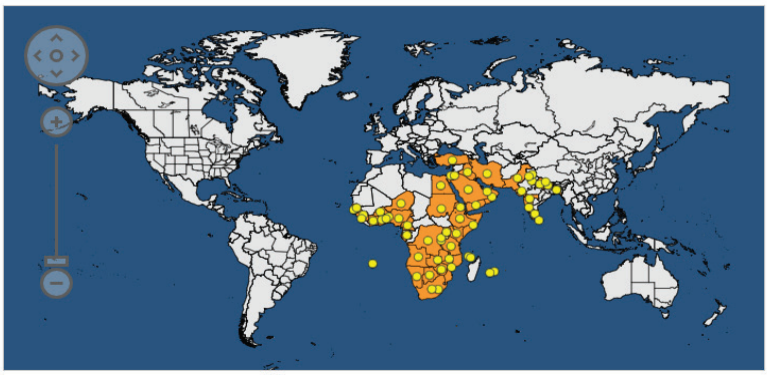
Ekonomik Önemi: Polifag bir türdür. Kabakgillerde zarar yapar. Genelde hıyar ve kavun gibi ekonomik öneme sahip bitkilerde zarar yaptığı bilinir. Dişi yumurtasını meyvenin iç kısmına bıraktığı için larva meyve içerisinde galeriler açarak ilerle ve meyve zarar verir. Galeri açılan bölgelerde mantarlaşma meydana geldiğinden meyve çürür. Bulaşık zamanlarda meyvelere %90 oranın da zarar verebilir (Ryckewaert ve ark., 2010).

Konukçu Bitkiler: Hıyar, sakız kabağı, kabak, kavun ve karpuz zarar meydana getirdiği başlıca potansiyel konukçuları olmakla beraber 60'tan fazla konukçu bildirilmiştir (Eppo Global Database).

Türkiye Yayılışı: Diyarbakır, Mardin, Siirt ve Şırnak Çalışkan (Keçe ve ark., 2019).

Karantina Durumu: Eppo Global Database'e göre A2 listesinde yer almaktadır.

Dünya Yayılışı: Afrika'nın genelinde, Arap yarım adasında ve Asya'da yaygın bir türdür.



Şekil 4: Dacus ciliatus'un Dünya yayılışı (Kaynak: EPPO Global Database, 2022)

2.5. *Carpomya pardalina* (Bigot, 1891) (Kavun Sineği)

Biyolojisi: Pupa kışı toprak içinde geçirir ve kavun, karpuz meyveleri ceviz büyüklüğünde olduğunda erginler aktif hale gelir. Ergin bireylerin çiftleşmesi ile dişiler yumurtalarını bir meyveye birden çok olacak şekilde bırakabilir. Bir ergin dişi ortalama 150 yumurta bırakabilir. Yumurtlama süresi ise 17 gün kadar olabilmektedir. Yumurtadan çıkan larvalar galeri içinde yol alır ve etli kısmı yiyerek zarar verir. Larvanın açtığı galeri çekirdeklerin yoğun olduğu bölgeye doğrudur. Beslenmesini tamamlayan larva meyve kabuğundan çıkarak toprakta pupa dönemine geçer. Ortalama 20 günde ergin çıkışları olabilir. Yılda birkaç döl verebilen bir türdür.

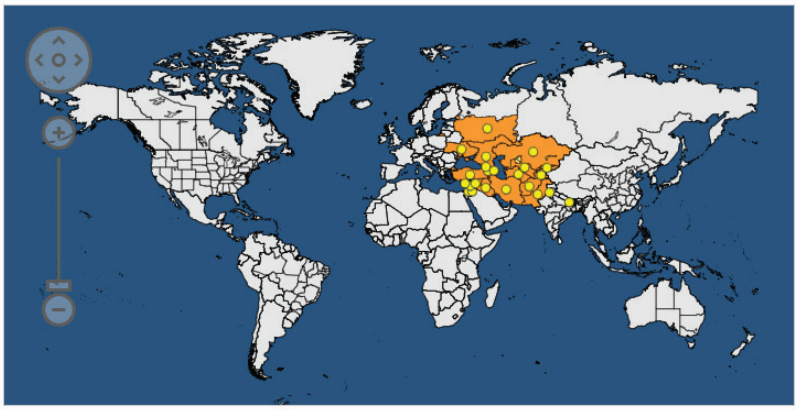
Ekonomik Önemi: Kavun bitkisinin çekirdek kısmında ve sonra düzensiz olarak açtığı galeriler ile zarar vermektedir. Açtığı boşluklarda larvanın pisliği olduğu için kötü koku, kötü arama ve sonunda kavunun bozulmasına sebep olur. Karpuz bitkisinde ise genelde kabuk kısmında ki dokulardan eslendiği için karpuz meyvesinin dış görünümünde anormallikler meydana getirmektedir.

Konukçu Bitkiler: *Citrullus lanatus, Cucumis melo, Cucumis melo var. flexuosus, Cucumis sativus, Cucumis trigonus, Ecballium elaterium* (Eppo Global Database).

Türkiye Yayılışı: Ankara, Bursa, Diyarbakır (Bayrak ve Hayat, 2012; Alaboid ve ark., 2019; Barış ve ark., 2019).

Karantina Durumu: Eppo Global Database'e göre A1 listesinde yer almaktadır.

Dünya Yayılışı: Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da yayılış gösteren bir türdür.



Şekil 5: Carpomya pardalina'nın Dünya yayılışı (Kaynak: EPPO Global Database, 2022)

KAYNAKLAR

Alaboid, A., Bayhan, E. & Gözel, U. (2019). Entomopatojen nematodların Kavun sineği (*Myiopardalis pardalina* (Bigot, 1891) (Diptera: Tephritidae) üzerindeki etkinliği. Türkiye Biyolojik Mücadele Dergisi, 10 (2) , 111-117 . DOI: 10.31019/tbmd.569052

Anonim, 2007. Zeytincilik Araştırma http://www.zae.gov.tr/bitkisagligi/z1.asp

Anonim, 2014. Kiraz Sineği yaşayışı ve mücadelesi. Isparta Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğün resmi web sitesi. Erişim [www.ispartatarim.gov.tr/bitki_koruma detay.asp?id=789]

Anonim (2011). Kiraz Entegre Mücadele Teknik Talimatı. Tarım ve Orman Bakanlığı, Ankara, Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü Yayınları, 156 s.

Barış, A. , Çobanoğlu, S. & Babaroğlu, N. E. (2019). Kavun sineğinin [*Myiopardalis pardalina* (Bigot, 1891) (Diptera: Tephritidae)] yumurta koymasına ve zarar şekline meyve büyüklüğünün etkisi. Plant Protection Bulletin, 59 (2) , 1-7 . DOI: 10.16955/bitkorb.422417

Bayrak N. 2011. Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi Tephritinae ve Terellinae (Diptera: Tephritidae) Türleri Üzerinde Faunistik ve Sistematik Çalışmalar. PhD Dissertation, Atatürk University, Institute of Sciences, Erzurum, Turkey.

Çalışkan Keçe, A. F., Özbek Çatal, B., Ulusoy M. R. 2019. A new invasive species in Turkey: *Dacus ciliatus* Loew, 1862 (Diptera: Tephritidae). Türk. entomol. derg., 2019, 43 (1).

El Nahal AKM; Azab AK; Swailem SM, (1971). Studies on the biology of the melon fruit fly, *Dacus ciliatus* Loew (Diptera:Trypanaeidae). Bulletin de la Societe Entomologique d'Egypte, 54:231-241.

EPPO (2022) EPPO Global Database (available online). https://gd.eppo.int

Freidberg, A., Kütük, M. (2002), A new species of *Tephritis* from Turkey, with a key to the species of the Tephritis pulchra group. Israel journal of zoology. 48: 295-311.

Freidberg A. 2016. New taxa of Carpomyini, with special emphasis on *Goniglossum* (Diptera: Tephritidae: Trypetinae). Zootaxa, 4144(1): 054–070.

Görmez V. 2011. Kahramanmaraş İlinde Meyve Sinekleri (Diptera: Tephritidae) Faunası ve Sistematiği Üzerine Araştırmalar. MSc Dissertation, Gaziantep University, Institute of Sciences, Gaziantep, Turkey.

Görmez V, Kütük M. 2020. Fruit fly (Diptera: Tephritidae) fauna of Çorum and Sinop provinces with two new records for Turkey. Turkish Journal of Entomology 44(1): 23-38.

Görmez V, Kütük M 2022. Fruit fly (Diptera: Tephritidae) fauna of Amasya and Samsun Provinces, with two new records for Turkey. KSU J. Agric Nat 25 (4): 723-734. https://doi.org/10.18016/ksutarimdoga.vi. 915417

Han, H. Y., Kütük, M. (2006), A new species of *Myoleja* Rondani (Diptera: Tephritidae) from Turkey with a key to the known species of the genus. Zootaxa, 1155, 25-33.

Korneyev VA, Kolcsar LP. 2015. First records of Trypetini (Diptera: Tephritidae: Trypetinae) from Europe. Ukrainska Entomofaunistyka, 6 (3): 34.

Korneyev, V. A., Evstigneev, D. A., Karimpour, Y., Kütük, M., Mohamadzade Namin, S., Ömür Koyuncu, M., Yaran, M. (2013). Revision of the *Terellia virens* group (Diptera, Tephritidae) with description of three new species. Vest. Zool. 47 (1)

Kütük, M. (2006). A New Species *Urophora* Robineau-Desvoidy, 1830 (Diptera:Tephritidae)from Turkey, with a Key to the Species of the *Urophora qadrifasciata* Group. Turkish Journal of Zoology, 30, 147-153.

Kütük, M. (2008). A new species of *Tephritis* Latreille (Diptera:Tephritidae) from Turkey. Belgium Journal of Zoolgy, 138, 132-134.

Kütük, M. (2009a). A new species of *Urophora* Robieau-Desvoidy, 1830 (Diptera:Tephritidae) from Turkey. Entomogical News, 120, 101-105.

Kütük, M. (2009b). A New Species of *Terellia* Robineau-Desvoidy (Diptera: Tephritidae) from Turkey. Turkish Journal of Zoology, 33: 297-300.

Kütük M., Bayrak N., Hayat M. (2011). A New Species of *Terellia* Robineau-Desvoidy (Diptera: Tephritidae) from Turkey. Turkish Journal of Entomology. 35 (2): 207-213.

Kütük, M., Bayrak, N., Hayat, R. (2012). A new species of *Tephritis* Latreille (Diptera: Tephritidae) from Turkey. Turk. J. Zool. 36, 475-480.

Kütük, M., Yaran M., Hayat, R., Koyuncu, M. Ö., Görmez, V., Aytekin, H. U. (2013). The determination of fruit fly (Diptera: Tephritidae) fauna in Adıyaman, Kilis, and Şanlıurfa provinces with a new record for Turkish fauna. Turk. J. Zool. 37, 38-49.ri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi 5 (2): 49-55.

Namin SM, Korneyev S.V, 2015. Revision of *Heringina* Aczél,1940 (Diptera: Tephritidae), with description of a new species from Iran and Turkey. Zootaxa 3949 (1): 111-122.

Ryckewaert, P., Deguine, J. P., Brévault, T., and Vayssières, J. F. (2010). Fruit flies (Diptera: Tephritidae) on vegetable crops in Reunion Island (Indian Ocean): state of knowledge, control+ methods and prospects for management. Fruits, 65(2), 113-130.

Yaran M, Görmez V. 2020. A new species of *Tephritis* Latreille, 1804 (Diptera: Tephritidae) from Turkey. Zootaxa 4838(2):283-288.

Yaran M, Kütük M, Görmez V, Koyuncu MÖ. 2018a. A new species and additional record of *Terellia* Robineau - Desvoidy (Diptera: Tephritidae) from Turkey with a key for the Cerajocera group. Turkish Journal of Zoology, 42: 661-665.

Yaran M, Kütük M, Görmez V, Koyuncu MÖ. 2018b. Some additional notes on fruit fly (Diptera: Tephritidae) fauna and a new genera and species record from Turkey. Biological Diversity and Conservation, 11(3): 141-144.

Yaran M, Kütük M. 2012. The fruit flies (Diptera: Tephritidae) fauna of Gaziantep province, Turkey. Munis Entomology and Zoology, 7 (2): 957-969.

Yaran M, Kütük M. 2014. A new species of *Urophora* Robineau - Desvoidy, 1830 (Diptera: Tephritidae) from Turkey with a key to the *dzieduszyckii* group. Turkish Journal of Entomology, 38: 149-155.

Yaran M, Kütük M. 2015. Two new records of fruit flies (Diptera: Tephritidae) with fauna of Aksaray and Mersin provinces. Turkish Journal of Zoology, 39: 1056-1070.

Yaran M, Kütük M. 2016. Fruit flies (Diptera: Tephritidae) fauna in Nevşehir and Niğde provinces with a new record from Turkey. Turkish Journal of Zoology, 40(5): 785-800.

Yaran M, Görmez V, Koyuncu MÖ. 2021. A New Record of Fruit Fly (Diptera: Tephritidae) From Turkey and Contributions to Fauna of Gaziantep Province. Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 9(12): 2233-2237.

BÖLÜM 11

TÜRKİYE'DE YAYILIŞ GÖSTEREN *CLADONIA CHLOROPHEA* GRUBU ÜYELERİNİN DESKRİPSİYONLARI, HABİTAT ÖZELLİKLERİ VE TAYİN ANAHTARI

Mustafa KOCAKAYA[1], Zekiye KOCAKAYA[2]

1 Doç. Dr. Yozgat Bozok üniversitesi, Boğazlıyan Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Yozgat, ORCID: 0000-0003-2306-8094
2 Dr. Öğr. Üyesi Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Kayseri, ORCID: 0000-0001-5248-0462

Cladonia cinsi, Cladoniaceae familyası (Lecanorales takımı ve Ascomycota bölümü) içinde sınıflandırılır. Cins likenik asitler, esas olarak depsidler ve depsidonlardan oluşan fenolik bileşikler de dahil olmak üzere çok sayıda ikincil metabolit içerir (Huovinen ve Ahti, 1982; Miadlikowska ve diğerleri, 2006; Lumbsch ve Huhndorf, 2010). Dünya üzerinde 500'den fazla tür ile temsil edilmektedir (Ahti 2000). *Cladonia* cinsinin sitemetiğinde önemli olan karakterler; Primer ve sekonder tallusun anatomisi ve morfolojisi, podesyumların yüzey anatomisi, dallanması ve morfolojisi, taşıdığı vejetatif propagüller, konidyum özellikleri ve içerdiği sekonder metabolitlerdir. *Cladonia chlorophea* gruba ait Türkiye'de yayılış gösteren 10 *Cladonia* türü bulunmaktadır. Aşağıda türlerin deskripsiyonları, habitatları hakkında bilgiler, çalışılan örneklerin lokaliteleri ve fotoğrafları ayrıca gruba ait tayin anahtarı verilmiştir.

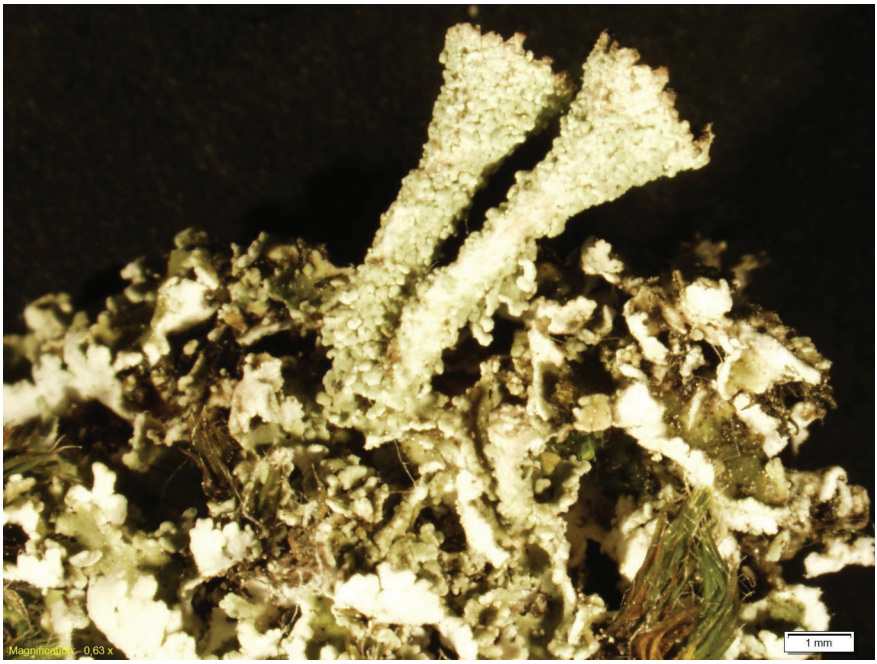
1. *Cladonia chlorophaea* (Flörke ex Sommerf.) Spreng

Primer tallus pulsu, podesyum 4 cm uzunluğa kadar ulaşabilir, yeşilimsi gri renktedir, kupa var, kupa açıklığı 1.2 cm genişliğe kadar, podesyum yüzeyi alt kısımlarda kortekse sahip, üst kısımlarda ve kupa açıklığı içinde granular sored taşır. Apotesyum oldukça yaygın, kahverengi (Şekil 1). Piknidyum yaygın, kupa kenarları üzerinde, ovoid, renksiz bölme içerir. K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi içerir.

Habitat: Bitki kalıntıları, odun kütükleri ve yosunlu kayalar üzerinde yayılış göstermektedir.

Notlar: *C. chlorophaea C. pyxidata* ile çok yakın ilişkilidir. Bazı örnekleri birbirinden ayırmak neredeyse imkânsızdır. *C. chlorophaea* genellikle kupa etrafında bulunan soredlerle karekteristiktir (Ahti vd. 2013). Türkiye'den toplanan örneklerde podesyum boyu genellikle küçüktür, 0.3-1 cm arasındadır. Ülkemizde oldukça geniş bir yayılışa sahiptir.

Çalışılan Örnekler: Kırklareli, Demirköy, DemirKöy'ün güneyi, Istranca dağları, *Quercus* ormanı, 41°50'342"K, 27°47'799"D, yükseklik 260 m, 14/09/2021, **[CLAD 70]**. Çanakkale, Bayramiç, Evciler Köyü'nün güneydoğusu, Kazdağı yolu üzeri, 39°45'325"K, 26°48'470"D, yükseklik 320 m, 17/09/2021, **[CLAD 75]**. Balıkesir, Edremit, Zeytinli Köyü üzeri, Kazdağları Milli Parkı, *Pinus nigra*, 39°42'413"K, 26°52'990"D, yükseklik 1800 m, 18/09/2021.



Şekil 1 Cladonia chlorophaea tallusu

2. *Cladonia conista* (Ach.) Robbins

Primer tallus pulsu, pul uzunluğu 1 cm'ye kadar ulaşabilir, alt kısımlar damarlı, kenarlar nadiren soredli, Podesyum 1-3 cm uzunluğunda, grimsi, genellikle tek, sap çok kısa (0.5-0.8 mm), her zaman kupa var, kupa açıklığı geniş (8 mm'ye kadar), yüzey oldukça düzgün kortekse sahip, korteks kupanın tabanına uzanır, bazen kenarlara yaklaşır fakat yukarı kısımları ve kupanın iç kısmı farinose soredlidir, nadiren pulsu (Şekil 2). Apotesyum çok nadir görülür, kahverengi. Piknidyum kupanın kenarları üzerinde, konik, renksiz silim içerir. K–, P+ kırmızı, C–, fumarprotosetrarik asit kompleksi ve bourjenik asit içerir.

Habitat: Geniş yapraklı ağaçların bulunduğu asidik olmayan topraklarda, açık alanlarda yayılış göstermektedir.

Notlar: Geçmişte *C. conista*, *C. humilis*'in borjeanik asit içeren bir kemotipi olarak kabul edilien bir türdür. Ancak yapılan moleküler çalışmalarda farklı bir tür olduğu ortaya çıkmıştır (Dolnik vd. 2010; Pino-Bodas vd. 2012). İki tür arasında sadece içerdiği asit değil hem morfolojik hem de coğrafik farklılıklar bulunmaktadır

Çalışılan Örnekler: Sakarya, Hendek Bayrak tepe civarı, Bozuk toprak zonu, Geniş yapraklı ağaçlar, 40°49'711"K, 30°45'699"D, yükseklik 550 m, 11/09/2021, **[CLAD 68]**. Karabük, Yenice Ormanları, Bolkuş

köyünün kuzeybatısı, *Pinus nigra* ormanı, 41°09'329"K, 32°30'958"D, yükseklik 310 m, 11/07/2021, **[CLAD 799]**. Muğla, Marmaris, Gülece köyünün doğusu, *Olea europaea*, *Pinus brutia* toplulukları, 37°00'734"K, 28°22'113"D, yükseklik 85 m, 03/07/2021, **[CLAD 833]**.

Şekil 2 Cladonia conista tallusu

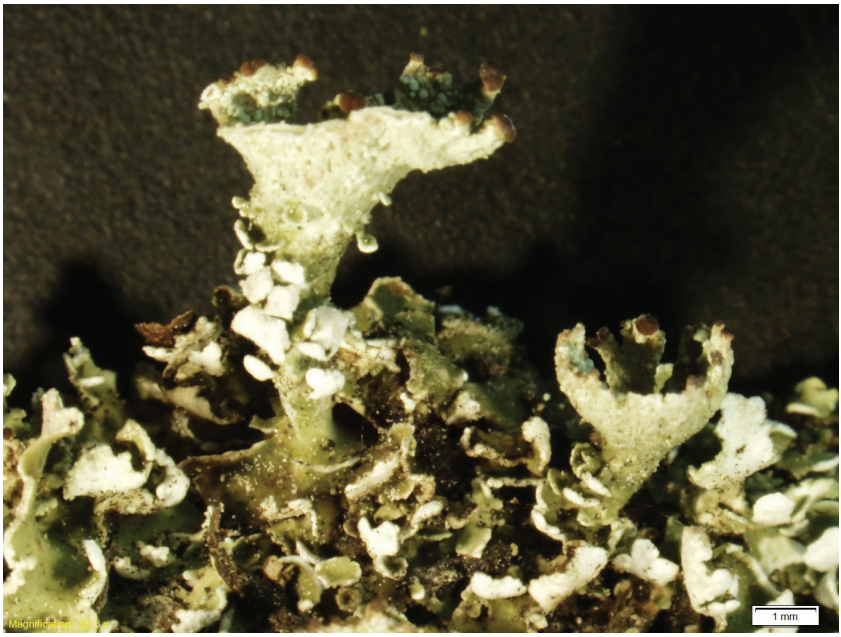
3. *Cladonia dimorpha* S. Hammer

Primer tallus pulsu, pullar 2-4 × 1-3 mm uzunluğunda, podesyum 0.5-3.5 cm uzunluğunda, kirli gri renkte, yüzey soredsiz, apotesyum nadir koyu kahverengi renkte, kupa geniş 4-10 mm çapında (Şekil 3), K-, C-, KC-, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit içerir.

Habitat: Toprak üzerinde gelişim göstermektedir.

Notlar: *C. dimorpha C. pyxidata* ile benzerdir fakat podesyum kenarları uzamış bir yapı halini almıştır (Nash vd. 2001). Daha önce ülkemizde sadece Trabzon İli'nden rapor edilmiştir (Kınalıoğlu, 2008).

Çalışılan Örnek: Çanakkale, Bayramiç, Kazdağı İDA Ayazhan tesislerinin kuzeyi, 39°45'144"K, 26°48'849"D, yükseklik 350 m, 17/09/2021, **[CLAD 64b]**. Karabük, Yenice Ormanları, Bolkuş köyünün kuzeybatısı, *Pinus nigra* ormanı, 41°09'329"K, 32°30'958"D, yükseklik 310 m, 11/07/2021, **[CLAD 797]**. Aydın, Davutlu-Dilek Yarımadası Milli Parkı, silisli kayalar, 37°41'360"K, 27°07'711"D, yükseklik 16 m, 02/07/2021, **[CLAD 857]**.



Şekil 3 Cladonia dimorpha tallusu

4. *Cladonia fimbriata* (L.) Fr.

Primer tallus pulsu, pullar 2-4 × 1 mm. Alt kısımlar hafif soredli. Podesyum 0.5-3 cm uzunluğunda, 0.5-3 mm kalınlığında, grimsi yeşil, genellikle kupa taşır; kupa açıklığı 2-9 mm genişliğinde, genellikle tek, kenarları genellikle bütün ve ince dişli, yüzey kalın farinose soredli. Kupanın içindeki soredler koyu renk hatta kahverengimsi. Apotesyum nadir, koyu kahverengi, 1-5 mm genişliğinde, saplı (Şekil 4). Piknidyum kupanın kenarlarında, ovoid, renksiz bölme içerir. K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi ve genellikle quaesitic asit içerir.

Habitat: Kozmopolit yayılışa sahip bir türdür. Ormanlık alanlarda bulunan ağaç kütükleri, ağaç tabanları, karayosunu ve toprak üzeri gibi habitatlarda yayılış göstermektedir.

Notlar: Dünya üzerinde ve ülkemizde oldukça kozmopolit bir türdür.

Çalışılan Örnekler: Bursa, Karacabey Yarış Köyü'nün güneydoğusu, *Quercus* ormanları, 40°17'925"K, 28°22'494"D, yükseklik 360 m, 19/09/2021, **[CLAD 16]**. Kırklareli, İğneada, Demirköy-İğneada yolu üzeri, 41°52'053"K, 27°50'889"D, yükseklik 328 m, 14/09/2021, **[CLAD 18, CLAD 40, CLAD 263]**. Balıkesir, Edremit, Zeytinli Köyü üzeri, Kazdağı Milli Parkı, 39°40'058"K, 26°56'214"D, yükseklik 1000 m, 18/09/2021, **[CLAD 34]**.

Şekil 4 Cladonia fimbriata tallusu

5. ***Cladonia hammeri*** Ahti

Pirimer tallus pulsu, pullar 2-4 mm çapındadır. Podesyum 4-10 mm uzunluğunda, beyazımsı gri renktedir. Podesyum yüzeyi soredsiz, yoğun bir şekilde granüllüdür (Şekil 5). Piknidyum yaygın, kupanın kenarlarındadır. K–, C–, KC–, P+ kırmızı renk verir, fumarprotosetrarik asit içerir.

Habitat: Orman altı açıklık bölgelerde yayılış göstermektedir.

Notlar: *C. humilis* türüne çok benzer, fakat soredsiz ve belirgin bir şekilde korteksi olmaması ile bu türden ayrılır.

Çalışılan Örnekler: Kastamonu, Şenpazar, Şenpazar'ın güneydoğusu, *Pinus nigra*, 41°49'493"K, 33°14'999"D, yükseklik 460 m, 09/07/2021, [CLAD 810]. Muğla, Muğla-Marmaris arası, *Pinus brutia* ormanı, açıklık alan, 37°00'325"K, 28°19'163"D, yükseklik 90 m, 03/07/2021, [CLAD 834].

Şekil 5 Cladonia hammerii tallusu

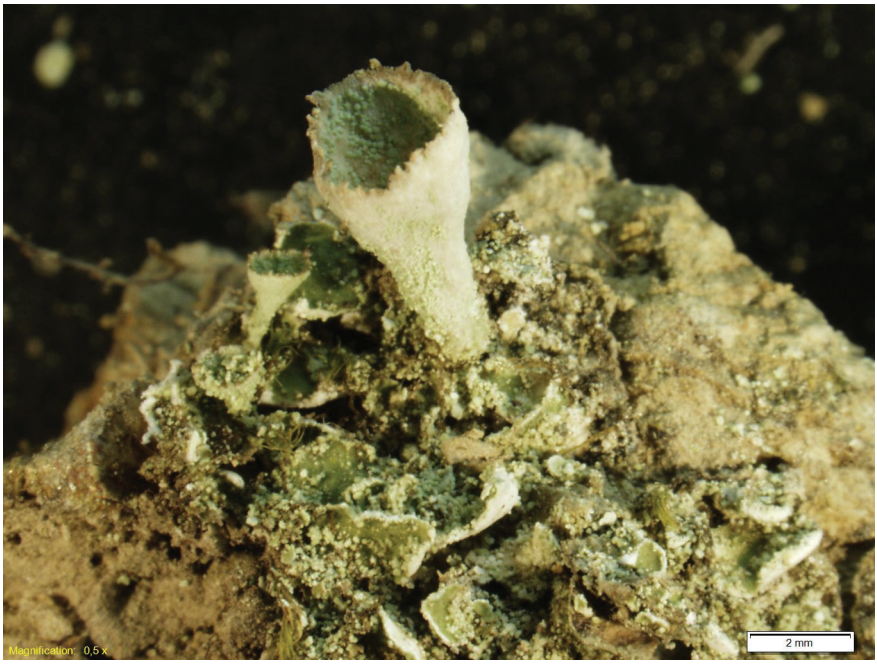
6. *Cladonia humilis* (With.) J.R. Laundon

Primer tallus pulsu, pullar geniş, yaklaşık 1 cm'ye kadar, nadiren kenarlar soredli. Podesyum yaklaşık 5-8 mm uzunluğunda, yeşilimsi gri, genellikle tek, kısa saplı, sap genellikle kupadan daha kısa, genellikle kupa var, kupa açıklığı 3-8 mm genişliğinde. Yüzey kortekse sahip, kupanın içi ve üst kısımları farinose soredli, nadiren pulsu (Şekil 6). Apotesyum çok nadir görülür, kahverengi. Piknidyum kupanın kenarları üzerinde, ovoid, renksiz bölme içerir. C–, K+ sarı, P+ kırmızı, atranorin, fumarprotosetrarik asit kompleksi ve zeorin içerir.

Habitat: Açık toprak üzerinde yayılış göstermektedir.

Notlar: *C. conista* türünün altında *C. humilis* ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Çalışılan Örnekler: Balıkesir, Edremit, Zeytinlik üzeri, Kazdağları Milli Parkı, *Pinus nigra* toplulukları, 39°41'644"K, 26°54'304"D, yükseklik 1315 m, 18/09/2021, **[CLAD 84]**. Çanakkale, Bayramiç, Kazdağı Mollahasanlar Köyü'nün güneyi, silis ana kaya, 39°47'166"K, 26°43'265"D, yükseklik 170 m, 17/09/2021, **[CLAD 270]**.



Şekil 6 Cladonia humilis tallusu

7. *Cladonia monomorpha* Aptroot, Sipman & Herk

Primer tallus pulsu, 2-5 mm uzunluğunda, 3-7 mm genişliğinde, renk yeşilimsiden kahverengiye. Podesyumda kupa açıklığı var, 5-30 mm uzunluğunda, 4-8 mm genişliğinde, yüzey korteksli. Apotesyum nadiren görülür, koyu kahverengi (Şekil 7). Piknidyum sıklıkla görülür, koyu kahverengi ya da siyahtır. Pd+ kırmızı, K–, KC–, C–. Fumarprotosetrarikasit kompleksi içerir (Şekil 69).

Habitat: Asidik, kumlu ve rutubetli topraklarda gelişir.

Notlar: *C. monomorpha, C. pyxidata* ve *C. pocillum* ile benzerdir. Bu üç tür morfolojik olarak farklılık göstermesine rağmen, üçüde soredsiz ve major liken asti olarak fumarprotosetrarik asit içermektedir (Aptroot vd. 2001). *C. monomorpha* bazı yayınlarda *C. pyxidata*'nın bir sinonimi olarak (Nimis, 2003) veya statüsü belli olmayan bir takson olarak verilmiştir (Santesson vd. 2004). Diğer bir ilişkili tür *C. magyarica* Vain. türüdür. Bu tür atranorin içermesi ve daha gri renk ve daha uzamış primer tallus ile *C. monomorpha*'dan ayrılır (Ahti, 1966). Ülkemizden sadece Ardahan ilinden bilinmektedir (Osyczka vd. 2011). Bu makalede Türkiye için yeni kayıt olarak verilmiştir. Bu türün statüsünün tam bir netlik kazanması için ileri filogenetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışılan Örnekler: Artvin, Şavşat, Karaköyün güneyi, *Pinus syl-*

vestris ormanı, 41°13’639”K, 42°27’508”D, yükseklik 2100 m, 15/08/2021, **[CLAD 1256]**.

Şekil 7 Cladonia monomorpha tallusu

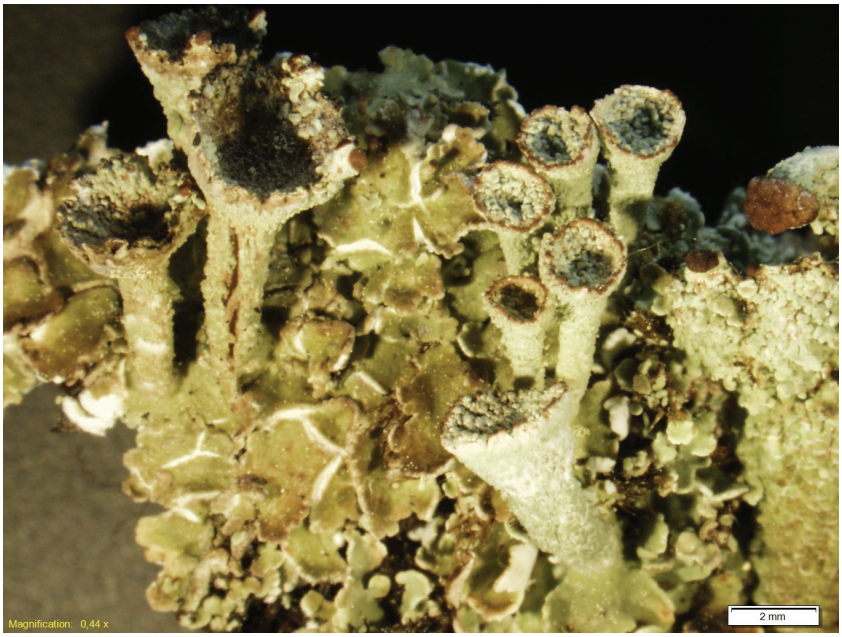
8. *Cladonia pocillum* (Ach.) O.J. Rich

Primer tallus genellikle iyi gelişmiş, üst yüzey parlak, nadiren pruinose, koyu kahverengi-yeşilimsi, alt kenarlar tebeşir beyazı. Podesyum 0.7-3 cm uzunluğunda, yeşilimsi kahverengi, kupa var; kupa açıklığı 3-4 mm genişliğinde, podesyum yüzeyi kortekse sahip, parlak. Apotesyum kahverengi, hymenial disk çapı 3 mm kadar genişliğinde (Şekil 8). Piknidyum kupa kenarları üzerinde, renksiz bölme içerir. K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi içerir.

Habitat: Genellikle kalkerli habitatlarda yayılış gösterir.

Notlar: *C. pyxidata* ile çok benzer bir türdür. Genellikle *C. pyxidata*’nın kalkerli kayalarda bulunan bir ekotipi olarak kabul edilir. *C. pyxidata*’nın aksine bazal pullar iyi gelişmiştir.

Çalışılan Örnekler: İçel, Çamlıyayla, Sığır yaylacı mevkiinin kuzeydoğusu, kalker ana kaya, *Juniperus* toplulukları, 37°11’185”K, 34°37’579”D, yükseklik 1350 m, 20/05/2021, **[CLAD 55]**. İstanbul, Beykoz Karakulak suyu fabrikası çevresi, kayın ormanı, kapalı alan, 41°09’051”K, 29°07’982”D, yükseklik 88 m, 12/09/2021, **[CLAD 72]**. Çorum, Çatak Köyü kuzeyi, *Pinus nigra*, serpantin ana kaya, *Quercus*, 40°41’486”K, 34°49’277”D, yükseklik 1325 m, 25/05/2021, **[CLAD 136]**.



Şekil 8 Cladonia pocillum tallusu

9. *Cladonia pulvinella* S. Hammer

Primer tallus pulsu, pullar 7-12 mm uzunluğunda, 3-8 mm genişliğinde, sored yok ya da granüllü, kenarların altında sorede benzer yapılar var; podesyumun alt kısmından yukarıya doğru gözüken damarlar var. Podesyum 3-15 mm uzunluğunda, beyazımsı gri (Şekil 9). Apotesyum nadir. K+ sarı, C–, KC–, P+ turuncu, kırmızıya döner. Atranorin, bourgeanic asit, fumarprotocetraric asit içerir.

Habitat: Açık topraklık alanlarda gelişim göstermektedir.

Notlar: *C. hammeri* türüne benzer, ancak *C. hammeri* borjenik asit içermez (Nash vd. 2001).

Çalışılan Örnekler: Mersin, Anamur-Silifke yolu, *Pinus brutia* ormanı, Serpantin ana kaya, Zeytinlidüz mevkiinin güneydoğusu, 36°05'413"K, 32°55'178"D, yükseklik 40 m, 19/05/2021, **[CLAD 117]**. Balıkesir, Erdek, Erdek Yarımadası'nın kuzeybatısı, İlhan Köyü'nün kuzeydoğusu, Gravit kayalar üzeri, 40°31'112"K, 27°42'940"D, yükseklik 50 m, 17/09/2021, **[CLAD 175]**. Düzce, Akçakoca Altuntaş Köyü'nün kuzeyi, 40°00'580"K, 31°15'969"D, yükseklik 168 m, 10/09/2021, **[CLAD 259]**.

Şekil 9 Cladonia pulvinella tallusu

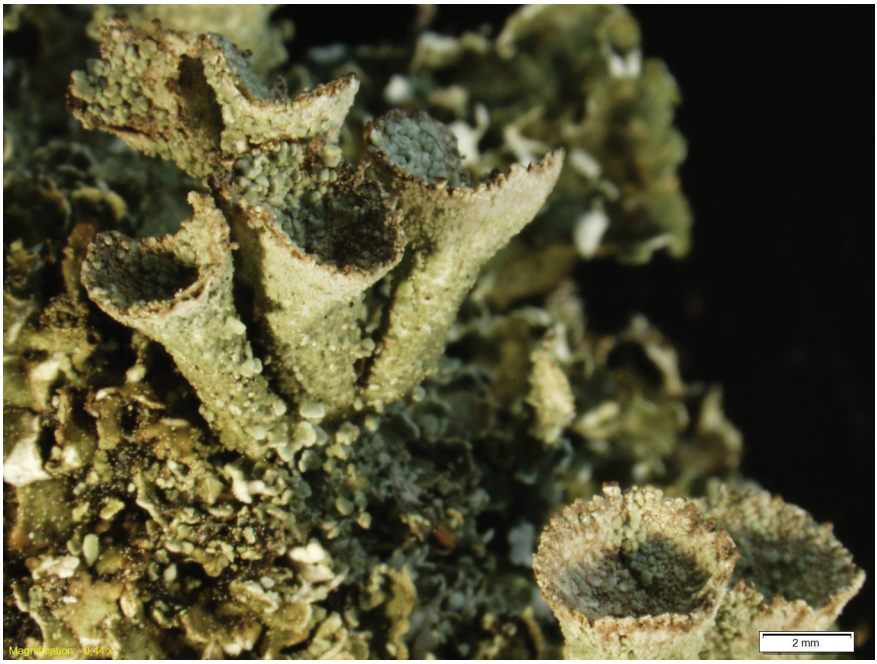
10. *Cladonia pyxidata* (L.) Hoffm.

Primer tallus pulsu, pullar oldukça geniş, yükselici, 2-7 mm uzunluğunda. Podesyum 0.5-3 cm uzunluğunda, yeşil, grimsi yeşil ya da kahverengimsi, yüzey kortekse sahip, pullar bulunabilir. Apotesyum oldukça yaygın, koyu kahverengi (Şekil 10). Piknidyum yaygın, kupanın kenarları üzerinde, koyu kahverengi, ovoid, renksiz bölme içerir. K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi içerir.

Habitat: Genellikle serpantinli kayalar ve karayosunları üzerinde yayılış gösterir.

Notlar: Yapılan son moleküler çalışmalar *Cladonia* türleri içerisinde en fazla varyasyon gösteren tür olduğunu göstermiştir. *C. chlorophaea*, *C. libifera, C. monomorpha*, *C. novochlorophaea* ve *C. pocillum* türleriyle ayrımının tam yapılması için ileri çalışmalara gerek vardır (Ahti vd. 2013). Ülkemizde çok geniş bir yayılış alanına sahiptir.

Çalışılan Örnekler: İstanbul, Şile Yazımanayır Köyü, Ağva Şile yolu üzeri orman yolu, *Quercus* toplulukları, kalker ana kaya, bozulmuş alanlar, 41°04’417”K, 29°41’003”D, yükseklik 105 m, 12/09/2021, **[CLAD 15]**. Balıkesir, Edremit, Zeytinli Köyü üzeri, Kazdağları Milli Parkı, *Pinus nigra*, 39°42’413”K, 26°52’990”D, yükseklik 1800 m, 18/09/2021, **[CLAD 32]**.



Şekil 10 Cladonia pyxidata tallusu

Cladonia chlorophea Grup Üyeleri İçin Tayin Anahtarı

1. Podesyum sored taşır.....2
1. Podesyum sored taşımaz.....5

2. Soredler podesyumun belirli yerlerinde.....3
Soredler podesyumun her yerinde, podesyum canlı yeşil renkte, asla kahverengi değil, K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi ve quaesitik asit içerir..... ***C. fimbriata***

3. Soredler farinos ve kupa içinde veya üst kısımlarda.....4
3. Soredler granular ve kupa etrafında, podesyum açık yeşilimsi kahverengi renkte, düzensiz bir şekilde granulos, K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi içerir…….....…….. ***C. chlorophea***

4. Podesyum K+ sarı, atranorin içerir, soredler podesyumun üst kısımlarında ve içinde ..... ***C. humilis***
4. Podesyum K–, borjenik asit içerir, daha ince yapıdadır, soredler *C. humilis*'e göre poesyumun daha aşağısında yer alır.....***C. conista***

5. Pirimer tallus çok iyi gelişmiş, balık pulu gibi üst üste binmiştir, renk kahverengimsi, kalkerli habitatları tercih eder, K–, P+ kırmızı, fumarpro-

tosetrarik asit kompleksi içerir..... ***C. pocillum***
5. Yukarıdaki gibi bir durum söz konusu değildir.....6

6. Podesyum küçük genellikle 1cm'ye kadar.....7
6. Podesyum genellikle 1cm'den uzun.....8

7. Podesyum yoğun bir şekilde granüllüdür, belirgin bir şekilde korteksi yoktur, K–, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit içerir..... ***C. hammeri***
7. Podesyum biraz daha uzun, granüllü, K+ sarı, P+ turuncu, kırmızıya döner. Atranorin, borjenik asit, fumarprotosetrarik asit içerir..... ***C. pulvinella***

8. Podesyum kenarları parmak şeklinde uzamış çıkıntılara sahiptir, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit içerir..... ***C. dimorpha***
8. Yukarıdaki gibi bir durum söz konusu değildir.....9

9. Kupa açıklığı içerisinde granül yok veya küçüktür.....10
9. Podesyum granüllü, yüzeyinde pullar bulunabilir, kupa açıklığı içerisinde kaba sekonder granüller taşır, P+ kırmızı, fumarprotosetrarik asit kompleksi içerir.....***C. pyxidata***

10. Atranorin içerir..... ***C. magyarica***
10. Atranorin içermez, fumarprotosetrarik asit içerir.... ***C. monomorpha***

KAYNAKLAR

Ahti, T. (1966, January). Correlation of the chemical and morphological characters in Cladonia chlorophaea and allied lichens. In *Annales Botanici Fennici* (pp. 380-390). Societas Zoologica Botanica Fennica Vanamo.

Ahti, T., Stenroos, S., Moberg, R., (2013). *Nordic Lichen Flora Volume 5 Cladoniaceae*. Museum of Evolution, Uppsala University. pp. 117.

Aptroot, A., Sipman, H. J. M., & Van Herk, C. M. (2001). Cladonia monomorpha, a neglected cup lichen from Europe. *The Lichenologist*, *33*(4), 271-283.

Dolnik, C., Andreas, B. E. C. K., & Zarabska, D. (2010). Distinction of Cladonia rei and C. subulata based on molecular, chemical and morphological characteristics. *The Lichenologist*, *42*(4), 373-386.

Huovinen, K., & Ahti, T. (1982, January). Biosequential patterns for the formation of depsides, depsidones and dibenzofurans in the genus Cladonia (lichen-forming ascomycetes). In *Annales Botanici Fennici* (pp. 225-234). Finnish Botanical Publishing Board.

Kınalıoğlu, K. (2008). Four new records for the lichen flora of Turkey. *Mycotaxon,* 103: 123–126.

Lumbsch, H. T., & Huhndorf, S. M. (2010). Part One. Outline of Ascomycota-2009. Part Two. Notes on Ascomycete Systematics. Nos 4751-5113. *Fieldiana: life and earth sciences*, *1.*

Miadlikowska, J., Kauff, F., Hofstetter, V., Fraker, E., Grube, M., Hafellner, J., ... & Lutzoni, F. (2006). New insights into classification and evolution of the Lecanoromycetes (Pezizomycotina, Ascomycota) from phylogenetic analyses of three ribosomal RNA-and two protein-coding genes. *Mycologia*, *98*(6), 1088-1103.

Nash, T.H., Ryan, B.D., Gries, C., Bungartz, F. (2001). Lichen Flora of the Greater Sonoran Desert Region. Vol 1. Tempe, AZ.

Nimis, P. L. (2003). *A Second Checklist of the Lichens of Italy: With a Thesaurus of Synonyms*. Museo regionale di scienze naturali.

Osyczka, P., Yazici, K., & Aslan, A. (2011). Note on Cladonia species (lichenized Ascomycota) from Ardahan province (Turkey). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, *80*(1).

Raquel, P. B., Burgaz, A. R., Martin, M. P., & Lumbsch, H. T. (2012). Species delimitations in the *Cladonia cariosa* group (Cladoniaceae, Ascomycota). *The Lichenologist*, *44*(1), 121-135.

Santesson, R., Moberg, R., Nordin, A., Tønsberg, T., & Vitikainen, O. (2004). *Lichen-Forming and Lichenicolous Fungi of Fennoscand*. Museum of Evolution, Uppsala University.

BÖLÜM 12

SİVAS İLİNDE DOĞAL YETİŞEN VE BESİN OLARAK KULLANILAN APIACEAE TÜRLERİ

Hüseyin Aşkın AKPULAT[1]

1 Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Orcid ID: https://orcid.org/ 0000-0001-8394-2746

Yabani bitkiler, tarımın ortaya çıkışından sonra bile, özellikle yoksul kırsal topluluklarda insan beslenmesinin önemli bir bölümünü oluşturdu (Łuczaj, 2007). Aynı zamanda, yenilebilir yabani bitki kaynaklarının kullanımına olan merakın artması, tarımın sanayileşmesi ve küreselleşmesine alternatif bulma ve tarımsal kriz zamanlarında gıda güvenliğini sağlama çabalarından kaynaklanmaktadır (Łuczaj, 2012). Çok da uzak olmayan bir geçmişte pek çok yabani bitki, tarım sistemlerinden elimine edilmek yerine, değerli ek besin kaynakları oluşturuyordu (Turner ve ark. 2011). Beslenme ve sağlık arasındaki güçlü bağlantı giderek daha fazla kabul görmektedir.

Konu popüler dergilerde olduğu kadar prestijli bilimsel dergilerde de sıkça yer almaktadır (Etkin, 1996). Tüm bu bilgiler, yabani bitkilerle beslenme alışkanlıklarının kırsal alandan kentsel alana doğru önem kazanarak ilerlediğini göstermektedir.

Apiaceae familyasına ait taksonlar, uçucu yağ taşımaları nedeniyle Türkiye'de baharat ve gıda olarak kullanılan birçok popüler bitkinin bulunduğu en önemli familyalardan biridir. Apiaceae familyası, Türkiye florasının sekizinci büyük familyasıdır (Davis, 1972).

Bu çalışmanın amacı, Apiaceae familyasının Türkiye'deki yabani yenilebilir bitkilerinin gözden geçirilmesidir.

Apiaceae (Umbellifera) familyası, dünya çapında birçok amaç için yetiştirilen 3.000'den fazla türle geniş bir ailedir. Bu familyaya ait havuç, maydanoz, yaban havucu ve kereviz gibi bazı bitkiler yaygın sebze bitkileri iken, anason, kimyon, kişniş, kimyon, rezene, selâmotu, melek otu ve dereotu gibi diğer üyeler tıbbi ve aromatik özellikleriyle ünlüdür. Bu bitkilerin kullanımı, belgelenmiş sağlık yararları nedeniyle günlük diyette çok popülerdir. Apiaceae, biyolojik aktiviteye sahip kimyasallar olan fitokimyasalların çok önemli bir kaynağıdır. Bununla birlikte fitokimyasallar, besleyici olmayan bitki kimyasallarıdır. Bu derlemenin amacı, günümüzde Sivas ilinde besin olarak kullanılan Apiaceae familyasından seçilmiş bitkileri tanıtmak ve besinsel faydalarını açıklamaktır.

Sivas'a bağlı 17 ilçe, 7 belde ve **1234** köy bulunmaktadır. Köylerin bazıları kırsal kesimde bazıları ise dağlık bölgelerdedir. Soğuk havanın ve kar yağışının yoğun olduğu bu köylerde doğal olarak yetişen bazı bitkilerde besin olarak tüketilmektedir. Sivas ili ve çevresinde yapılan entobotanik çalışmalardan bazıları şunlardır (Bağcı, 2200; Çakılcıoğlu ve ark, 2007; Özgen, 2004, 2012; Vural ve ark, 1997).

Genellikle yapılan etnobotanik çalışmalarında bir bölgenin kullandığı tüm bitkiler belirlenir. Biz ise Sivas ilinde Apiaceae familya ile yaptığımız çalışmalar kapsamında yaptığımız arazi çalışmalarında sadece Apiaceae familyasına ait türlerin nasıl besin olarak kullanıldığını araştırdık. Genel-

likle kültüre alınmış birçok Apiaceae familyasına ait türler mevcuttur fakat doğal yetişen 41 tür Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'e baktığımız zaman Bitkinin bilimsel adı, yöresel adı, kullanılan kısmı ve kullanışı verilmiştir. Bazı köylerde iki farklı kullanım şekli vardır. Genelde uzun zamandan beri kullanılan sabit bir kullanım şekli mevcuttur. Yörede en çok "Çakşır" veya "Çakır otu" diyerek farklı bitkilere aynı yöresel isim verilmiştir. Çakşır taze olarak yenilir, turşuya konularak renk ve aroma vermesi sağlanır.

Son dönemlerde doğal ürünler ile beslenme daha popüler hale gelmiştir. Aslında doğada bulunan tüm bitkiler zararsız değildir. Bilmeden rast gele bitkilerin yenmemesi gerekiyor. Ülkemizde 12.000 civarında doğal yetişen bitki türü olduğu için ve birçok tür birbirine morfolojik olarak benzediğinden dolayı çok dikkatli olunmalıdır. Bitkiler insanlar için besin kaynağı olarak geçmişten günümüze kadar gelmiştir. Gelecekte de bitkiler besin kaynağı olmaya devam edecektir. Doğal yetişen ve yenilebilen bitkilerimizi belirleyip korumamız gerekmektedir.

Tablo1: Sivas ilinde doğal yetişen ve yenebilen Apiaceae familyasına ait bitkiler

No	**Bilimsel Adı**	**Yöresel Adı**	**Kullanılan Kısımları**	**Kullanışı**
1	***Aegopodium tribracteolatum*** Schmalh.	Mendek	Yaprak	Yemek olarak kullanılır
2	***Angelica sylvestris*** L. subsp. ***sylvestris***	Kekire	Genç gövde	Gövde soyulup çiğ olarak yenir
3	***Bifora radians*** M.Bieb.	Ayran otu	Toprak üstü kısımları	Baharat olarak
4	***Bunium paucifolium*** DC	Gımı	Tuber	Soyularak taze olarak yenilir
5	***Bunium microcarpum*** (Boiss.) Freyn & Sint. ex Freyn;	Adol, Gımı	Tuber	Soyularak taze olarak yenilir
6	***Caropodium platycarpum*** (Boiss. & Hausskn.) Schischk.	Kemin	Tohum	Baharat olarak
7	***Chaerophyllum byzantinum*** Boiss.	Yoğurt otu	Genç gövde yaprakları	Taze olarak yenir yenilir

8	***Chaerophyllum macrospermum*** (Willd. ex Spreng.) Fisch. & C.A.Mey	Mendi	Yapraklar	Baharat olarak
9	***Chaerophyllum aureum*** L	Deli manca	Genç gövde yaprakları	Taze olarak yenilir
10	***Daucus carota*** L. subsp. ***carota***	Yabani havuç	Kök	Yemek olarak kullanılır
11	***Echinophora tenuifolia*** L subsp. ***sibthorpiana*** (Guss.) Tutin	Kuşkonmaz	Genç gövde	Soyularak taze olarak yenir
12	***Eryngium bithynicum*** Boiss.	Mavi Diken	Genç gövde	Soyularak taze olarak yenir
13	***Eryngium billardierei*** F.Delaroche subsp. ***billardierei***	Engürek	Genç gövde	Soyularak taze olarak yenir
14	***Eryngium campestre*** L.	Boğa Dikeni	Genç gövde	Soyularak taze olarak yenir
15	***Eryngium polycephalum*** Hausskn. ex H.Wolff	Topuz Dikeni	Genç gövde	Soyularak taze olarak yenir
No	**Bilimsel Adı**	**Yöresel Adı**	**Kullanılan Kısımları**	**Kullanışı**
16	***Falcaria vulgaris*** Bernh.	Kazayağı	Gövde, Yaprak	Yemek olarak kullanılır
17	***Ferula szowitsiana*** DC.	Çakşır otu	Genç Gövde	Soyulup taze olarak yenir
18	***Ferulago macrocarpa*** (Fenzl) Boiss	Çakşır	Gövde, Yaprak	Soyulup taze olarak yenir ve turşuya katılır
19	***Ferulago platycarpa*** Boiss. & Balansa	Melek	Yaparak, Meyva	Soyulup taze olarak yenir
20	***Grammosciadium daucoides*** DC.	Kami	Meyva	Baharat olarak

21	***Heracleum pastinacifolium*** K.Koch subsp. ***incanum*** (Boiss. & A.Huet) Davis	Hellis	Genç Gövde	Soyulup taze olarak yenir
22	***Heracleum platytaenium*** Boiss.	Halvan	Genç Gövde	Soyulup taze olarak yenir
23	***Leiotulus pastinacifolius*** (Boiss. & Balansa) Pimenov & Ostr.	Koyun ekmeği	Genç gövde ve yapraklar	Taze olarak yenilir
24	***Pastinaca sativa*** L. subsp. ***urens*** (Req. ex Godr.) Celak.	Şeker havuç	Genç Toprak üstü kısımları	Yemek olarak kullanılır
25	***Peucedanum ruthenicum*** M.Bieb.	Yabani dere otu	Genç Toprak üstü kısımları	Salataya katarak kullanılır
26	***Pimpinella corymbosa*** Boiss.	Yaban kerevizi	Gövde, Çiçek	Turşuya konur
27	***Pimpinella anisetum*** Boiss. & Balansa	Anason	Meyvaları	Çay olarak tüketilir
28	***Pimpinella cappadocica*** Boiss. & Balansa	Anason	Meyvaları	Çay olarak tüketilir
29	***Pimpinella olivieroides*** Boiss. & Hausskn.	Yeşilcire	Gövde, Yaprak	Taze olarak yenilir
No	**Bilimsel Adı**	**Yöresel Adı**	**Kullanılan Kısımları**	**Kullanışı**
30	***Prangos pabularia*** Lindl. subsp. ***pabularia***	Çakşır, Çakşur	Kök, Gövde	Taze olarak yenilir ve Turşu olarak kullanılır
31	***Prangos meliocarpoides***	Çakşır, Çakşur	Kök, Gövde	Taze olarak yenilir ve macun yapılır
32	***Prangos ferulacea*** (L.) Lindl.	Çakşır, Çakşur	Kök, Gövde	Taze olarak yenilir ve Turşu olarak kullanılır

33	***Prangos uechtritzii*** Boiss. & Hausskn.	Çakşır, Çakşur	Dal ve çiçek	Çay olarak tüketilir
34	***Scandix stellata*** Banks & Sol.	Kişkiş otu	Genç toprak üstü kısımları	Taze olarak yenilir
35	***Scandix aucheri*** Boiss.	Kişkiş otu	Genç toprak üstü kısımları	Taze olarak yenilir
36	***Scandix iberica*** M.Bieb.	Kişkiş otu	Genç toprak üstü kısımları	Taze olarak yenir ve yemeği yapılır.
37	***Scandix pecten-veneris*** L.	Kişkiş otu	Genç toprak üstü kısımları	Yemek olarak tüketilir
38	***Scandix macrorhyncha*** C.A.Mey.	Kişkiş otu	Genç toprak üstü kısımları	Taze olarak yenilir
39	***Oenanthe silaifolia*** M.Bieb.	Deli maydanoz	Yapraklar	Taze olarak yenilir
40	***Torilis leptophylla*** (L.) Rchb.fil.	İnce dercikotu	Kök	Yemek olarak kullanılır
41	***Zosima absinthifolia*** (Vent.) Link	Pölük	Genç yapraklar Genç gövdeler	Yemek olarak tüketilir Gövde soyulup çiğ olarak yenilir

Sonuç olarak Sivas ilinde doğal olarak yetişen 41 Apiaceae familyasına ait tür belirlenmiştir.

Dünyada ve ülkemizde Apiaceae familyasının maydanoz, tere, anason, kimyon, kişniş, kimyon, rezene kullanımı çok iyi bilinmektedir. Sivas ilinde doğal yetişen ve besin olarak kullanılan 41 Apiaceae türlerinin, kullanım şekli ve kullanılan kısımlarının takson sayısı Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Bitkilerin Kullanım Şekillerine göre takson sayısı

No	Kullanılan Kısmı	Takson sayısı
1	Taze olarak tüketilmesi	24
2	Yemek olarak tüketilmesi	7
3	Baharat olarak tüketilmesi	4
4	Turşuya renk ve aroma katması için kullanımı	4
5	Salataya katılarak tüketilmesi	1
6	Çay olarak tüketilmesi	3
7	Macun yapılarak tüketilmesi	1

Tablo 3. Bitkilerin kullanılan kısımlarına göre takson sayısı

No	Kullanılan Kısmı	Takson sayısı
1	Kök	5
2	Gövde	21
3	Yaprak	10
4	Toprak üstü	8
5	Tuber	2
6	Dal ve çiçek	1

Şekil 1'de *Eryngium billardieri* F.Delaroche subsp. ***billardierei*** ve Şekil 2'de *Prangos pabularia* Lindl. subsp. ***pabularia*** görseli verilmiştir.

Şekil 1: ***Eryngium billardierei F.Delaroche*** subsp. ***billardierei***

Şekil 2: ***Prangos pabularia*** *Lindl. subsp.* ***pabularia***

KAYNAKLAR

Bağcı, Y. (2000). Aladağlar (Yahyalı, Kayseri) ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri, *Ot Sistematik Botanik Dergisi,* 7, 89.

Baytop, T. (1984). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fak.Yay., İstanbul.

Çakılcıoğlu U, Türkoğlu İ, Kürşat M (2007). Harput (Elazığ) ve çevresinin etnobotanik özellikleri, Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları, Elazığ.

Davis PH (1972) Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 4, Edinburgh University Press, London.

Doğan, A., Bulut, G., Tuzlacı, E., Şenkardeş, İ. (2014). A review of edible plants on the Turkish Apiaceae species, *İstanbul Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Istanbul* 44(2), 251-262.

Etkin NL (1996) Medicinal cuisines: diet and ethnopharmacology. International Journal of Pharmacognosy, doi: 10.1076/phbi.34.5.313.13246.

Łuczaj ŁJ, Szymański WM (2007) Wild vascular plants gathered for consumption in the Polish countryside: a review. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, DOI:10.1186/1746-4269-3-17.

Łuczaj ŁJ (2012) Ethnobotanical review of wild edible plants of Slovakia. Acta Societatis Botanicorum Poloniae, DOI: http://dx.doi.org/10.5586/asbp.2012.030

Özgen, U., Kaya, Y. & Houghton, P. (2012). Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). Turkish Journal of Biology, 36(1), 93-106.

Özgen, U., Kaya, Y. & Coşkun, M. (2004). Ethnobotanical studies in the villages of the district of Ilıca (Province Erzurum), Turkey. Economic Botany 58(4), 691–696.

Saraç, D. U., Özkan, Z. C. & Akbulut, S. (2013). Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. Biological Diversity and Conservation, 6(3), 57-66.

Turner NJ, Łuczaj ŁJ, Migliorini P, Pieroni A, Dreon AL, Sacchetti LE, Paoletti MG (2011) Edible and tended wild plants, traditional ecological knowledge and agroecology. Critical Reviews in Plant Sciences, DOI:10.1080/07352689.2011.554492

Vural F, Karavelioğulları A, Polat H (1997) Çiçekdağı (Kırşehir) ve çevresinin etnobotanik özellikleri, Ot Sistematik Botanik Dergisi, 4(1), 117-124

BÖLÜM 13

(RE)BCO MALZEMELERİNİ FARKLI ERİTME YÖNTEMLERİNİN SÜPERİLETKENLİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ1

Sait Barış GÜNER[2], Burcu SAVAŞKAN[3]

1 Doktora Tez Örneklerinden Üretilmiş Çalışma Doktora Tezin Adı: Levitasyon Uygulamaları İçin Ybco Tek Kristal Süperiletkenlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu Doktora Tezin Yazarı: Sait Barış Güner Doktora Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Murat Tomakin

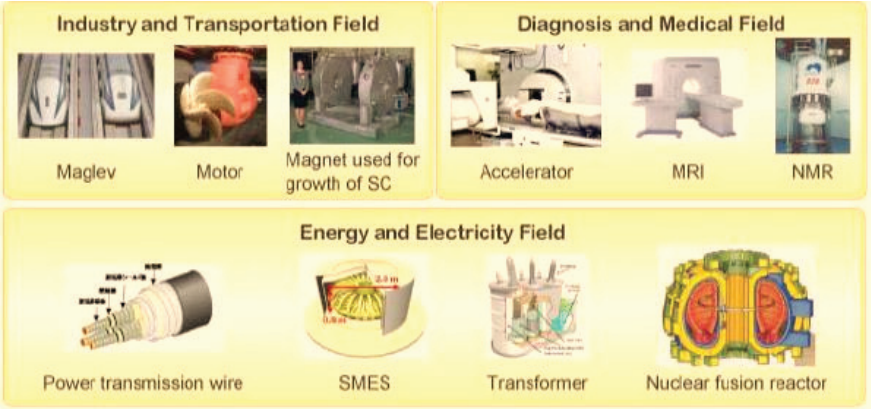
2 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü, Merkez, Rize *email:sbaris.guner@erdogan.edu.tr

3 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Of Teknoloji Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği, Trabzon

1. Giriş

Süperiletken malzemeler keşfedildikleri günden bu yana uçan tekerler, motorlar, süperiletken manyetik yataklar, jeneratörler, sabit mıknatıslar, NMR, MRI ve manyetik levitasyon taşıma sistemleri gibi teknolojik uygulamalar üzerinde çalışılmaktadır [1-4]. Sabit mıknatıs (PM) tarafından üretilen manyetik alan altındaki süperiletkenlerin davranışı, teknolojik uygulamaların çoğunda kullanılmıştır. Süperiletken numune (SC) ve PM arasında oluşan itici kuvvet, süperiletkenlerin diamanyetik özelliği ile oluşmaktadır. Çekici kuvveti ise alanlı soğutma altında SC ve PM arasında oluşan süperiletkenlerin karışık akı çivileme merkezleri ile oluşmaktadır. Süperiletken numune (SC) ve PM arasında oluşan manyetik kaldırma kuvveti; uygulanan dış manyetik alan, PM ve SC arasındaki mesafe, sıcaklık, aralarındaki soğuma mesafesi, numunenin kalınlığı, numunenin yarıçapı, numunenin yapısı, kalıcı mıknatısın veya numunenin hızı, kritik akım yoğunluğu (Jc) ve tane boyutuyla ilişkili koruyucu akım döngüleri gibi birçok özelliğe bağlıdır. Öte yandan, (RE)BCO külçe süperiletkenler malzemeler sahip oldukları kristal yapıları, akı çivileme merkezleri ve yüksek kritik akım yoğunluğu sıvı azot sıcaklığında kullanılan manyetik kaldırma kuvveti ve tuzaklanan alan uygulama sistemlerinde tercih edilmektedirler [5-19].

Şimdiye kadar birçok araştırma grubu, bazı kaldırma kuvveti ölçümlerinde süperiletkenler hakkında birçok çalışma gerçekleştirmiştir [20-30]. Bloğu kaldırmak (havaya kaldırmak) için mevcut manyetik alan kapasitesi ve bir nesnenin temassız hareketle bir şekilde dönmesine izin verebilir. Süperiletken malzemeler mükemmel iletken özellikleri gösterir ve büyük bir diyamanyetik etki gösterir [31]. Süper iletken numuneler, pasif manyetik kaldırma kuvveti sağlayabilir ve kararlılık, akı sabitleme merkezleri tarafından büyük ölçüde artırılır ve böylece bir PM, bir SC'nin üzerinde kararlı bir şekilde yükselebilir, Şekil 2 (a). Süperiletken örneğinin önemli bir havaya yükselme gösterisi, Şekil 2 (b)'de gösterildiği gibi, büyük nesnelerin veya blokların temassız hareketidir; bu, Tokyo, Japonya'da yaklaşık 200 kg ağırlığındaki bir sumo güreşçisinin havaya yükselmesidir. Günümüzde, PM ve SC arasındaki olağanüstü manyetik kaldırma performansı kullanılarak 1000 kg'ın üzerindeki kütleler temassız bir etki ile hareket ettirilmektedir. Bir prototip tren olan SupraTrans projesi (Dresden, Almanya), Şekil 2(c)'de gösterildiği gibi, manyetik kaldırma performansı kullanan araçları taşıyan bir modernizasyondur.



Şekil 1. *Süperiletkenlerin teknolojik uygulamaları.*

Şekil 2. *(a) Külçe Süperiletken malzemenin [14] üzerinde sabit bir şekilde havaya kaldırılan kalıcı mıknatıs (PM), (b) Bir sumo güreşçisinin havaya kaldırılması, (c) Bir prototip tren olan SupraTrans projesi, süperiletken havaya kaldırmaya dayalı yenilikçi bir ulaşım konseptidir, Dresden Üniversitesi, Almanya [13].*

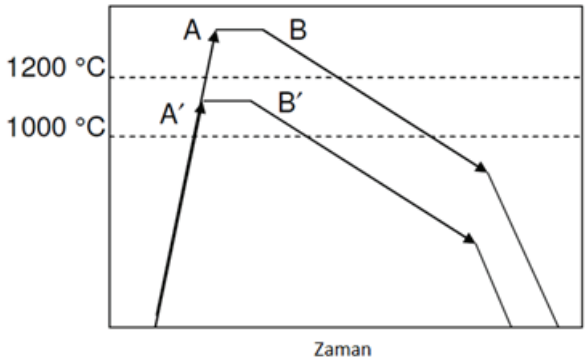
(RE)BCO'nun büyük tek kristalleri, düşük sıcaklıkta birkaç tesla manyetik alanı tutabilir ve kalıcı mıknatıslar olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, kalıcı mıknatısların kullanıldığı çeşitli güç aygıtları, süperiletken yarı-kalıcı mıknatıslar veya tuzaklanmış manyetik alan mıknatıslarıyla değiştirilebilir. Genel olarak, büyük taneli (RE)BCO süperiletkenleri, mühendislik uygulamaları için önemli potansiyele sahiptir. Yüksek performanslı manyetik yataklar ve süperiletken uçan tekerlekli enerji depolama sistemleri günümüzde inşa edilmeye çalışılmakta ve bu konuda alan testleri uygulanmaya başlamıştır. Büyük bir tanecikli külçe süperiletken, aynı zamanda sıvı azot sıcaklığında çalıştırılabilen manyetik olarak havalandırılmış bir tren de dahil olmak üzere birçok yüksek manyetik alanda kullanılabilmekte ve bu malzemeler kuvvetli yarı-kalıcı mıknatıs olarak da işlev görmektedir. Günümüzde büyük boyutlarda üretilen yüksek kritik akım yoğunluğuna sahip (RE)BCO tek kristal süperiletkenleri teknolojik endüstriyel uygulamalarda tercih edilmektedir.

(RE)BCO süperiletkenleri, istenen sitokiyometriye uygun olarak hazırlanan toz peletinin başlangıçta peritektik sıcaklığın altındaki sıcaklıkta sinterleme işlemi ile üretilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar doğrultusunda (RE)BCO süperiletkenlerinin kristal olarak büyümeleri ve farklı yöntemler yardımıyla süperiletkenlik özelliklerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Geliştirilen üretim yöntemleri ile (RE)BCO örneklerinin kritik akım yoğunluğunun kayda değer biçimde arttığı gözlendi. Bu yöntemler üretim kontrolü ve mikroyapının kontrolü olmak üzere iki kontrol elemanı esasına dayanır. Özellikle de bu üretim yöntemleriyle kritik akım yoğunluğu değeri teknolojik uygulamalar için gerekli olan 10^4 ile 10^5 A/cm^2 değerine çıktığı bilinmektedir [32].

2. (RE)BCO Malzemelerini Üretim Yöntemleri

2.1. MTG (Eritme-Yönlendirmeli-Büyüme)

Eritme-yönlendirilmeli-büyüme (MTG) yöntemini ilk olarak Jin ve arkadaşları tarafından 1988 yılında kullanmışlardır [33]. Salama ve arkadaşları ise 1989 yılında yönelmiş çoklu tanecikli örnek üreterek bu yöntemi geliştirmişlerdir [34]. Bu yöntem, Şekil 3'te gösterildiği gibi, iki peritektik reaksiyonların ikisinden biri ile (Y_2BaCuO_5 + Eriyik Faz (L) → $2YBa_2Cu_3O_{7-x}$ 1000 °C'de ya da Y_2O_3 + L → Y_2BaCuO_5) ısı gradyanı içinde yavaş soğutma, ardından peritektik sıcaklığının üzerinde karışık oksitten oluşan YBCO pellet içermektedir. Daha sonra geliştirilen MTG işlemine numune içinde gözenek oluşumunu azaltmak için peritektik sıcaklık (T_p) üzerinde sabit tutma süresi dâhil edilmiştir. Bu yöntem, tane büyümesine yardımcı olmak ve nispeten temiz tanecik sınırlarını oluşturmak için yavaş soğutmadan faydalanır. YBCO tanecik büyümesi için tercih edilen yön *a-b* düzlemidir böylece, tanecikler bu doğrultuda sıralanabilir. Endüstriyel uygulamalar için çok küçük olan 1 T manyetik alan altında tipik MTG numunelerinin taşıma J_c değerleri 2000-4000 A/cm^2'dir.



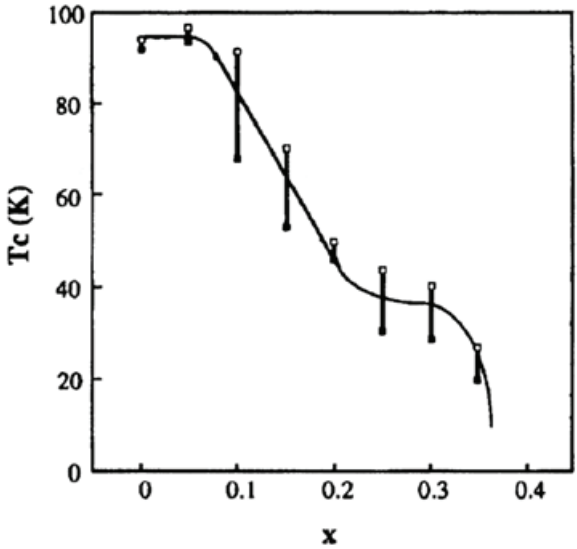
Şekil 3. *MTG yönteminin şematik gösterimi.*

2.2. MPMG (Eritme-Toz-Eritme-Büyüme)

Eritme işlemlerinin amacı numunenin mikro yapıları kontrol edilerek J_c değerinin geliştirilebileceğinin gözlenmesidir. 1989 yılında Murakami tarafından MTG süreci geliştirilerek MPMG (Eritme-Toz-Eritme-Büyütme) ya da QMP (Bastırılabilir-Eritme-Büyütme) üretim yöntemlerini geliştirmişlerdir [35]. Bu yöntem, sinterlenmiş bir örneğin ya da Y_2O_3 + L bölgesinde YBCO faz diyagramındaki kalsine edilen tozların karışımının ısıtılmasını ve sonrasında soğuk bakır plakalar kullanılarak söndürülmesini içerir. Söndürülen numuneler, homojen olarak ince bir toz haline gelene kadar öğütülür ve iyice karıştırılır. Preslenip pelet haline gelen örnek hızlıca Y-211 + L bölgesine ısıtılır ve 0.5-5 °C/saat hızla soğutulur. Bu yöntem sayesinde iri Y_2O_3 taneleri arındırılabilir ve onların bozulması (MTG işleminde olduğu gibi pelet Y_2O_3 + L bölgesine ısıtıldığı zaman) önlenebilir. Bu nedenle Y-211 parçacıkları numune içinde homojen olarak dağılabilir.

2.1. OCMG (Oksijen-Kontrollü-Eritme-Büyüme)

Y-123 sistemi sadece sitokiyometriğe uygun oranlarda oluşur. LRE-123 (LRE: La, Nd, Sm, Eu, Gd) sistemleri ise LRE-Ba katı çözelti formunda oluşurlar. (LRE)BCO süperiletkenleri hava ortamında üretildiğinde, LRE elemanlarının iyonik yarıçapları Ba ile karşılaştırılabilir olduğundan, LRE ile Ba üzerinde yer değişimi sonucunda $LRE_{1+x}Ba_{2-x}Cu_3O_y$ tipi katı çözelti oluşturulur. Bu bileşiklerde x katkısı arttığı zaman, süperiletken geçiş sıcaklığı (T_c) azalır. NdBCO sistemleri için x katkı oranına bağlı olarak T_c'nin değişimi Şekil 4'te verilmiştir.

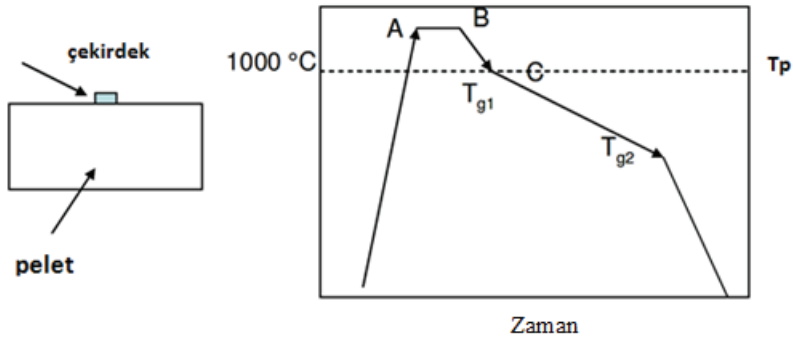


Şekil 4. *1050 °C'de sinterlenen $Nd_{1+x}Ba_{2-x}Cu_3O$ örneğinin x katkı oranına göre T_c değişim grafiği.*

OCMG (Oksijen-Kontrollü-Eritme-Büyüme) yöntemi ilk olarak Yoo ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. OCMG sürecinde azaltılmış oksijen atmosferi kullanarak, Nd-Ba-Cu-O süperiletkenlerinde yüksek T_c ile keskin bir süperiletken geçişi bulmuşlardır [36]. Azaltılmış O_2 atmosferi altında Nd/Ba yer değişimini engeller böylece OCMG yöntemi kullanılarak NdBCO peletin T_c değeri geliştirilebilir. Bu azaltılmış O_2 atmosferi altında artan RE katkısı, RE-123'in ayrışma ya da katılaşma sıcaklığının azalmasına neden olmaktadır [37]. Bu teknik, daha sonra büyük RE(BCO) tek kristali büyültmek için (TSMG yönteminde kullanılan) sıcak çekirdeklenme yöntemiyle birleştirilmiştir. Ancak bu yöntemin kullanılabilirliği açısından özellikle de büyük tek kristal üretmek için özel dizayn edilmiş fırın gerekmektedir.

2.2. TSMG (Üstten-Çekirdeklenmiş-Eritme-Büyüme)

Çoğu teknolojik uygulamalar için, büyük boyutlara sahip kullanılabilir şekillerde üretilen düzgün yönlendirilmiş tek kristal süperiletkenlere ihtiyaç vardır. Çoğunlukla MTG ve MPMG yöntemiyle üretilen örnekler büyük boyutlarda olmalarına rağmen çoklu kristal yapıdalardır. Üstten-Çekirdeklenmiş-Eritme-Büyütme yöntemi, tane yönlendirme kontrolünü sağlamak için tek yönlü büyüme ve MPG yöntemini birleştirir. Bu yöntem ilk defa 1991 yılında Japonya'da Sawano tarafından tek kristal tamamen yönlendirilerek büyültmeyi gerçekleştirmiştir [38]. TSMG adımları şematik olarak Şekil 5'te gösterilmiştir.



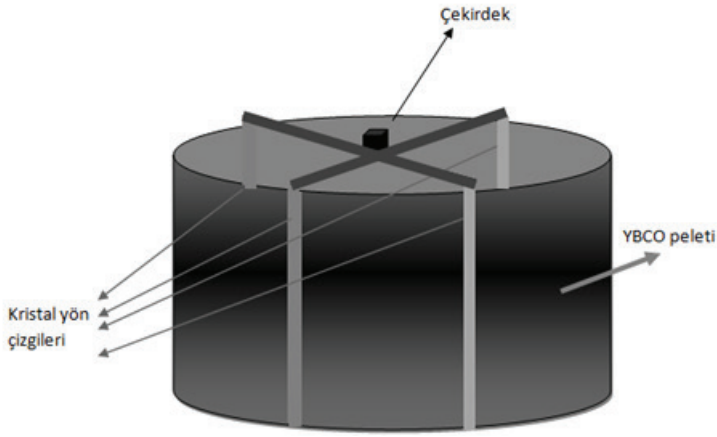
Şekil 5. *TSMG yönteminin şematik gösterimi.*

TSMG işleminde tane boyutunu artırmak ve tane yönünü kontrol etmek için; tek kristalin SmBa2Cu3Ox (Sm-123) ya da NdBa2Cu3Ox (Nd-123)'in parlak yüzeyi (tek kristal heterojen tane çekirdeklenme yerini biçimlendirmek için) preslenmiş peletin üst yüzeyi üzerine yerleştirilir. Çekirdek, kristalin *a-b* düzlemi pelet üst yüzeyine paralel olmalıdır. Nd-123 ve Sm-123, her ikisi de Y-123'ten daha yüksek bir ayrışma sıcaklığına sahiptir ve Y-123 fazının kısmi erime bölgesinde de çözünmez. TSMG işleminin termal profili Şekil 11'de görülmektedir. Genellikle Y-123'ün T_p'si T_{g1}'den birkaç derece büyük ve T_{g2} ise, T_{g1}'den genellikle 25-45 °C daha düşüktür. T_{g1}'den T_{g2}'ye doğru soğuma hızı, numunenin boyutuna ve büyüme oranına göre 0,1–1 °C/saat arasında ayarlanabilir. Bu yöntemi kullanarak, örneklerin çapı 60 mm'ye kadar tek taneler (yani Y-211'in bir dağılımını içeren tek kristal Y-123) biçiminde büyültülebilir. Bu nedenle, zayıf bağlar önemli ölçüde azalır ve J_c geliştirilebilir. Bu yöntemin uygulanması nispeten kolaydır, başlangıç düzeni, bir hava atmosferinde oda sıcaklığında uygulanabilir ve ayrıca özel fırınların kullanımına gerek duyulmayabilir. Bu yöntemde en dikkat edilmesi gereken durumlardan biri de kullanılan fırının içindeki sıcaklık gradyantının soğuma ve bekleme zamanlarındaki değişim aralığıdır.

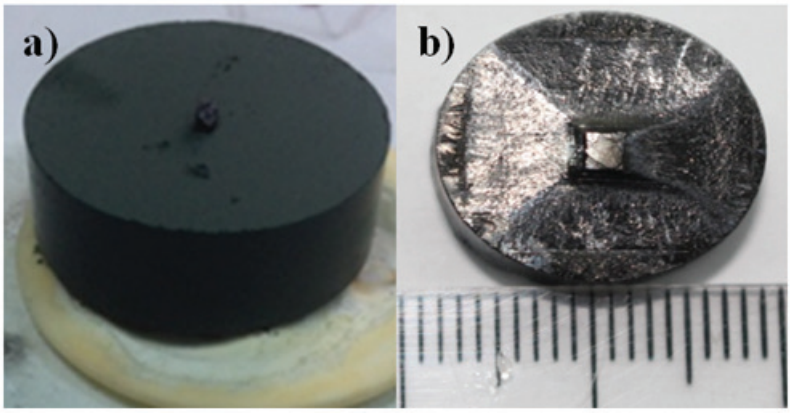
Sıcak çekirdeklenme yöntemi (LRE)BCO tek taneler işlemi için ilk olarak Japonya'da çalışılmıştır [39]. Sıcak çekirdeklenme işlemi, uygun bir fırında yaklaşık peritektik sıcaklığında pelet yüzeyi üzerine çekirdek yerleştirilmesini kapsar. Böylece çekirdek, bekleme süresi sırasında daha yüksek sıcaklıkta erimez. Bu yöntem, özel olarak tasarlanmış bir fırın gerektirir. Genel olarak en önemli nokta pelet yüzeyi üzerine yüksek sıcaklıkta çekirdeğin yerleştirilmesidir. Ancak, bu yöntem (sıcak çekirdeklenme) büyük ölçekli üretim süreci için tercih edilebilir bir yöntem değildir.

TSMG yöntemiyle üretilen kaliteli tek kristal örneklerde kristal yön çizgileri kristalin peletin tamamında büyüdüğünü göstermektedir. Uygun

ısıl işlemde üretilen tek kristal YBCO peleti üzerindeki kristal yön çizgilerinin şematik gösterimi Şekil 6'da ayrıntılı olarak verilmiştir. Şekil 7'de de TSMG yöntemi öncesi ve sonrasındaki YBCO örneğinin üstten görünümü verilmiştir.



Şekil 6. *Üzerine çekirdek koyularak büyütülen tek kristal YBCO peletinin kristal yön çizgilerinin şematik gösterimi.*

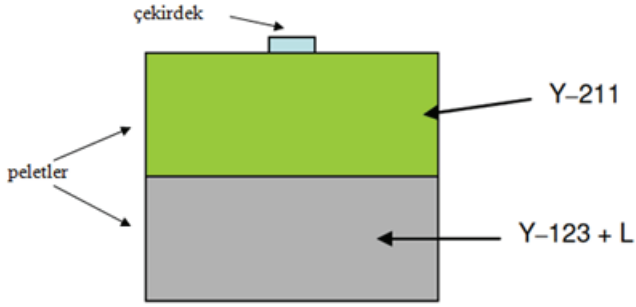


Şekil 7. *YBCO peletinin üst yüzünün (a) ısıl işlemden önceki ve (b) sonraki görünümü [40].*

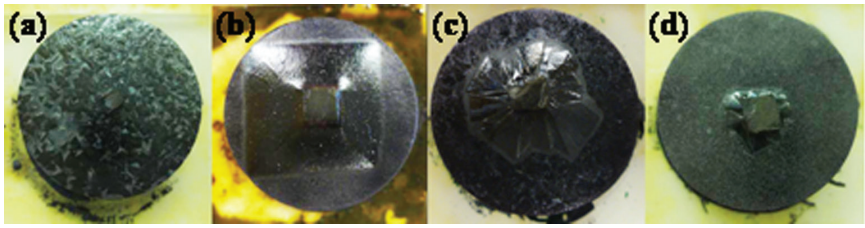
2.3. IG (Süzme ve Büyüme)

Süzme ve büyüme (IG) yöntemi 1994 yılında Y. L. Chen tarafından bulunmuş daha sonra ise diğer araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Bu teknik ayrıntılı olara Şekil 8'de gösterilmektedir. YBCO tek kristal aşamasında iken Y-211 pelleti işlem sırasında sıvı olacak bölgenin (genellikle Y– 123 + $Ba_3Cu_5O_8$) üzerine konulur. Öncelikle BaO_2 ve CuO kimyasal tozlarından oluşan ısıl işlem uygulanmamış $Ba_3Cu_5O_8$ ve kalsine

edilmiş Y211 kimyasal karışımları pelet olarak preslenir. Şekil 8'deki gibi peletler yerleştirilir ve teki gibi peletler yerleştirilir ve Y211 peletinin üzerine Nd123 çekirdek konur. Tüm düzenek TSMG yönteminde olduğu gibi ısıtılır. Buradaki fark ilk olarak büyüme sıcaklıklarını belirlemek için eş bekletme sürelerinde bekletilir (Şekil 9). TSMG yönteminde olduğu gibi T_{g1} ve T_{g2} sıcaklıkları belirlenir. Daha sonra IG ısı grafiği numuneye uygulanır ve tek kristal REBCO örneği elde edilir (Şekil 10). IG yönteminde sıvı faz Y-211 içine süzülür ve çekirdeğin etkisi altında tek kristal olarak büyümeye başlar. IG yöntemiyle üretilen Y-123 peletinde Y-211 parçacıkları küçük ve homojen olarak dağılırlar. Ayrıca uygun eritme yöntemiyle üretilen YBCO'nun delik yoğunlukları diğer yöntemlerle üretilen örneklere oranla önemli ölçüde küçüktür [41,42].



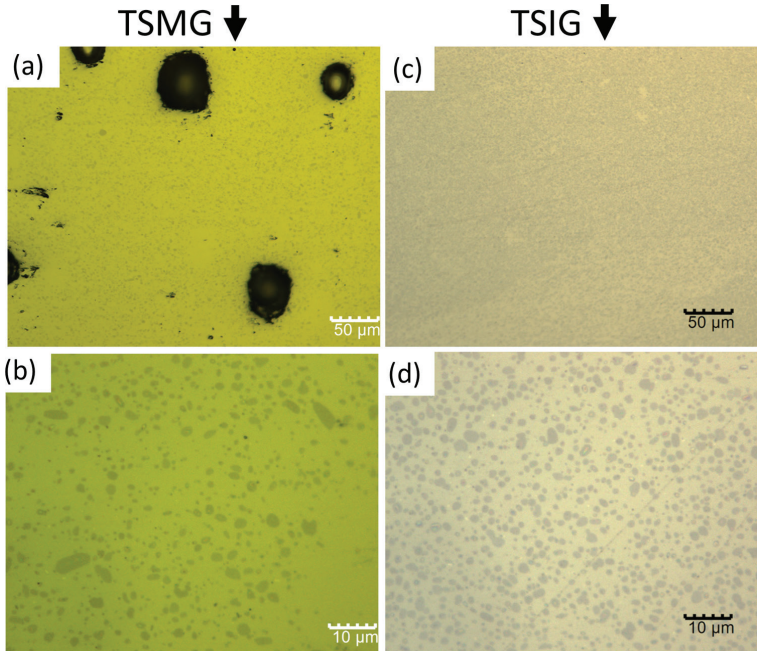
Şekil 8. *IG yönteminin şematik gösterimi.*



Şekil 9. *IG tarafından büyütülen YBCO külçe süperiletkenlerin üstten görünümü, (a) 970°C'de 25 saat; (b) 980°C'de 25 saat; (c) 990°C'de 25 saat ve (d) 995°C'de 25 saat [43].*

Şekil 10. *IG yöntemiyle üretilen REBCO örneğinin üstten görünümü [43].*

IG yöntemi TSMG yöntemiyle benzer özellikler göstermektedir. Şekil 11'de gösterildiği gibi IG yönteminde numune içindeki boşluklar daha azdır ve daha homojendir. Ayrıca elektriksel, yapısal ve manyetik özellikleri TSMG yöntemiyle üretilen örneklere göre daha iyidir. Fakat IG yöntemiyle bugüne kadar çoklu kristal yapıda ve daha büyük çaplarda REBCO örnekleri henüz üretilmemiştir. Çünkü IG yöntemi bu tür örneklerin üretimine yöntem kısıtlamalarından dolayı izin vermemektedir. Bu sebeple birçok bilim insanı yüksek çaplarda ve farklı kristal yapılarda örnek üretimi için TSMG yöntemini tercih etmektedir.



Şekil 11. *TSMG ve TSIG yöntemiyle üretilen örneklerin optik mikrograf görüntüleri (a) TSMG- 50µm (b) TSMG- 10µm (c) TSIG- 50µm ve (d) TSIG- 50µm [44].*

Kaynaklar

[1]. M. Strasik, J.R. Hull, J.A. Mittleider, J.F. Gonder, P E Johnson, K.E. McCrary and C.R. McIver, "An overview of Boeing flywheel energy storage systems with high-temperature superconducting bearing", Supercond. Sci. Technol., 23, pp. 034021, (2010).

[2] N. Del-Valle, A. Sanchez, C. Navau, D.X. Chen, "Magnet Guideways for Superconducting Maglevs: Comparison Between Halbach-Type and Conventional Arrangements of Permanent Magnets", J. Low Temp. Phys., 162, pp.62–71, (2011).

[3]. M. Tomita, Y. Fukumoto, K. Suzuki, A. Ishihara and M. Muralidhar, "Development of a compact, lightweight, mobile permanent magnet system based on high Tc Gd-123 superconductors", Journal of Applied Physics, 109, pp.023912, (2011).

[4] F.N. Werfel, U. Floegel-Delor, R. Rothfeld, T. Riedel, B. Goebel, D. Wippich and P. Schirrmeister, "Superconductor bearings, flywheels and transportation", Supercond. Sci. Technol., 25, pp.014007 (2012).

[5] M. Murakami, "Melt Processed High-Temperature Superconductors", Singapore: World Scientific, (1992).

[6] W.M. Yang, M. Wang, "New method for introducing nanometer flux pinning centers into single domain YBCO bulk superconductors", Physica C, 493, pp.128–131, (2013).

[7] J. Zhou, X.Y. Zhang, Y.H. Zhou, "Influences of cooling height and lateral moving speed on the levitation characteristics of YBaCuO bulks", Physica C, 469, pp.207–210, (2009).

[8] S. Nariki, M. Fujikura, N. Sakai, I. Hirabayashi, M. Murakami, "Field trapping and magnetic levitation performances of large single-grain Gd–Ba–Cu–O at different temperatures", Physica C, 426–431, pp.654–659, (2005).

[9] M. Murakami, T. Oyama, H. Fujimoto, T. Taguchi, S. Gotoh, Y. Shiohara, N. Koshizuka and S. Tanaka, "Large levitation force due to flux pinning in YBaCuO superconductors fabricated by melt-powder-melt-growth process", Japan. J. Appl. Phys., 29, L1991, (1990).

[10] D.C. van der Laan, H.J.N. van Eck, B. ten Haken, J. Schwartz and H.H.J. ten Kate, "Temperature and magnetic field dependence of the critical current of Bi2Sr2Ca2Cu3Ox tape conductors", IEEE Transactions on Applied Superconductivity, Vol. 11, No. I, (2001).

[11] D.L. Shi, K. Lahiri, D. Qu, S. Sagar, V.F. Solovjov and V.M. Pan, "Surface nucleation, domain growth mechanisms, and factors dominating superconducting properties in seeded melt grown YBa2Cu3Ox", J. Mater. Res., 12, pp.3036, (1997).

[12] W.M. Yang, L Zhou, Y. Feng, P.X. Zhang, Z.M. Wu, W. Gawalek, P. Gornert, J.R. Wang, C.P. Zhang and Z.M. Yu, "The grain-alignment and its effect

on the levitation force of melt processed YBCO single-domained bulk superconductors", Physica C, 307, pp.271, (1998).

[13] J. Wang, M.M. Yanoviak and R. Raj, "Type II Magnetic Levitation on Sinter-Forged YBa2Cu3Ox Superconductor", J. Am. Ceram. Soc., 72, pp.846, (1989).

[14] W.M. Yang, L. Zhou, Y. Feng, P.X. Zhang, Z.M. Wu, W. Gawalek, P. Gornert, J.R. Wang, C.P. Zhang and Z.M. Yu, "The effect of the grain alignment on the levitation force in single domain YBa2Cu3Oy bulk superconductors", Physica C, 319, pp.164, (1999).

[15] Q.S. Shu, G. Cheng, J.T. Susta, J.R. Hull, J. E. Fesmir, S.D. Augustanowicz, J.A. Demko, F.N. Werfel, "Magnetic levitation technology and its applications in exploration projects", Cryogenics, 46, pp.105–110, (2006).

[16] M. Abdioglu, K. Ozturk, H. Gedikli, M. Ekici, A. Cansiz, "Levitation and guidance force efficiencies of bulk YBCO for different permanent magnetic guideways", Journal of Alloys and Compounds 630, pp.260–265, (2015).

[17] W. Liu, S.Y. Wang, H. Jing, J. Zheng, M. Jiang, J.S. Wang, "Levitation performance of YBCO bulk in different applied magnetic fields", Physica C, 468, pp.974–977, (2008).

[18] K. Ozturk, M. Abdioglu, E. Sahin, S. Celik, H. Gedikli and B. Savaskan, "The Effect of Magnetic Field Distribution and Pole Array on the Vertical Levitation Force Properties of HTS Maglev Systems", IEEE Transactions On Applied Superconductivity, Vol. 25, pp.1-7, (2015).

[19] A. Tent, D. Qu, D. Shi, W.J. Bresser, P. Boolchand and Z.X. Cai, "Angle dependence of magnetization in a single-domain YBa2Cu3Ox sphere", Phys. Rev. B 58, pp.11761, (1998).

[20] K Ozturk, S Akbulut, S Kutuk, S Bolat, S Celik, M Basoglu, Comparative study of critical current density, pinning force and levitation force behavior in Yb211 doped-Sm123 bulk superconductors", Journal of alloys and compounds, 516, pp.167-171, (2012)

[21] S Kütük, S Bolat, M Başoğlu, K Öztürk, "Comparison of levitation force relative to thickness of disk shaped YBa2Cu3O7− x prepared by MPMG and FQMG processes", Journal of alloys and compounds, 488 (1), pp.425-429, (2009).

[22] M Abdioglu, K Ozturk, S Kutuk, S Bolat, E Yanmaz, "Effect of magnetic flux distribution and magnetic powder addition on the magnetic levitation force of Sm123 superconductors", Journal of superconductivity and novel magnetism, 25 (4), pp.923-929, (2012).

[22] O. Erdem, M. Abdioglu, S.B. Guner, S. Celik, T. Kucukomeroglu, "Improvement in levitation force performance of bulk MgB2 superconductors through coronene powder adding", Journal of Alloys and Compounds, 727, pp.1213-1220, (2017).

[23] K. Ozturk, C.E.J. Dancer, B. Savaskan, C. Aksoy, B. Guner, P. Badica, G. Aldica, S. Celik, "The investigation on the regional nanoparticle Ag doping into MgTi0.06B2 bulk for improvement the magnetic levitation force and the bulk critical current", Journal of Alloys and Compounds, 724, pp.427-434, (2017).

[24] B.Savaskan, E. Taylan Koparan, S. Celik, K. Ozturk, E. Yanmaz, "Investigation on the levitation force behaviour of malic acid added bulk MgB2 superconductors", Physica C, 502, pp.63–69, (2014).

[25] E. Taylan Koparan, B. Savaskan, S. B. Guner, S. Celik, "Effects of Bi-2212 addition on the levitation force properties of bulk MgB2 superconductors", Appl Phys A, 122, pp.46, (2016).

[26] B. Savaskan, E. Taylan Koparan, S. B. Güner, S. Çelik, K. Öztürk, E. Yanmaz, "Effect of C4H6O5 Adding on the Critical Current Density and Lateral Levitation Force of Bulk MgB2", J. Low Temp Phys., 181, pp.38–48, (2015).

[27] S. B. Güner, B. Savaşkan, K. Öztürk, Ş. Çelik, C. Aksoy, F. Karaboğa, E. Taylan Koparan E. Yanmaz, "Investigation on superconducting and magnetic levitation force behaviour of excess Mg doped-bulk MgB2 superconductors", Cryogenics, 101, pp.131-136, (2019).

[28] B. Savaskan, E. T. Koparan, S. B. Güner, S. Celik, E Yanmaz, "The size effect on the magnetic levitation force of MgB2 bulk superconductors", Cryogenics, 80, pp.108-114, (2016).

[29] B. Savaşkan, E. T. Koparan, S. B. Güner, K. Öztürk, Ş. Çelik, "Enhanced magnetic levitation and guidance force in MgB2 bulks by synthetic engine oil immersion", Journal of Superconductivity and Novel Magnetism, 32 (4), pp.827-837, (2019).

[30] K. Ozturk, C. Aksoy, L. A. Angurel, B. Savaskan, E. Martínez, A. Badía-Majós, G. F. De La Fuente, B. Guner, C. E. J. Dancer, S. Celik "IR laser line scanning treatments to improve levitation forces in MgTi0. 06B2 bulk materials",Journal of Alloys and Compounds, 811, pp.151966, (2019).

[31] S. Celik and K. Ozturk, Phys. Status Solidi A, 206, pp.724–730, (2009).

[32] Li, G.Z., Deng, X.Y. and Dong, L., 2015a. Facile fabrication of nano-composited YBaCuO single-grain superconductor using raw metallic oxides. Materials Chemistry and Physics, 167, 14-17.

[33] Jin, S., Tiefel, T.H., Sherwood, R.C., Davis, M.E., v. Dover, R.B., Kammlott, G.W., Fastnatht, R.A. and Keith, H.D., 1988. High critical currents in Y-BaCu-O superconductors, Appl. Phys. Lett., 52, 2074.

[34] Salama, K., Selvamanicham, V., Gao, L. and Sun, K., 1989. High current density in bulk YBa2Cu3Ox superconductor, Appl. Phys. Lett., 54, 2352.

[35] Murakami, M., Morita, M., Doi, K. and Miyamoto, K., 1989. Jpn. J. Appl. Phys., 28, 185.

[36] Yoo, S.I., Sakai, N., Takaichi, H., Higuchi, T. and Murakami, M., 1994. Melt processing for obtaining GdBa2Cu3Oy superconductors with high Tc and large Jc. Appl. Phys. Lett., 65, 633.

[37] Chen, Y.L., Chan, H.M., Harmer, M.P., Tort, V.R., Sengupta, S. and Shi, D., 1994. A new method for net-shape forming of large, single-domain YBa-2CuO6+d, Physica C, 234, 232.

[38] Sawano, K., Morota, M., Tanaka, M., Sasaki, T., Kimura, K. and Takebayashi, S., 1991. High magnetic flux trapping by melt-grown YBaCuO superconductors. Japanese Journal of Applied Physics, 30, L1157.

[39] Endo, A., Chauhan, H.S., Nakamura, Y. and Shiohara, Y., 1996a. Relationship between growth rate and undercooling in Pt-added Y1Ba2Cu3O7-x, Journal of Materials Research, 11, 1114.

[40] S.B. Güner, S. Celik, M. Tomakin The investigation of magnetic levitation performances of single grain YBCO at different temperatures J. Alloys Compd., 705 (2017), pp. 247-252

[41] Babu, N.H., Kambara, M., Smith, P.J., Cardwell, D.A. and Shi, Y., 2000. Fabrication of large single-grain Y-Ba-Cu-O through infiltration and seeded growth processing, J. Mater. Res., 15, 1235.

[42] Babu N.H. and Rajasekharan, T., 1999. Infiltration-Growth processing of-NdBa2Cu3O7-δ superconductor, J. Am. Ceram. Soc., 82, 2978.

[43] K. Nakazato a, M. Muralidhar a,⇑, M.R. Koblischka a,b, M. Murakami Fabrication of bulk Y–Ba–Cu–O superconductors with high critical current densities through the infiltration-growth process, Volume 63, September–October 2014, Pages 129-132

[44] Devendra Kumar Namburi, Yunhua Shi, Kysen G. Palmer, Anthony R. Dennis,John H. Durrell, David A. Cardwell An improved top seeded infiltration growth method for thefabrication of Y–Ba–Cu–O bulk superconductors, Journal of the European Ceramic Society 36 (2016) 615–624.

BÖLÜM 14

KAPİLER ELEKTROFOREZ VE KAPİLER ELEKTROAYIRMA YÖNTEMLERİ

Can YILMAZ[1], Şevki ARSLAN[2], Metin KONUŞ[3]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-0028-6614, cyilmaz@yyu.edu.tr (sorumlu yazar)

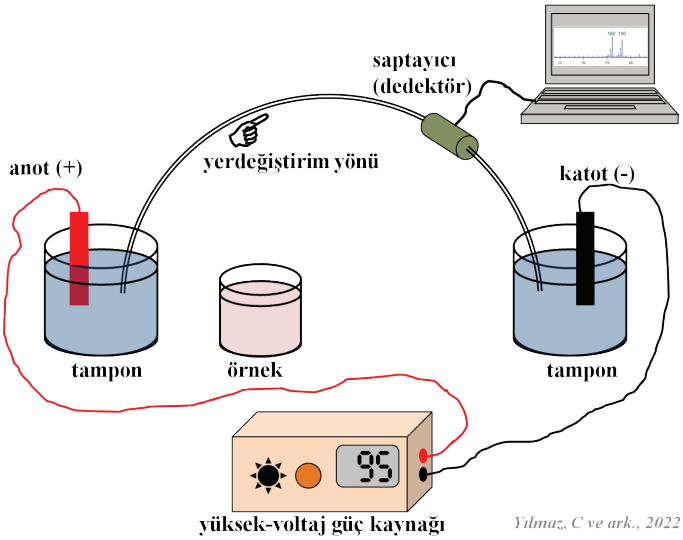
2 Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ORCID: 0000-0002-4215-5006

3 Doç. Dr., Hitit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-9953-1375

Giriş

İlk olarak 1981'de Jorgenson ve Lukacs tarafından geliştirilen modern kapiler elektroforez (KE), oldukça gelişmiş ve uyarlanabilir bir ayırma teknolojisi haline geldi. Yaklaşık on yıllık bir araştırma ve ekipman ticarileştirmesinden sonra, KE yerleşik analitik tekniklerin saflarına katılmış oldu. Örneğin 1990'larda hızlı ve yüksek çözünürlüklü DNA dizilemenin tercih edilen yöntemi haline geldi. Sıvı ve gaz kromatografisinden çok daha küçük bir çevresel etkiye sahip olmasına rağmen KE, yine de hayati öneme sahiptir. Örneğin, biyofarmasötiklerin hızlı ilerlemesi ile KE'in özellikle monoklonal antikorlar gibi terapötik proteinlerin rutin kalite kontrollerinde kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde KE uygulamaları, büyük moleküler ağırlığa sahip biyomoleküllerin, hücresel parçacıkların ve tüm hatta bütün formdaki hücrelerin karakterize edilmesinin yanı sıra küçük inorganik iyonların belirlenmesini de içerir (Voeten, Ventouri, Haselberg, & Somsen, 2018).

KE analitik yönteminde yüksek voltaj uygulanarak iyonlar elektroforetik hareketliliklerine göre gruplara ayrılır. Elektroforetik hareketlilik, molekülün atom yarıçapından, viskozitesinden ve yükünden etkilenir. Uygulanan elektrik alanı, parçacığın hareket hızını doğrudan etkiler; uygulanan elektrik alan ne kadar güçlü olursa, hareketlilik o kadar hızlı olur. Elektrik alanı yalnızca iyonları hareket ettirir; nötr parçacıklar etkilenmez. İki iyon eşit boyuttaysa, daha yüksek yüklü iyon daha hızlı hareket edecektir. Aynı yüke sahip iyonlar için ise, daha küçük parçacık daha az sürtünmeye maruz kalacağından genellikle daha yüksek bir yerdeğiştirim hızına sahip olacaktır. KE, daha hızlı şekilde sonuca ulaştırdığından ve yüksek çözünürlüklü ayırma sunduğu için sıklıkla kullanılır. Ayrıca bu methodu daha da kullanışlı bir araç haline getiren çok sayıda yeni algılama teknolojileri mevcuttur (Schmitt-Kopplin, 2016).



Yılmaz, C ve ark., 2022

Tipik bir KE sistemi, yüksek voltajlı bir güç kaynağı, bir numune yerleştirme sistemi, bir kılcal boru, bir dedektör ve bir çıkış cihazından (yukarıda gösterilmiştir) oluşur. Bulguların tekrarlanabilir olmasını sağlamak için sıcaklık kontrol mekanizması da bulunmaktadır. Bunun nedeni, numune ayrımının elektroforetik hareketliliğe bağlı olması ve kolon sıcaklığı arttığında çözeltilerin viskozitesinin düşmesidir. Yüksek voltajlı güç kaynağından çıkan elektrotlar, numunenin kılcal boru boyunca anottan katoda akmasını sağlayan elektrik alanının üretilmesine yardımcı olur. Kılcal boru konvensiyonel olarak silikadan yapılmaktadır ve sporadik olarak poliimid ile kaplanmıştır. Kılcal borunun her iki yanına elektrot ve sulu tampon olarak da bilinen elektrolitik solüsyon içeren bir şişe konur. Numune kolona eklenmeden önce kapiler sistem seçilen tampon solüsyonu ile yıkanmalıdır. Kapilerin katodik ucunun yakınında tipik olarak UV-VIS ışığının analitten geçmesine ve absorbansı ölçmesine izin veren küçük bir pencere vardır. Bir kütle spektrumu oluşturmak ve iyonik türlerin kütle-yük oranı hakkında daha fazla bilgi edinmek için, kılcalın katodik ucuna bir fotoçoğaltıcı tüp de bağlanır.

Elektroosmoz olarak bilinen temel bir elektrokinetik süreç, mevcut bir elektrik alanının etkisi altında yüklü katı bir yüzeye karşı bir çözeltinin hareketini içerir. KE özelinde silanol gruplarının deprotonasyonu nedeniyle, kılcal iç duvar tipik olarak negatif yükle kaplıdır. Kılcal yüzeydeki negatif yükleri dengelemek için kılcal duvarın yanındaki sıvı kısımda katyonlar mevcuttur. Ağ katyonları içeren çözelti sert bir katmana ve yayılmış bir çift katmana ayrılabilir. Sert tabaka içindeki katyonlar, kılcal duvarın hemen yanında olduğu için duvarla güçlü elektrostatik temas nedeniyle büyük ölçüde immobilize haldedir. Yayılan tabakanın içindeki katyonlar hareketlidir çünkü duvardan biraz ayrılmış durumdadırlar. Bu katyonlar, onları çevreleyen hidratlı su ile birlikte bir voltaj uygulandığında katoda doğru hareket edecektir. Suyun kohezyon özelliğinden dolayı, kapiler içindeki tüm çözelti ileri doğru sürüklenerek kapiler boyunca net bir akış oluşturacaktır. Buna ***elektroozmotik akıntı*** (***EOA***) adı verilir.

Önderiştirme

Standart KE, kolon kesiti son derece dar olduğundan, çok küçük bir örnek hacmiyle çalışır. Bu da toplam saptama (deteksiyon) hassasiyetini önemli ölçüde azaltmaktadır. Analit saptanabilirliğini artırmak için, elektrik alanı, faz dağılımı, akış geçidi, buharlaştırma vb.'den yararlanan çok sayıda bağlantılı (online) ve kapalı (offline) örnek ön-deriştirme teknikleri tasarlanmıştır (Frost, Jing, & Bowser, 2010).

<u>(i) Elektroforetik ön-deriştirme</u>

KE'de örnek ön-deriştirmenin en popüler yöntemi elektroforetik ön-deriştirmedir; çünkü uygulanması basittir ve KE sisteminde herhangi

bir değişiklik gerektirmez. Analitin elektroforetik hareketliliği, elektroozmotik akışın (EOA) yönü ve numune tapası ile arka plan elektrolitleri arasındaki elektrik alan gücü farkı, iyon göçünü değiştirmesinin ana yollarıdır (Kartsova & Bessonova, 2009).

(ii) Kromatografik önderiştirme

Katı faz ekstraksiyonu (KFE), tek-damla mikro-ekstraksiyonu (TDME), üç-faz mikro-elektro-ekstraksiyonu (3FEE) ve elektro-membran ekstraksiyonu (EME) gibi kromatografik ekstraksiyon teknikleri, molekülleri, ekstraksiyon ortamı ile güçlü bir şekilde etkileşime giren karmaşık matrislerden ayırabilir ve zenginleştirebilir. Bu moleküller daha sonra KE analizi için ayrıştırılabilir. Örnek zaiyatını azaltmak, işletme maliyetlerini düşürmek ve analizi hızlandırmak için yeni ekstraksiyon malzemeleri üzerine çalışmalar da devam etmektedir (Kitagawa & Otsuka, 2014). Karmaşık malzemelerdeki eser analitlerin KE analizini iyileştirmek için elektroforetik ve kromatografik zenginleştirme birleştirilebilir (Gao & Zhong, 2022).

(iii) Özütleme-temelli önderiştirme

Özütlemeye dayalı ön-deriştirme teknikleri oldukça etkilidir ve yüksek konsantrasyon faktörleri üreterek geniş bir uygulama yelpazesine sahiptirler. Monolitik moleküler işaretli (imprinted) polimer (MİP) fiber-bazlı katı-faz mikro-özütleme (KFMÖ) (Deng et al., 2012), sıralı (in-line) eşleştirici üst katman sıvı-faz mikro-özütleme (SFMÖ) (Xie et al., 2010), bağlantılı (online) eşleştirici için iki-seviyeli çift-çapraz arayüzlü katı-faz özütlemesi (KFÖ) (Lee & Her, 2009) bu yaklaşımın bazı yeni örnekleridir.

(iv) Misel-temelli önderiştirme

Elektrokinetik kromatografik ayrımlar için gerekli psödofazdan yoksun bir matriste bir örnek üretildiğinde *süpürme* gerçekleşir. Analitler, örnekten geçerken psödofaz tarafından toplanır; ve, ya orada yoğunlaşır ya da çok keskin bir bölgeye süpürülürler. Yakın dönemde, nötr maddeleri belirlemek için misel elektrokinetik kromatografinin (MEKK) kullanılmasına izin veren "kontrollü bir EOA şeması altında süpürme" olarak bilinen zenginleştirme yöntemi geliştirilmiştir (X. Zhang & Zhang, 2011).

(v) Hibrit önderiştirme

Çeşitli ön-deriştirme prosedürlerini birleştiren hibrit ön-deriştirme yaklaşımları oluşturulmuştur ve şu anda işlem hassasiyetini artırmak amacıyla, bu alandaki çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Hamidi & Jouyban, 2015; Z. Zhang, Zhang, & Liu, 2013).

(vi) Nanopartikül-temelli önderiştirme

Büyük absorpsiyon kapasiteleri nedeniyle, nanoparçacıkların karma-

şık bir matristen bir dizi bileşiği çıkarabilecekleri kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, KE tabanlı analizde analitleri çıkarmak ve zenginleştirmek için nanoparçacıkların kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır (Dziomba, Ciura, & Dawid, 2019).

Kimyasal dışlanım farklı molekülleri yüklerine, boyutlarına, stereo-özgünlüklerine ve hidrofobisitelerine göre analiz etmenin en iyi yöntemidir. Görece kısa analitik süreler, etkili ayırma, geniş bir uygulama yelpazesine sahip olma ve minimum atık üretimi dahil olmak üzere çeşitli avantajlara sahiptir. DNA, proteinler ve peptitler gibi biyolojik makromoleküller gibi zorlu maddeleri analiz etme yeteneğine sahiptir. Ek olarak, kiral bileşikleri ve son derece polar küçük molekülleri iyon olarak incelemek için de kullanılabilir. Üretilen artıklar bile çevre için zararsızdır; çünkü, esasen sulu bazlı bir tampon çözeltidir, bazen de az miktarda organik değiştirici içerir (Charles, 2006; Ragab & El-Kimary, 2021).

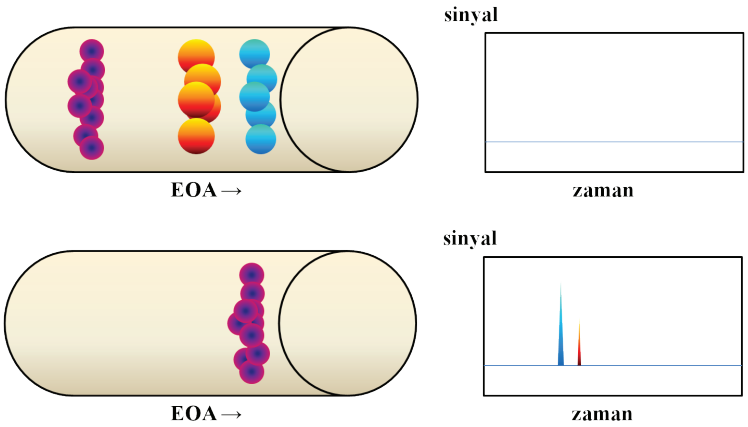
Kapiler Elektroforez Ayırma Yöntemleri

Dışarıdan uygulanan bir elektrik alanında hareket eden çözünmüş haldeki yüklü türlerin hızlarındaki fark, elektroforetik ayırma ilkesinin temelidir. İki vektör bileşeninin toplamı olan elektroozmotik akış ve yer değiştirme, hareketin yönünü ve hızını belirler. EOA, kapiler duvarın özelliklerine ve çözelti temasına bağlıdır, oysa iyonik hareketlilik, her bir iyonik tür için benzersiz olan fiziksel bir sabittir.

Kapiler içindeki ayırma ortamını basitçe değiştirmek ve uygun tampon sistemini kullanmak yoluyla KE'in çok farklı ve çeşitli ayırma işlemlerini yapabilmesi mümkün olabilmektedir. Aşağıdaki yöntemler KE'de en sık kullanılan ayırma biçimleridir:

(i) Kapiler alan elektroforezi (KAE)

KAE, en basit ve yaygın olarak kullanılan KE formatıdır. Bu yöntemde, kapiler boyunca elektrik alanını sabit tutmak için homojen bir çözelti kullanılır. Bu destekleyici çözelti içinde iyonlar çeşitli yük-kütle oranlarına göre ayrılmış alanlara yerleşir. Taşıyıcı elektrolitin pHsı, iyonik kuvveti ve bununla beraber farklı EOA değiştiricilerinin tipi ve konsantrasyonu gibi parametreleri optimize ederek, gereksinim duyulan ayırma seçiciliğine ulaşılabilir. Ayırma işleminin seçiciliğini artırmak için faydalanılan birkaç ikincil denge vardır.



Yılmaz, C ve ark., 2022

Dedektör sinyalinde zamanla meydana gelen değişimleri gösteren elektroferogramda, üç analit (örneğin üç farklı peptit) hala kapiler içerisindeyken, yukarıdaki görüntüdeki gibi düz bir çizgi gözlemlenir. Analitler dedektöre ulaşana kadar elektroferogramdaki tepe noktaları oluşmayacaktır. KAE'de analit bantları bir tamponla ayrılır. KAE yaklaşımında, başlangıç tampon rezervuarında bulunan dikkatlice seçilmiş ve gerekli herşeyi içeren bir tampondur. Analitlerin tamponun pH'sı ile nispeten basit etkileşimi ayrılmayla sonuçlanır. Bu nedenle bu yöntem serbest çözelti kapiler elektroforezi (SÇKE) olarak da bilinir.

KAE genelde su temelli bir tamponda gerçekleştirilmesine rağmen, uygun iletken tuzlar ve organik çözücüler kullanılarak sulu olmayan bir ortamda da gerçekleştirilebilir. Organik çözücüler sudan önemli ölçüde farklı viskozitelere ve dielektrik sabitlerine sahip olduğundan, KE'de su yerine bunların kullanılmasının sebeplerini anlamak kolaydır. Su temelli olmayan KE'de, su temelli konvensiyonel işlemdekine göre, yüklü analitlerin EOA büyüklüğünde ve hareket modellerinde değişiklikler olacağı da açıktır. Ayrıca, organik çözücülerin dengeyi stabilize etme yeteneği sudan farklıdır. Sonuç olarak, organik ortamdaki organik analitlerin yük durumu sulu ortamdakinden önemli ölçüde farklı olabilir; bu da araştırmacılara farklı derecelerde, ve tercihe göre değiştirilebilecek bir ayırma seçiciliği sunar.

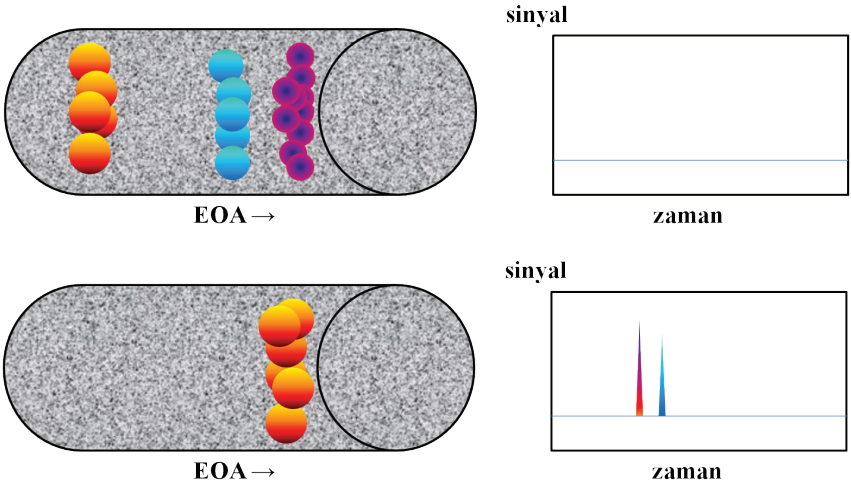
Ayrıca, organik ortamın, istenen ayırma kapasitesi ve hassasiyetine ulaşma olasılığını artıran derç teması ve iyon çifti oluşumu gibi belirli mekanizmaları destekleyebileceği gösterilmiştir (Bertaut, Goossens, Landy, & Danel, 2020). Ek olarak, çoğunlukla su içeren bir tamponda hidrofobik analitlerin KE ayrımını gerçekleştirmek son derece zordur. Böyle bir durumda etkili bir çözüm, susuz bir tampon sistemine geçmek olacaktır. Son olarak, KAE ayırmaları için organik bir ortam kullanıldığında elektrofo-

retik akımın önemli ölçüde azaldığı belirtilmelidir. Bu nedenle, nispeten geniş iç çaplı kılcal damarlar kullanıldığında bile, Joule ısıtması makul bir seviyede olup, geniş çaplı kılcal borular kullanarak algılama hassasiyetini artırmayı mümkün kılar.

(ii) Kapiler jel elektroforezi (KJE)

Bu formatta polimerik ağların varlığı nedeniyle, yüklü türler, analitlerin elektroforetik yolu boyunca yük-kütle oranlarından ziyade fiziksel boyutlarına göre ayrıştırılırlar. DNA fragmanları, SDS ile denatüre edilmiş proteinler ve polisakkaritler gibi çok sayıda tekrarlayan yük birimine sahip biyomakromolekülleri ayırmak için özellikle etkilidir. KJE, geleneksel jel elektroforezinin kılcal format uyarlaması olarak görülebilir.

KJE süzme gözeneklerini oluşturmak için hem çapraz bağlı polimer jelleri hem de diğer polimer solüsyonlarını kullanabilirken, standart jel elektroforezinde özel olarak çapraz bağlı poliakrilamid veya "kimyasal jel" kullanılır. Kimyasal jeller yerine polimer çözeltiler kullanıldığında, orijinal çözeltinin basitçe yıkanıp başka bir tanesiyle değiştirilmesiyle, eleme ortamı daha kolay yenilenebilir. Ayrıca, jel sıkışması, kabarcık oluşumu ve matris çökmesi gibi kimyasal jellerle ilgili bazı teknik sorunları azaltarak ayırmanın tekrarlanabilirliğini geliştirir.

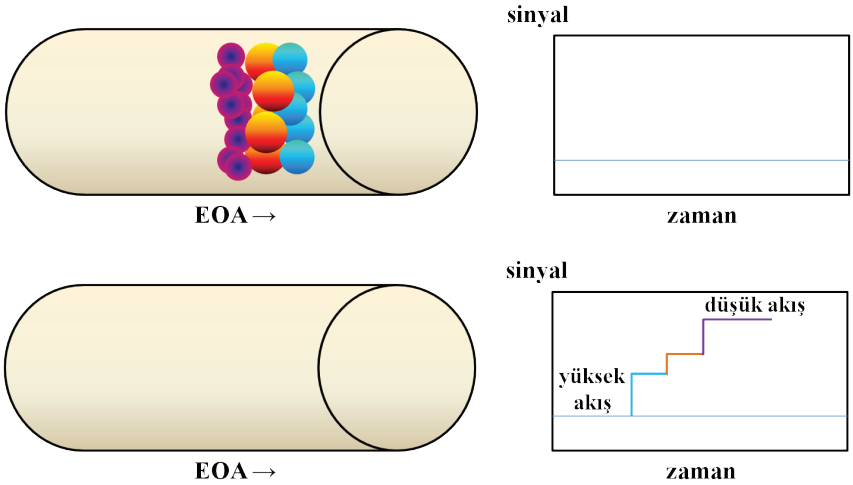


Yılmaz, C ve ark., 2022

(iii) Kapiler izotakoforez (KİTF)

KİTF'de, ayırma kapileri ve çıkış rezervuarı, örnekteki proteinlerin herhangi birinden daha yüksek hareketliliğe sahip bir öncü elektrolit ile doldurulur; ve giriş rezervuarı, numune bileşenlerinin herhangi birinden daha düşük hareketliliğe sahip bir sonlandırma elektroliti ile doldurulur.

Örneği uygulamak için kılcal giriş kullanılır. Bu kurulum sayesinde iki elektrolit, elektroforez işlemi sırasında, hiçbir noktada numune ile karışmaz. Örnek bileşenleri, etkili mobilite sıralamalarına göre "sıraya girme" eğiliminde olduğundan, bir elektrik alanı uygulandığında meydana gelen baskın değişiklik, numune bandının kendi içinde meydana gelir. Bu bileşenlerin konsantrasyonları ve bant uzunlukları, yer değiştirmelerine göre dalgalanır. Son olarak, yalnızca farklı kimyasalları içeren bir dizi "saf bölgeler" yaratılır. Örnek bu kararlı durumda kaldığı sürece, tüm bölgeler kapiler dışına aynı oranda göç etmeye devam edecek ve "*izotakoforez*" terimi ortaya çıkacaktır. Sonuç olarak, analitlerin tam olarak yan yana dizilişleri yani analit bantları arasında tampon olmaması bu KE yaklaşımının en merak uyandıran yönlerinden biridir. Bu nedenle, KİTF elektroferogramı özellikle ilginç bir şekle sahiptir. EOA, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, "iyon sandviçi"nin hızla oluşumunu takiben tüm iyonları dedektörün ötesine ve kolonun dışına iter. Hızlı ayrılmalarının ardından, KİTF analitleri de aynı şekilde EOA'da eşit şekilde hareket eder (izotak = aynı hız) (Everaerts, Beckers, & Verheggen, 1976).



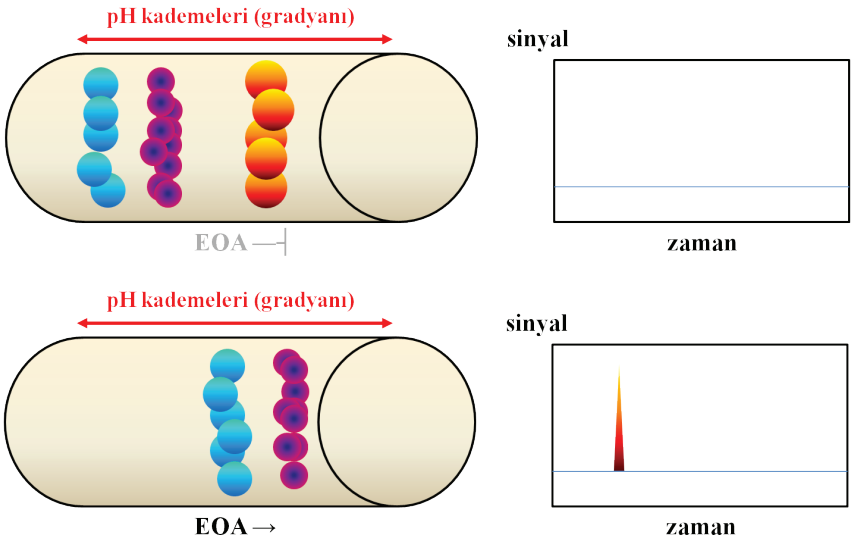
Yılmaz, C ve ark., 2022

Diğer KE ayırma yöntemlerinin aksine, öncü elektrolit konsantrasyonu ve hedef iyonun öncü elektrolite göre bağıl hareketliliği, KİTF'de belirli bir bölgenin konsantrasyonunu tanımlarken, bölge uzunluğu örnek miktarını yansıtır. Öncü elektrolit tarafından başlayan elektrik alanında belirli bir kademeli artış yaratılır ki bu bileşenlerin kendi bandından sapmasını da önler. Bu kadameli artış keskin sınırların daha kolay korunabilmesine de katkı sunmuş olur. Bu nedenle, oldukça büyük çapa sahip kapiler tüpler KİTF uygulamak için kullanılabilir (örneğin 0,2 - 0,8 mm). Bununla birlikte, KAE'nin geliştirilmesinden bu yana, analitik bir yön-

tem olarak KİTF büyük ölçüde gözden düşmüştür, çünkü ayırma işlemine başlamadan evvel örneğin içeriğindeki bileşenlere dair kapsamlı bilgiye gereksinim vardır. Ek olarak, izotakoferogram tipik olarak zamanla ilgili olmayan aşamalardan oluştuğundan, otomatik tanımlama ve niceleme zordur. Saptama hassasiyetini artırmak için, KİTF sıklıkla KAE ayırmalarından önce ön-deriştirme adımı olarak kullanılır (Hjalmarsson & Baldesten, 2008; Malá & Gebauer, 2019).

(iv) Kapiler izoelektrik fokuslama (KİEF)

Bu yöntem, geleneksel elektroforez ilkelerinden birinin kapiler formatta kullanım için nasıl uyarlandığını gösteren bir başka örnektir. Tüm molekülün net bir yük sergilemesini önlemek için KİEF izoelektrik noktalardaki (pI) varyanslardan yararlanır. Sadece proteinler, peptitler ve amino asitler gibi maddeleri ayırmak için kullanılabilir. KİEF'in çalışması için belirli bir aralıkta ve birbirine yakın izoelektrik noktalara sahip taşıyıcı amfolitlerin bir karışımı gereklidir. Bu tür karışımları oluşturmak için sıklıkla sentetik poliamino polikarboksilik asitler kullanılır. Taşıyıcı amfolit solüsyonu ve az miktarda örnek kapilere eklenir ve kapiler sırasıyla asit ve baz içeren tampon haznelere daldırılır. Farklı amfolitler, elektrik alanı içindeyken, pI değerlerine karşılık gelen yerlere ulaşana kadar kapiler boyunca hareket edecek ve bu noktada hareket etmeyi bırakacaktır. Kapiler üzerinde sabit bir pH gradyanı oluşturulur. Örnekteki bileşenler, pI değerleriyle eşleşen konumları bulana kadar hareket ederler. Böyle bir kararlı duruma ulaşıldığında, ayrılan analit bantları dışarı atılır ve (elektroforetik hareket veya basınç kullanılarak) bir immobilizasyon adımı gerçekleştirildikten sonra dedektörden geçirilir. Taşıyıcı amfolit karışımı uygun şekilde formüle edilirse ve elektrikle odaklama işlemi için yeterli süre verilirse, çok yüksek bir kolon verimliliği elde edilebilir (Wehr, Zhu, & Rodriguez-Diaz, 1996).



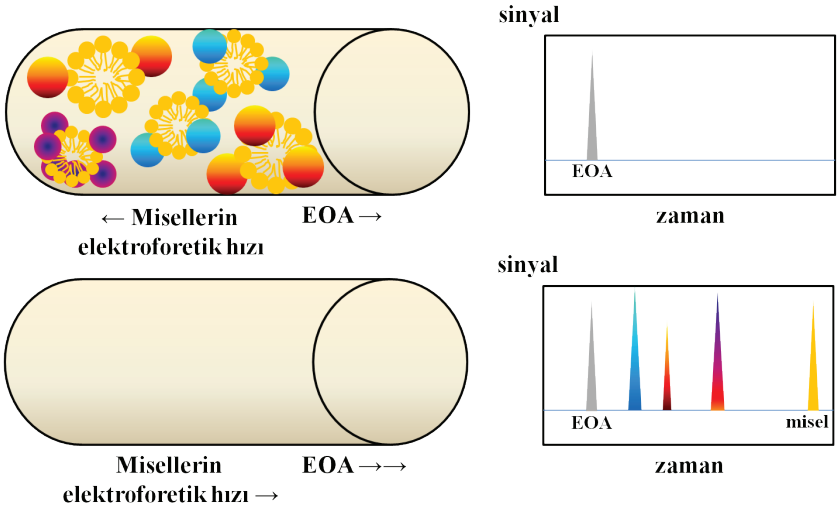
Yılmaz, C ve ark., 2022

Son olarak, izoelektrik noktaları bilinen bazı kimyasal belirteçler KİEF'deki tepe noktalarını belirlemek için standart olarak kullanılabilir. Daha sonra, elektroferogramda, analizler bu belirteçlerin rehberliğinde tamamlanabilir. Örneğe, takip eden elektroferogramda bunların tanınmasını kolaylaştıran miktarlarda belirteç bileşikler eklenebilir (Markuszewski, Bujak, & Daghir, 2013).

(v) Misel elektrokinetik kromatografi (MEKK)

Nötr organizmalar elektroforetik hareketliliğe sahip olmadığından, geleneksel elektroforetik yöntemler kullanılarak asla çözülemezler. KE'in yaratılmasından sonra, Terabe ve arkadaşlarının 80'lerin sonundan başlayarak yaptıkları çok önemli katkılar ve çalışmalarla (Cohen, Karger, Terabe, & Smith, 1987; Muijselaar, Otsuka, & Terabe, 1997; Nishi, Tsumagari, Kakimoto, & Terabe, 1989) çalışan tampona yüklü bir yüzey aktif madde ekleyerek bu sorun düzeltildi. Olağan uygulama, kritik misel konsantrasyonundan daha yüksek bir konsantrasyonda negatif yüklü bir yüzey aktif madde uygulamaktır. Bu koşullarda miseller oluşturulur ve hidrofobiklikleri nedeniyle nötr kimyasalların korunmasına izin verilir. Bir elektrik alanında, negatif yüklü miseller anot yönünde hareket ederken, güçlü bir EOA katot yönünde hareket eder. EOA tipik olarak misellerin elektroforetik hareketliliğinden daha iyi performans gösterdiğinden, sonunda miseller de aynı yönde süpürülecektir. Nötr kimyasallar, daha sonra, belirli bir göç süresi aralığında, misel mikroçevresine olan afinitelerine göre gruplanır. Nötr analitlerin çözünürlüğü yine pozitif yüklü bir yüzey aktif madde kullanılarak

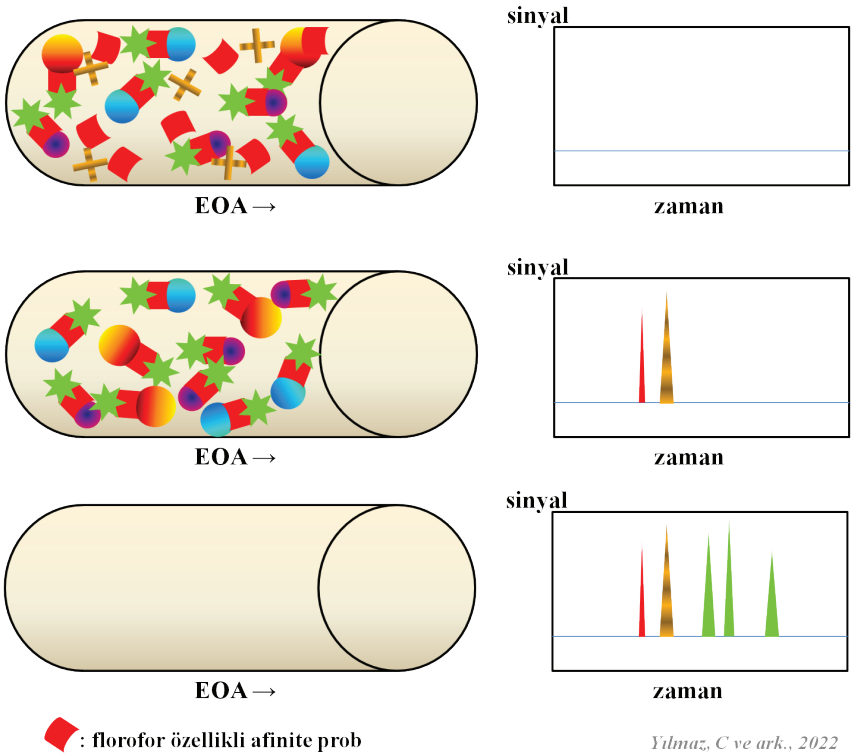
elde edilebilir; tek fark, katyonik yüzey aktif madde moleküllerinin kapiler üzerine adsorpsiyonunun bir sonucu olarak EOA'ın tersine çevrilmesidir. Bu nedenle ayırma voltajının polaritesi değiştirilmelidir. Karşılaştırılabilir yüzey aktivitesine sahip herhangi bir molekül, MEKK de kullanılmak üzere, misel oluşturan bir reaktif olarak kullanılabilir. Bunlar sadece sentetik deterjanlarla da sınırlı değildir. Örneğin yüksek kütle-yük oranına sahip sentetik polimerler ve safra tuzları gibi yüksek kütle-yüklü biyojenik yüzey aktif maddeleri de bu işlemde kullanıma uygundur (Terabe, 2009).



Yılmaz, C ve ark., 2022

(vi) Afinite kapiler elektroforez (AKE)

Oluşturulan bimoleküler komplekslerin bağlanma ve ayrışma sabitlerini hesaplamak için afinite kapiller elektroforez (AKE) adı verilen bir yöntem kullanılır. Reseptörlerin hem nötr hem de yüklü ligandlarla kovalent olmayan bir şekilde nasıl etkileşime girdiğini incelemek için esnek bir yöntemdir. AKE'in temeli, serbest ve bağlı reseptörlerin elektroforetik hareketlilik değerleri arasındaki eşitsizliktir. Mevcut serbest ligand miktarının bir fonksiyonu olarak bir reseptörün serbest ve bağlı durumları arasında ayrım yapmak için AKE yöntemi kapiler elektroforezi kullanır. AKE, diğer KE yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında nispeten yeni bir yöntemdir. İlk olarak 1990'ların başında kullanılan AKE, doğası gereği seçici veya spesifik olmayan, genellikle biyomoleküller olan reseptör ve ligand molekülleri arasındaki etkileşimlere dayanır. Teorik olarak, yük-kütle oranındaki farklılıklar nedeniyle, bir reseptör ile ligand arasındaki bağlanma kompleksi, ana molekülden farklı bir elektroforetik hareketlilik sergileyecektir. Bu nedenle, KAE modunu kullanarak reseptörün elektroforetik hareketliliğindeki değişiklikleri izlemek yoluyla, AKE reseptör-ligand bağlanmasının birçok yönünü araştırmak için harika bir tekniktir (Liu et al., 1998).



Yılmaz, C ve ark., 2022

AKE, reseptör-ligand çiftinin bağlanma gücüne ve çalışma tekniğine bağlı olarak (1) immobilizasyon modu, (2) dinamik denge modu ve (3) dengedışı mod olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Denge modlu AKE, güçlü bağlanma sistemlerini incelemek için uyarlanmıştır, çünkü malzeme dengelenmiş bir reseptör ve ligand karışımı olarak sunulurken, elektroforez ortamı sadece destekleyici tamponu içerir. KE, bu koşullarda serbest ve bağlı reseptör moleküllerini ayırmak ve ayırt etmek için sadece bir araç görevi görür. Zayıf ila orta dereceli bağlanma sistemleri için dinamik denge modlu AKE sıklıkla kullanılır. Bu yöntemde, reseptör numune olarak enjekte edilirken, çalışan tampona çeşitli konsantrasyonlardaki ligandlar eklenir. Hızlı "açma-kapama" (on-and-off) kinetiği nedeniyle, bu örnekte serbest ve bağlı moleküller ayırt edilemez; bunun yerine, her ikisi de tekil tepe noktaları olarak tanımlanır. İmmobilizasyon modlu AKE'de ise, numune (alıcı) bir elektrik alanı kullanılarak aktif yüzey üzerinde hareket ettirilirken ligand kapiler duvara veya daha sıklıkla, uygun bağlanma kimyası kullanılarak, bir destekleyici malzemeye bağlı bulunması söz konusudur. Bir kez daha, reseptörün yerdeğiştirim şekli, reseptör-ligand etkileşiminin yoğunluğunun güvenilir bir göstergesidir (Heegaard, Nilsson, & Guzman, 1998).

Çeşitli kapiler elektroforez teknikleri arasında AKE benzersiz bir

ayırma tekniğidir. Etkileşen türlerin elektroforetik hareketliliklerinin ölçülmesine ve yerdeğiştirim periyotlarının izlenmesine imkan verir. Biyomoleküller arasındaki etkileşimleri tanımlamak ve ölçmek için kullanılır. Protein-protein etkileşimleri hemen hemen her biyolojik işlev için çok önemlidir. Bu etkileşimlerin anlaşılmasıyla yeni ve güçlü ilaçların tasarlanması daha kolay hale gelmektedir. Biyolojik olarak önemli birden fazla molekül arasındaki etkileşimler, moleküler biyolojideki gelişmeler nedeniyle daha iyi anlaşılmıştır. Bu tür etkileşimler, biyolojik sistemlerin nasıl çalıştığını ve moleküler mekanizmalarının insan sağlığını ve hastalıklarını nasıl etkilediğini anlamak için gereklidir. Terapötik bir hedef protein ile doğal veya kimyasal bileşikler arasındaki bağlanma ilişkisini çözmek ve tanımlamak için, bir yüksek tarama yöntemi olan AKE kullanılır. Bu yöntem aynı zamanda protein-protein etkileşimlerinin stokiyometrisini hesaplamak, bağlanma sabitlerini ölçmek ve kinetik hız sabitlerini tahmin etmek için de kullanılır. Biyomoleküler komplekslerin stokiyometrileri ve bağlanma ve ayrışma sabitleri AKE kullanılarak belirlenebilir. AKE, proteinler ve ilaçlar, proteinler ve DNA, peptidler ve karbonhidratlar, peptidler ve peptidler, DNA ve boya(lar), karbonhidratlar ve ilaçlar ve hatta antijenler ve antikorlar arasındaki etkileşimler dahil olmak üzere çeşitli etkileşimleri araştırmak için rutin olarak kullanılmaktadır.

AKE, geleneksel afinite kromatografisine ve klasik jel afinite elektroforezine benzer; çünkü bunların tümünde ayrımların gerçekleştirilmesi "özel" etkileşimlere dayanır. Bununla birlikte, AKE zaten rakipsiz bir avantaja sahiptir, çünkü tampon koşulları (iyonik güç ve pH), gerçek fizyolojik ortamın mükemmel bir kopyasını sağlayacak şekilde ayarlanabilir. Ayrıca kapiler kanalın duvarına karşı adsorpsiyon olması sorununu da önleyebilen bir sisteme dayanır ki bu da araştırmacılara birçok bağlanma sürecini karakterize etmede daha yüksek doğruluk sağlar (Wang et al., 2021).

AKE'nin temeli, net bir yüke sahip analitlerin çözünür ortamdaki elektroforetik ayrılmasına dayanır. Proteinler, tamponlar kullanılarak belirli bir pH'ya ayarlanan KE koşullarına tabi tutulur. pH'ya bağlı protein çökelmesini önlemek için, bu pH proteinlerin izoelektrik noktasından farklı olacak şekilde seçilir. Yerdeğişim hızı, tipik olarak kütle-yük oranına bağlı olmasına rağmen, hedefe bağlı olarak değişir. Farklı proteinler veya izoformlar değişen hızlarda hareket eder. Fotoçoğaltıcı tüp kullanılmasıyla saptama gerçekleştirilir ve bir KE profili oluşturulur. Böylece yeterince yüksek bir çözünürlük sağlanır. Lazerle indüklenen floresan tespiti, nanomolar altı protein konsantrasyonunun tahmin edilmesini sağlar.

Biyomoleküler etkileşimleri incelemek için aşağıdaki AKE teknikleri mevcuttur:

(a) Dengeli karışımların dengedışı kapiler elektroforezi (DKDKE): Son birkaç yılda, sulu elektroforetik yöntemleri desteklemek için susuz kapiler elektroforez olarak bilinen yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Susuz kapiler elektroforezde, organik çözücülerin kullanımı çözünenleri daha çözünür hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda önemli ayırma özellikleri üzerinde kontrol sağlar. DKDKE, daha az seçim sekansı ile ligand sentezini mümkün kıldığından, protein bağlanma etkileşimlerini yüksek verimlilikle seçmek için güçlü bir tekniktir. Hem ligandların seçimi hem de bağlanma sabitlerinin belirlenmesi DKDKE kullanılarak yapılabilir. Ek olarak, bu teknik, kapsamlı kinematik yetenekleri nedeniyle ligand-reseptör etkileşiminin bilinen K_d, k_{off} ve k_{on}'a sahip ligandlarının seçimini kolaylaştırabilir. Güçlü veya yavaş ayrışan kompleksler, ligand ve analit içermeyen arka plan elektrolitinde (APE) dengelenmiş ligand ve analit karışımlarının dengedışı modlu AKE'i kullanılarak incelenebilir. Analit, ligand ve analit-ligand kompleksinin denge konsantrasyonları ve kompleksin stabilite sabiti pik bölgelerden hesaplanabilir (Berezovski et al., 2005).

(b) Dinamik ligand değişimi-afinite kapiler elektroforezi (DLD-AKE): Ligand değişimi ve protein üç boyutlu yapısının açılması işlemleri elektromigrasyon sırasında kapiler içinde entegre olduğundan, kapalı (offline) numune ön işlemesi olmadan bir proteinin konformasyonel stabilitesini ve birden fazla liganda karşı göreli afinitelerini ölçmek için yararlı bir platformdur. Analit-ligand kombinasyonunun gelişimi, analitin elektroforez boyunca yavaşça göç etmesine neden olur. Bu yöntem, kararlılık sabiti tahminini analitin etkin hareketliliğinin ölçümüne dayandırdığından, analitin tamamen saf olması veya konsantrasyonunun kesin olarak bilinmesi gerekmez (Seguí-Lines, Gavina, D'Amaral, & Britz-McKibbin, 2007).

(c) Kısmi doluşlu - AKE (KD-AKE): Bu modla işletilen AKE'de APE'deki kapilerin yalnızca bir kısmını ligand çözeltisi ile doldurur. Geleneksel AKE ile karşılaştırıldığında, bu yöntemin birçok avantajı vardır. Kısa bir ligand bölgesi kullanıldığı için, ligandın APE'ye tüm kapiler boyunca ya da elektrotların birinin veya her ikisinin kapileri boyunca çeşitli konsantrasyonlarda verilmesi ihtiyacını ortadan kalkar. Bu da son derece düşük ligand tüketimi ile sonuçlanır. Bağlanma sabitleri, analitin migrasyon süresindeki değişiklikler ile kapilerin ligand bölgesindeki ligand miktarı arasındaki doğrusal ilişkinin grafikteki eğiminden belirlenebilir (Villareal et al., 2003).

(d) Frontal analiz - AKE (FA-AKE): Frontal analizde, kapilere substrat, ligand ve tamponda üretilen kompleks dahil olmak üzere önceden dengelenmiş karışım enjekte edilir. Kapilerdeki tek madde tampondur. FA-AKE'de, çeşitli analit-ligand oranlarında uzun bir dengelenmiş analit-ligand karışımı bölgesi dahil edildikten sonra kapilerde serbest analit, analit-ligand kompleksi ve serbest liganddan oluşan bir bölge üretilir.

Elektroferogramlar üzerinde analit veya ligand bölgelerinin yüksekliklerinden komplekslerin denge konsantrasyonlarını, bağlanma sabitlerini ve stokiyometrisini hesaplamak mümkündür. Ek olarak, analit-ligand kompleksinin çeşitli analit-ligand oranlarında kapiler içine elektrokinetik olarak enjekte edildiği benzersiz bir FA-AKE formu olan "sürekli FA-AKE", bu parametreleri belirlemek için kullanılabilir (Øtergaard & Heegaard, 2003; Seyrek, Hattori, & Dubin, 2004).

(e) Hummel-Dreyer Yöntemi: Başlangıçta kromatografi için geliştirilen Hummel-Dreyer yöntemi daha sonra kapiler elektroforez için uyarlanmıştır. Küçük bir miktar ligand, tamponda çözüldükten sonra kapiler içine enjekte edilir. Substratı içeren tampon kapiler, kaynak şişe ve hedef şişe içine yerleştirilir. Ligand içeren numunedeki serbest substratın başlangıç konsantrasyonu, denge konsantrasyonuna düşürülür. Tükenim zirvesinin alanı, bağlı substrata karşılık gelir ve substratın hızı ile hareket eder. Kompleks ve ligand tarafından bir pozitif tepe (pik) üretilir. Konsantrasyon birimleri cinsinden ölçüldüğünde, pozitif kompleks tepe noktası, substrat tükenmesinin negatif tepe noktası ile aynı alana sahiptir. Serbest substrat konsantrasyonunu hesaplamak için negatif pik alanı, substrat konsantrasyonuna göre kalibre edilmelidir. Bu, kapilere (ligand olmadan) çeşitli substrat konsantrasyonları enjekte edilerek gerçekleştirilir (Berger & Girault, 2003; Šoltés, 2004).

(f) Boşluk Yöntemi: Boşluk yaklaşımında, numune olarak boş bir tampon çözeltisi enjekte edilirken, ayırma tamponu ise kompleksi oluşturan tüm öğeleri içerir. Elektrik alanındaki konsantrasyon boşlukları, tükenmiş olan ilgili kimyasalların hareketliliğine göre yer değiştirir. "Kompleks boşluk pik alanı", enjeksiyon sırasında yer değiştiren kompleksin miktarı ile orantılıyken, "substrat boşluk pik alanı", serbest substrat miktarı ile orantılıdır. Kalibre etmek için tampon, artan konsantrasyonlarda substrat ile karıştırılarak enjekte edilir. Serbest konsantrasyon, ek substratın pik alanına göre grafiğini çizerek ve boş pik alanını doldurmak için gereken konsantrasyon olan sıfır absorbansa ekstrapolasyon yaparak hesaplanabilir (Dvořák, Svobodová, Beneš, & Gaš, 2013; Erim & Kraak, 1998).

Mikrokapiler elektroforez (MKE) geleneksel KE'den daha anantajlıdır çünkü nanolitre ölçeğinde veya daha küçük numune hacimleriyle yüksek verimli analiz sağlar. MKE'de kullanılan birçok mikroçip, daha hızlı analiz, daha az reaktif ve numune kullanımı ve daha yüksek verim sağlar. Ayrıca sahada analiz imkanı verir. Bu, uzay, çevre, adli tıp, gıda ve tıp dahil olmak üzere çeşitli alanlarda çok önemlidir (Van Schepdael, 2016).

Kaynaklar

Berezovski, M., Drabovich, A., Krylova, S. M., Musheev, M., Okhonin, V., Petrov, A., & Krylov, S. N. (2005). Nonequilibrium capillary electrophoresis of equilibrium mixtures: A universal tool for development of aptamers. *Journal of the American Chemical Society*, 127(9), 3165–3171. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1021/JA042394Q/SUPPL_FILE/JA042394QSI20050111_075505.PDF

Berger, G., & Girault, G. (2003). Macromolecule-ligand binding studied by the Hummel and Dreyer method: Current state of the methodology. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 797(1–2), 51–61. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00482-3

Bertaut, E., Goossens, J. F., Landy, D., & Danel, C. (2020). Binding constants determination of cyclodextrin inclusion complexes by affinity capillary electrophoresis. How to overcome the limitations induced by the UV-detector? *Journal of Chromatography A*, 1623, 461209. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2020.461209

Charles, H. (2006). Microchip Capillary Electrophoresis. *Microchip Capillary Electrophoresis*. Retrieved from https://doi.org/10.1385/1597450766

Cohen, A. S., Karger, B. L., Terabe, S., & Smith, J. A. (1987). High-performance capillary electrophoretic separation of bases, nucleosides, and oligonucleotides: retention manipulation via micellar solutions and metal additives. *Analytical Chemistry*, 59(7), 1021–1027. Retrieved 25 November 2022 from https://doi.org/10.1021/AC00134A020

Deng, D. L., Zhang, J. Y., Chen, C., Hou, X. L., Su, Y. Y., & Wu, L. (2012). Monolithic molecular imprinted polymer fiber for recognition and solid phase microextraction of ephedrine and pseudoephedrine in biological samples prior to capillary electrophoresis analysis. *Journal of Chromatography. A*, 1219, 195–200. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.11.016

Dvořák, M., Svobodová, J., Beneš, M., & Gaš, B. (2013). Applicability and limitations of affinity capillary electrophoresis and vacancy affinity capillary electrophoresis methods for determination of complexation constants. *ELECTROPHORESIS*, 34(5), 761–767. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1002/ELPS.201200581

Dziomba, S., Ciura, K., & Dawid, M. (2019). The on-line preconcentration of nanoparticles in electromigration techniques. *Journal of Chromatography A*, 1606, 360332. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2019.06.053

Erim, F. B., & Kraak, J. C. (1998). Vacancy affinity capillary electrophoresis to study competitive protein-drug binding. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, 710(1–2), 205–210. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00127-3

Everaerts, F. M., Beckers, J. L., & Verheggen, T. P. E. M. (1976). Isotachophoresis : theory, instrumentation, and applications, 418. Retrieved 22 November 2022 from https://books.google.com/books/about/Isotachophoresis.html?id=iJswlAEACAAJ

Frost, N. W., Jing, M., & Bowser, M. T. (2010). Capillary electrophoresis. *Analytical Chemistry*, 82(12), 4682–4698. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1021/AC101151K/ASSET/AC101151K.FP.PNG_V03

Gao, Z., & Zhong, W. (2022). Recent (2018–2020) development in capillary electrophoresis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414(1), 115–130. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1007/S00216-021-03290-Y/FIGURES/5

Hamidi, S., & Jouyban, A. (2015). Pre-Concentration Approaches Combined with Capillary Electrophoresis in Bioanalysis of Chiral Cardiovascular Drugs. *Pharmaceutical Sciences*, 21(4), 229–243. Retrieved 22 November 2022 from https://doi.org/10.15171/PS.2015.42

Heegaard, N. H. H., Nilsson, S., & Guzman, N. A. (1998). Affinity capillary electrophoresis: important application areas and some recent developments. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 715(1), 29–54. Retrieved from https://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00258-8

Hjalmarsson, S. G., & Baldesten, A. (2008). Capillary Isotachophoresis. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/10408348108542743*, 11(4), 261–352. Retrieved 23 November 2022 from https://doi.org/10.1080/10408348108542743

Kartsova, L. A., & Bessonova, E. A. (2009). Preconcentration techniques in capillary electrophoresis. *Journal of Analytical Chemistry 2009 64:4*, 64(4), 326–337. Retrieved 22 November 2022 from https://doi.org/10.1134/S1061934809040029

Kitagawa, F., & Otsuka, K. (2014). Recent applications of on-line sample preconcentration techniques in capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1335, 43–60. Retrieved from https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.10.066

Lee, W. H., & Her, G. R. (2009). The development of a two-leveled two cross interface for on-line coupling solid-phase extraction and capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Electrophoresis*, 30(10), 1675–1683. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1002/ELPS.200800709

Liu, J., Abid, S., Hail, M. E., Lee, M. S., Hangeland, J., & Zein, N. (1998). Use of affinity capillary electrophoresis for the study of protein and drug interactions. *Analyst*, 123(7), 1455–1459. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1039/A800285A

Malá, Z., & Gebauer, P. (2019). Recent progress in analytical capillary isotachophoresis. *Electrophoresis*, 40(1), 55–64. Retrieved 23 November 2022 from https://doi.org/10.1002/ELPS.201800239

Markuszewski, M. J., Bujak, R., & Daghir, E. (2013). Capillary Isoelectric Focusing, 119–132. Retrieved 23 November 2022 from https://doi.org/10.1007/978-3-642-35043-6_7

Muijselaar, P. G., Otsuka, K., & Terabe, S. (1997). Micelles as pseudo-stationary phases in micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Chromatography. A*, 780(1–2), 41–61. Retrieved 25 November 2022 from https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00632-8

Nishi, H., Tsumagari, N., Kakimoto, T., & Terabe, S. (1989). Separation of water-soluble vitamins by micellar electrokinetic chromatography. *Journal of Chromatography*, 465(2), 331–343. Retrieved 25 November 2022 from https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)92671-8

Øtergaard, J., & Heegaard, N. H. H. (2003). Capillary electrophoresis frontal analysis: principles and applications for the study of drug-plasma protein binding. *Electrophoresis*, 24(17), 2903–2913. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1002/ELPS.200305526

Ragab, M. A. A., & El-Kimary, E. I. (2021). Recent Advances and Applications of Microfluidic Capillary Electrophoresis: A Comprehensive Review (2017-Mid 2019). *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 51(8), 709–741. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1765729

Schmitt-Kopplin, P. (Ed.). (2016). Capillary Electrophoresis, 1483. Retrieved 22 November 2022 from https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6403-1

Seguí-Lines, G., Gavina, J. M. A., D'Amaral, J. C., & Britz-McKibbin, P. (2007). High-throughput screening of holoprotein conformational stability by dynamic ligand exchange-affinity capillary electrophoresis. *The Analyst*, 132(8), 741–744. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1039/B705469F

Seyrek, E., Hattori, T., & Dubin, P. L. (2004). Frontal analysis continuous capillary electrophoresis for protein-polyelectrolyte binding studies. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 276, 217–228. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1385/1-59259-798-X:217/COVER

Šoltés, L. (2004). The Hummel-Dreyer method: impact in pharmacology. *Biomedical Chromatography : BMC*, 18(4), 259–271. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1002/BMC.338

Terabe, S. (2009). Capillary separation: micellar electrokinetic chromatography. *Annual Review of Analytical Chemistry (Palo Alto, Calif.)*, 2, 99–120. Retrieved 25 November 2022 from https://doi.org/10.1146/ANNUREV.ANCHEM.1.031207.113005

Van Schepdael, A. (2016). Recent Advances in Portable Analytical Electromigration Devices. *Separations 2016, Vol. 3, Page 2*, 3(1), 2. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.3390/CHROMATOGRAPHY3010002

Villareal, V., Kaddis, J., Azad, M., Zurita, C., Silva, I., Hernandez, L., … Gomez, F. A. (2003). Partial-filling affinity capillary electrophoresis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 376(6), 822–831. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1007/S00216-003-1999-6

Voeten, R. L. C., Ventouri, I. K., Haselberg, R., & Somsen, G. W. (2018). Capillary Electrophoresis: Trends and Recent Advances. *Analytical Chemistry*, 90(3), 1464–1481. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1021/ACS.ANALCHEM.8B00015/ASSET/IMAGES/LARGE/AC-2018-000153_0010.JPEG

Wang, Y., Adeoye, D. I., Ogunkunle, E. O., Wei, I. A., Filla, R. T., & Roper, M. G. (2021). Affinity Capillary Electrophoresis: A Critical Review of the Literature from 2018 to 2020. *Analytical Chemistry*, 93(1), 295–310. Retrieved 20 November 2022 from https://doi.org/10.1021/ACS.ANALCHEM.0C04526/ASSET/IMAGES/ACS.ANALCHEM.0C04526.SOCIAL.JPEG_V03

Wehr, T., Zhu, M., & Rodriguez-Diaz, R. (1996). Capillary isoelectric focusing. *Methods in Enzymology*, 270, 358–374. Retrieved 23 November 2022 from https://doi.org/10.1016/S0076-6879(96)70018-6

Xie, H. Y., He, Y. Z., Gan, W. E., Yu, C. Z., Han, F., & Ling, D. S. (2010). In-line coupling headspace liquid-phase microextraction with capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography. A*, 1217(8), 1203–1207. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2009.12.028

Zhang, X., & Zhang, Z. (2011). Sweeping under controlled electroosmotic flow and micellar electrokinetic chromatography for on-line concentration and determination of trace phlorizin and quercitrin in urine samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56(2), 330–335. Retrieved 19 November 2022 from https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2011.05.016

Zhang, Z., Zhang, F., & Liu, Y. (2013). Recent advances in enhancing the sensitivity and resolution of capillary electrophoresis. *Journal of Chromatographic Science*, 51(7), 666–683. Retrieved 22 November 2022 from https://doi.org/10.1093/CHROMSCI/BMT012

BÖLÜM 15

GLUTATYON S-TRANSFERAZLAR VE ENZİM İNHİBİSYONU

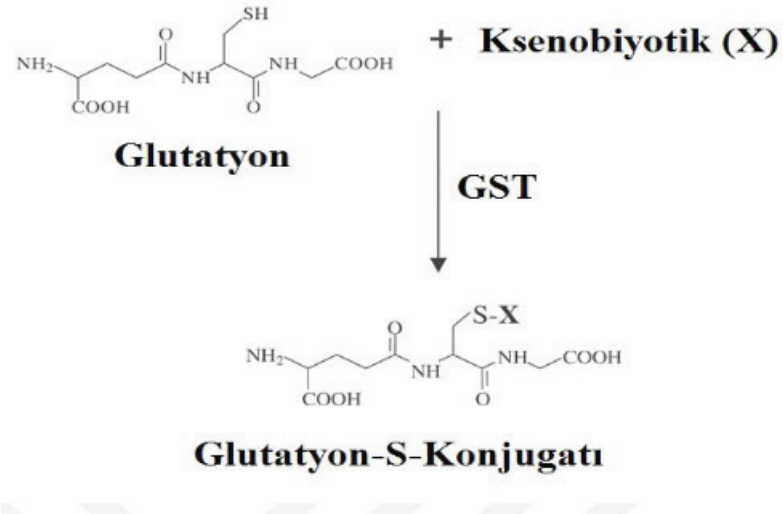
Doğan ÇETİN[1], MetinKONUŞ[2], Menderes SUİÇMEZ[3]

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ORCID: 0000-0002-5733-4007
2 ,Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ORCID: 0000-0002-9953-1375
3 Prof.Dr., Hitit Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ORCID: 0000-0003-0890-8235

1. Glutatyon S-Transferazlar

1.1. Genel bilgi

Genellikle karsinojenler, mutajenler, diğer zararlı kimyasal maddelerin hücre içerisindeki detoksifikasyonunda görev alan glutatyon S-transferazlar (E.C.2.5.1.18) GST şeklinde sembolize edilen ve birçok izozimi bulunan bir enzim ailesidir (Mannervik ve ark., 1988; Arı ve Dere, 2003). GST enzimi canlı sistemlerin çoğunda yaygın bir şekilde eksprese edilir. Bu enzim eksojen ve endojen kaynaklı çeşitli elektrofil ksenobiyotikleri glutatyon (γ-glutamil-sisteinil-glisin, GSH) ile konjuge ederek onları toksik olmayan forma çevirip detoksifikasyonda rol alarak hücresel korumada rol alır (Laborde, 2010). Glutatyon S-transferazlar detoksifikasyon görevini, indirgenmiş GSH'ın tiyol (-SH) grupları yardımıyla elektrofilik bir gruba sahip ksenobiyotikler üzerine nükleofilik atak reaksiyonlarını katalizlerler (Şekil 1). Bu şekilde, GST'ler biyolojik detoksifikasyon metabolizmasının son ürünü olan suda çözünür merkapturik asidin oluşumunda ilk basamağı katalizlerler (Türkan, 2015).



Şekil 1. GST enziminin ksenobiyotik metabolizması (Özer,2019).

Globüler ve dimerik protein yapısında olan GST enzimlerinin her alt birimi katalitik bölgeye sahiptir. Her bir alt birim 200 ile 240 aminoasitten oluşur ve her bir alt birim, N-terminal domain ve C-terminal alanı olmak üzere iki alandan meydana gelir. N-terminalanı bir β-tabakası ve 3 α-heliks yapısının birleşmesiyle oluşan 80 aminoasitlik bir diziden meydana gelir ve bu domain GSH'ın bağlandığı G bölgesini içerir. C-terminal alan ise 5 veya 6 α-sarmal yapısından oluşan aminoasit dizisine sahiptir

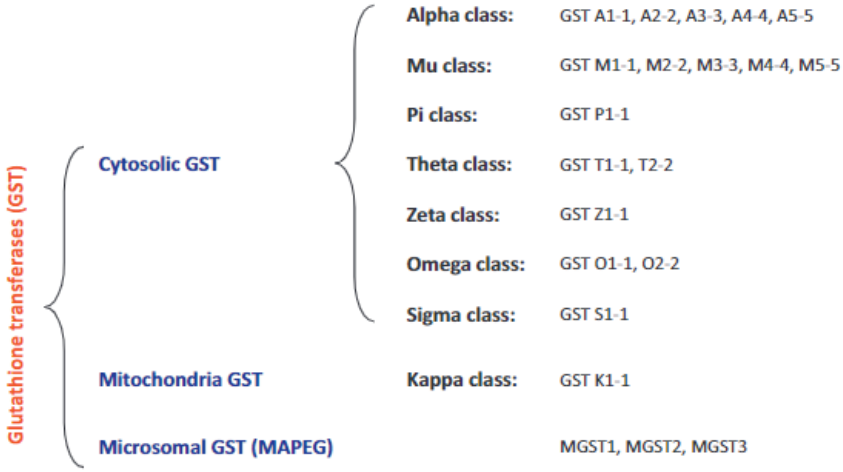
ve hidrofobik olan elektrofillerin bağlandığı H bölgesinin büyük bir kısmını içerir (Whalen ve Boyer, 1998; Bucciarelli ve ark., 1999; Boušová ve Skálová, 2012).

G bölgesi, GSH'ın enzime bağlandığı cep şeklinde bir bölgedir. GSH'ın G bölgesine bağlanma seçiciliği çok yüksektir ve bu yüzden G bölgesi GST sınıfları arasında iyi korunmuştur. H bölgesi ise farklı substratları bağlayabilir ve GST izozimlerinin özgünlüğünü belirler (Adang ve ark., 1990; Deponte, 2013).

Glutatyon S-transferazlar böceklerde, memelilerde, kuşlarda ve birçok mikroorganizmada bulunmaktadırlar. En fazla miktarda karaciğerde bulunan bu enzim kas, akciğer, ince bağırsak ve kalın bağırsakların sitozolünde ve membranında bulunmaktadır. Bu organların sitozolündeki protein içeriğin %5'ini GST enzimi oluşturur. Özellikle bu organlarda GST enzim seviyesinin yüksek olması bu organların dışarıdan gelen ksenobiyotiklerle yüksek temasından ve GST'nin detoksifikasyonda görev almasından kaynaklanmaktadır (Arı ve Dere, 2003; Türkan, 2015).

GST'ler mikrozomal, sitozolik ve mitokondriyal olmak üzere üç formda (Şekil 2) bulunmaktadırlar (Jakobsson ve ark., 1999). Memeli Kappa sınıfının mitokondriyal GST izoenzimleri dimeriktir ve 226 aminoasit biriminden oluşur. Fare, sıçan ve insanlarda yalnızca tek bir kappa GST bulunur. Mikrozomal GST'ler, yapı olarak mitokondriyal ve sitozolik GST gruplarından ayrılırlar. Bu GST grubu membrana bağlı olarak bulunurlar ve birçok proteininde rol aldığı eikozanoidlerin üretiminde rol alırlar (Jakobsson ve ark., 1999; Hayes ve ark., 2005).

Memelilerde en büyük aileyi oluşturan GST'ler sitozolik GST'lerdir. Amino asit dizisi, kimyasal özellikleri ve immünolojik özelliklerine göre memelilerde sitolozolik GST'ler (Şekil 6); alfa (α), teta (θ), mu (μ), sigma (σ),zeta (ζ), pi (π),omega (ω) ve olarak 7 farklı gruba ayrılır (Tozkoparan ve Aytaç, 2007).

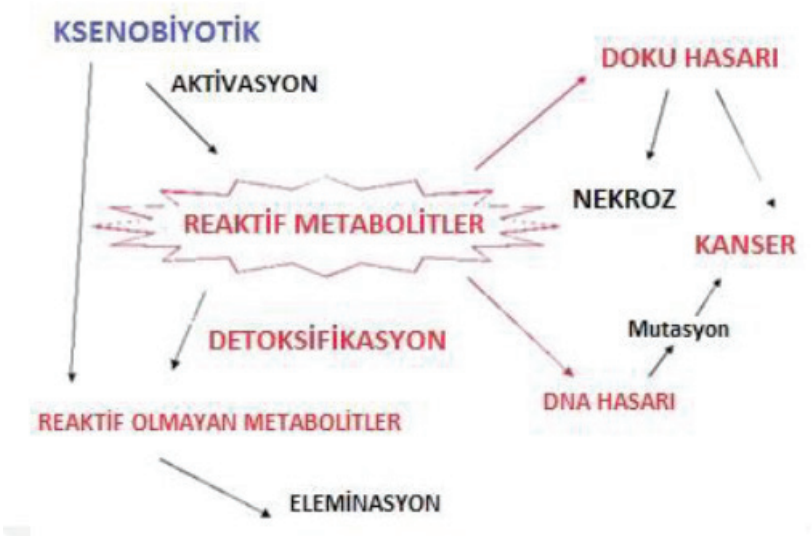


Şekil 2. İnsan Glutatyon S-transferazların amino asit dizilerine göre sınıflandırılması (Wu ve Dong, 2012).

1.1.1. Biyolojik detoksikasyon

Canlı organizmalar günlük aktivitelerinde çeşitli tehlikeli bileşiklere maruz kalırlar. Bu bileşikler, endojen kaynaklı veya böcek ilaçları, hava kirliliği ve herbisitler gibi eksojen kimyasallar olabilir. Canlılarda bulunan detoksifikasyon sistemleriyle, canlılar bu tehlikeli maddelerin uzaklaştırılmasını sağlarlar (Thier ve ark., 2003).

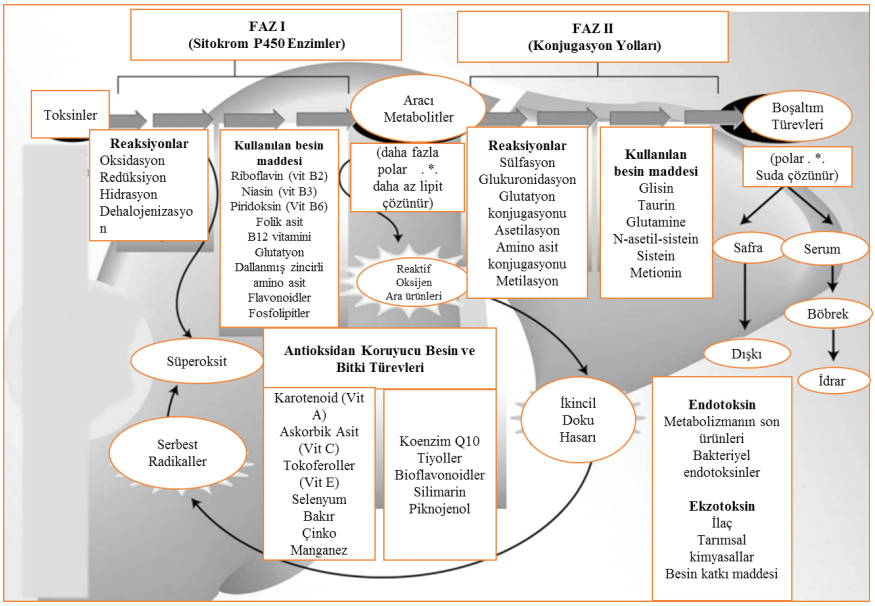
Hücre içerisine giren ksenobiyotikler ya reaktif moleküllere dönüşürler yada nötralize edilerek vücuttan atılırlar (Şekil 3). Reaktif moleküllere dönüştürülmeleri halinde bu moleküller dokularda birikerek DNA hasarı, nekroz, doku hasarı ve mutasyonlar gibi organizmada çeşitli problemlere sebep olurlar (Koçdoğan, 2016).



Şekil 3. Ksenobiyotik metabolizması (Koçdoğan, 2016).

Canlılardaki biyolojik detoksifikasyon için Roger Williams tarafından 1947'de iki mekanizma belirtilmiştir. Bu mekanizmalardan ilki olan faz I mekanizması, detoksifikasyona uğrayacak bileşiğe bir oksijenin katılmasıyla reaktif bir molekülün oluşması şeklinde gerçekleşir.

Faz 1 reaksiyonları ana reaksiyonlarını karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunan sitokrom P450 enzim sistemi oluşturur. Konjugasyon reaksiyonları olarak bilinen faz 2 reaksiyonları genel olarak faz 1 reaksiyonlarından daha sonra gerçekleşir. Faz 2 reaksiyonlarında, toksik bileşiğe hidroksilasyon, sülfasyon, glutatyonilasyon ve glukuronidasyon reaksiyonlarıyla toksik bileşiğe hidrofilik bir grup eklenerek toksik bileşik organizmadan uzaklaştırılır (Liska ve ark., 2006). Karaciğerdeki Faz 1 ve Faz 2 detoksifikasyon yolları Şekil 4'te gözükmektedir.



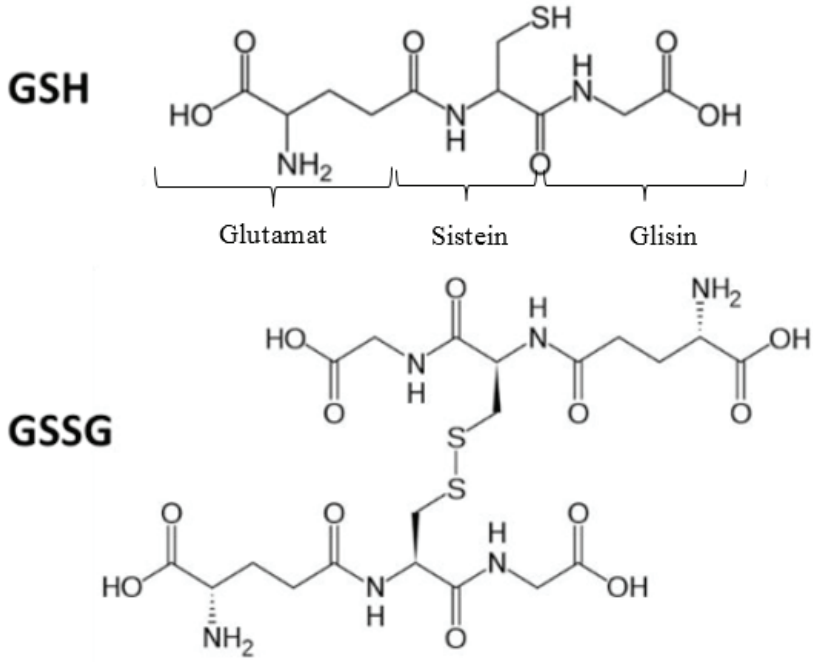
Şekil 4. Karaciğerdeki faz 1 ve faz 2 detoksifikasyon yolları ve detoksifikasyona yardımcı besinler (Liska ark., 2006).

Konjugasyon için glutatyonu kullanan glutatyon S-transferaz enzim ailesi faz 2 detoksifikasyon reaksiyonlarında rol alır. Faz I reaksiyonundan sonra GSH, ksenobiyotikleri daha hidrofilik ve daha az toksik yapan GST'ler tarafından ksenobiyotiklere konjuge edilir. Glutatyon molekülündeki sülfidril grubu (-SH) güçlü nükleofilik bir grup gibi hareket ederek toksik bileşiklerin merkezine bağlanarak onların nötralize olmalarını sağalar. Glutatyon konjugatları vücuttan atılmadan önce spesifik enzimlerle glutamil ve glisin gruplarını kaybeder ve yapısına asetil grubu eklenir. Böylece merkapturik asit oluşur ve idrarla vücuttan atılır (Ioannides, 2002;Liska ve ark., 2006; Allocati ve ark., 2018).

1.1.2. Glutatyon

Glutatyon S-transferazlar aracılığıyla toksik bileşiklerin konjugasyon reaksiyonlarında rol alan glutatyon (GSH), glisin, sistein ve glutamattan (Şekil 5) oluşan bir tripeptittir (Estrela ve ark., 2006).

Glutatyonun detoksifikasyon haricinde de birçok görevi vardır. Hücreyi oksidatif stresten ve çevresel etmenlerden kaynaklanan serbest radikallere karşı korumada, hücre çoğalmasında, bağışıklık yanıtında ve sinyal iletiminde, amino asitlerin taşınmasında ve kalsiyum homeostazisinde rol oynar (Jefferies ve ark., 2003; Estrela ve ark., 2006; Ahanger ve ark., 2018).



Şekil 5. İndirgenmiş glutatyon (GSH) ve oksitlenmiş glutatyon (GSSG) (Bertoni ve ark., 2019).

Glutatyon, çoğu hücrede 5 milimolar konsantrasyon gibi yüksek seviyelerde bulunan bir tripeptittir. Hücrelerde glikoz, potasyum ve kolesterol ile aynı konsantrasyondadır. Glutatyon metabolik aktivite göz önüne alındığında, bu kadar yüksek bir seviye onun önemini vurgulamaktadır. Glutatyon, hücrelerde indirgenmiş glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) olmak üzere 2 farklı formda bulunmaktadır. Oksitlenmiş glutatyon aslında kükürt atomlarında birbirine bağlanmış 2 indirgenmiş glutatyondan (Şekil 5) meydana gelir. GSH'ın GSSG'ye oranı, hücrenin redoks durumunu belirler. Dinlenme halindeki sağlıklı hücrelerde GSH/GSSG oranı >100 iken, oksidan strese maruz kalan hücrelerde bu oran 1 ile 10'a kadar düşer. Glutatyon aynı zamanda birçok proteinin sülfidril gruplarını indirgenmiş formlarında tutan bir tiyol tamponu olarak kabul edilmektedir (Jefferies ve ark., 2003; Pizzorno, 2014).

1.2. Sitozolik Glutatyon S-Transferazlar

Memeli sitozolik glutatyon S-transferazların tümü, 199-244 amino asit uzunluğundaki alt birimlerle dimeriktir. Memelilerdeki sitozolik glutatyon S-Transferazlar yedi farklı sınıfa ayrılır. Bunlar pi, teta, zeta, alfa, mü, sigma ve omega şeklindedir. Ayrıca bu yedi izomerlerde kendi aralarında alt birimlere ayrılırlar (Şekil 6).

Diğer sitozolik GST sınıfları, yani Epsilon, Beta, Delta,"U", Tau, Phi, ve Lambda sınıfı GST'ler memeli olmayan türlerde tanımlanmıştır. Kemirgenlerde ve insanlarda, bir sınıf içindeki sitozolik GST izoenzimleri tipik olarak >%40 özdeşliği paylaşır ve sınıflar arasındakiler <%25 özdeşliği paylaşır (Mannervik ve ark., 2005; Hayes ve ark., 2005).

İnsanda amino asit dizilerine göre yedi ana sınıfa ayrılan sitozolik GST izozimleri; omega (iki üye), alfa (beş üye), zeta (bir üye), pi (bir üye), mu (beş üye), teta (iki üye) ve sigma (tek üyeli) alt aileleri oluşturur (Wu ve Dong, 2012). Mu ve alfa sınıflarındaki GST'ler heterodimerler oluşturabildiklerinden dolayı, bu alt birimlerden daha fazla sayıda izoenzim üretilebilir (Hayes ve Pulford, 1995).

Enzim	Sınıf	Gen	Kromozom bandı
GST A1-1	Alfa	GSTA1	6p12
GST A2-2	Alfa	GSTA2	6p12
GST A3-3	Alfa	GSTA3	6p12
GST A4-4	Alfa	GSTA4	6p12
GST A5-5	Alfa	GSTA5	6p12
GST M1-1	Mu	GSTM1	1p13
GST M2-2	Mu	GSTM2	1p13
GST M3-3	Mu	GSTM3	1p13
GST M4-4	Mu	GSTM4	1p13
GST M5-5	Mu	GS M5	1p13
GST P1-1	Pi	GSTP1	11q13
GST T1-1	Teta	GSTT1	22q11.2
GST T2-2	Teta	GSTT2	22q11.2
GST Z1-1	Zeta	GSTZ1	14q24.3
GST O1-1	Omega	GSTO1	10q24.3
GST O2-2	Omega	GSTO2	10q24.3
PGD2/GST S1-1	Sigma	PGD2	4q22.3

Şekil 6. İnsan sitozolik glutatyon S-transferazların izozimleri (Mannervik ve ark., 2005).

İlk defa insan GST (pi sınıfı) X-ışını kristalografisi ile yapısı 1992'de bildirilmiştir. Son 30 yılda, insan GST'leri için kristal yapıların sayısında büyük bir artış görüldü. İlaç metabolize eden enzimlerin işlevlerinin anlaşılması, kristal yapıların mevcudiyeti sayesinde büyük ölçüde kolaylaştırılmıştır (Reinemer ve ark.,1992; Dong ve ark., 2012).

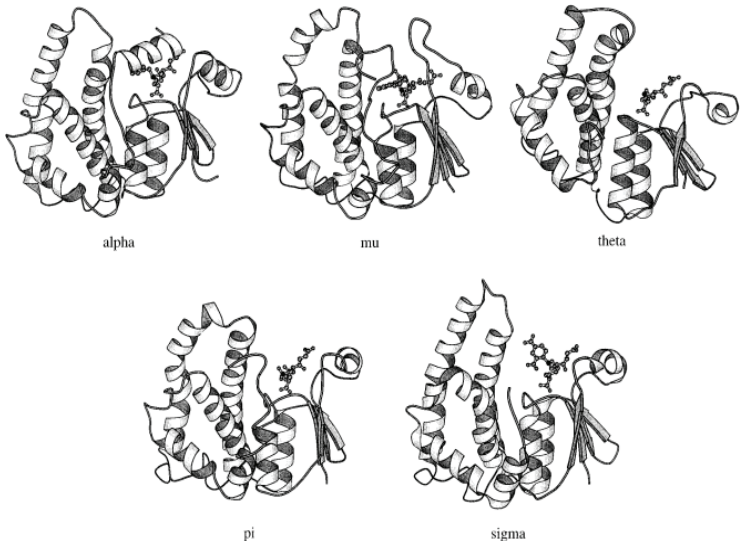
1.2.1. Glutatyon S-Transferazların Yapıları

Glutatyon S-Transferazların birçok formu X-ışını kromatografisi yardımıyla tespit edilmiştir. Protein veri bankalarından GST'nin birçok formuna ulaşabilmek mümkündür. GST enzimleri dimerik yapıdadırlar ve alt birimlerden oluşurlar. Bu alt birimler 24-29 kDa ağırlığında ve yakla-

şık olarak 210 amino asitten meydana gelirler. Farklı sınıf GST'ler arasında aminoasit dizi benzerliği %30'dan az olmasına rağmen birbirine benzer protein katlanmaları gösterirler (Muşdal, 2012).

GST enzim dizilerinde iki korunmuş bölge (G ve H bölgeleri) bulunmaktadır. Bu bölgelerden G bölgesi glutatyonun bağlandığı bölgedir ve bu bölge GST sınıfları arasında oldukça iyi korunmuştur. Diğer bölge olan H bölgesi elekrofilik ve hidrofobik substratların bağlandığı bölgedir. Bu bölge G bölgesine göre daha az korunmuştur ve GST substrat çeşitliliğini sağlar (Armstrong, 1997; Arı ve Dere, 2003; Deponte, 2013).

GST enzim dizilerinde bazı amino asit kısımlarının bilinen tüm GST'lerde korunduğu görülmüştür. Bu amino asitler; Tyr-7,Asp-152, Pro-53, Asp-57, Ile-68 ve Gly-145'dir. Kristalografik çalışma sonuçlarında, Pro-53 ve Tyr-7 amino asitlerin yan zincirinin glutatyon bağlanma bölgesinde önemli rolü olduğunu, Asp-152,Asp-57, Ile-68 ve Gly-145 amino asitlerinin ise daha az role sahip olduğu görülmüştür. Asp-152, Asp-57ve Gly-14 amino asitleri gömülüdür ve protein katlanması için önemli olabilmektedir (Armstrong, 1997).



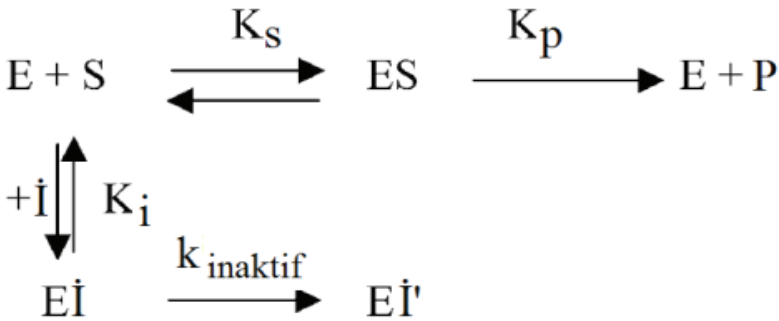
Şekil7. Alfa, mu, teta, pi ve sigma glutatyon S- transferaz sınıfının üç boyutlu yapılarının şerit diyagramları (Armstrong, 1997).

2. Enzim inhibisyonu

Bazı bileşikler tarafından enzim aktivitesinin azaltılması veya durdurulmasına enzim inhibisyonu denir. Bu inhibisyon olayını meydana getiren bileşiklere ise inhibitör denmektedir. Genellikle inhibitör bileşikler

iyonlar veya düşük molekül ağırlığına sahip maddelerdir. Biyolojik sistemlerdeki reaksiyonların çoğunluğu enzimatik aktiviteyle gerçekleşir. Bu durum enzimatik aktivitenin kontrolü olan enzim inhibisyonun önemini göstermektedir (Özler, 2009).

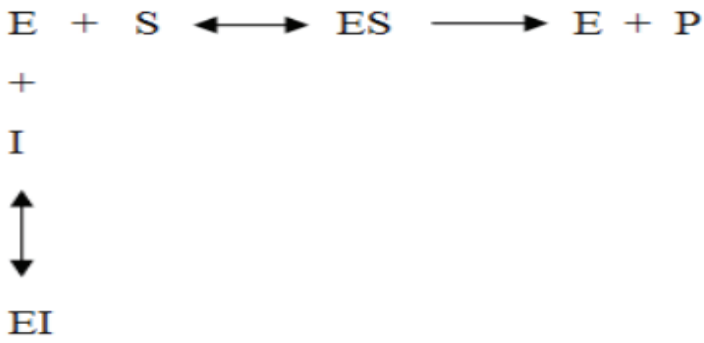
Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olmak üzere enzim inhibisyonunun iki tipi vardır. Enzimin aktif bölgesine bir molekülün kovalent olarak bağlanarak enzim aktivitesini durdurmasına geri dönüşümsüz enzim inhibisyonu denir (Şekil 8). Enzimin aktif bölgesine bağlanan molekülün kovalent olmayan bir bağlanma gerçekleştirmesi olayına ise geri dönüşümlü enzim inhibisyonu denir. Geri dönüşümlü enzim inhibisyonu, yarışmalı (kompetitif), yarı yarışmalı (unkompetitif), yarışmasız (nonkompetitif) olmak üzere üç şekilde görülür (Önez, 2006).



Şekil 8. Geri dönüşümsüz enzim inhibisyonu (Gürsoy ve Gürsoy, 2017).

2.1. Yarışmalı enzim inhibisyon

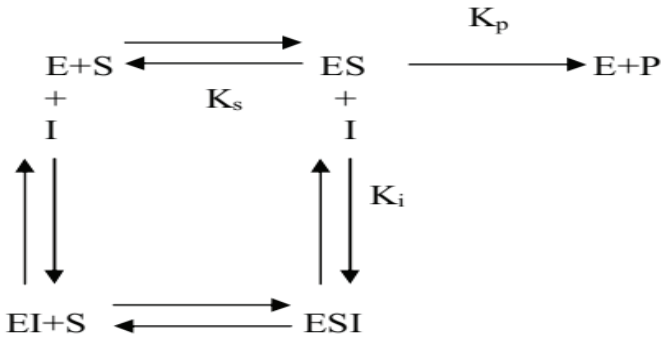
Geri dönüşümlü enzim inhibisyonunun yaygın bir türü olan yarışmalı enzim inhibisyonunda inhibitör madde enzimin etki edeceği substrata yapı olarak oldukça benzemektedir. Bu inhibisyon türünde inhibitörün substrata benzerliğinden dolayı inhibitör ve substrat enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır (Şekil 9). İnhibitörün (İ) enzimin (E) aktif bölgesine bağlanması enzim inhibitör kompleksinin (E-İ) oluşmasına neden olur. Bu yüzden substrat enzime bağlanamaz ve tepkimenin gerçekleşmesi inhibitör tarafından engellenmiş olur (Palüzar, 2013).



Şekil 9. Yarışmalı enzim inhibisyonu (Palüzar, 2013).

2.2. Yarışmasız enzim inhibisyon

Yarışmasız inhibisyonda inhibitör ve substrat birbirlerine yapı olarak benzemediklerinden dolayı inhibitör madde enzimin aktif bölgesine bağlamaz ve başka bir bölgeye bağlanır. Bu inhibisyon çeşidinde inhibitör ve substrat yarışmadığı için enzim substrat (ES) kompleksi oluşmaya devam eder. Ancak inhibitör ile substrat arasında rekabet olmadığı halde reaksiyon normal hızda devam etmez. İnhibitör ve substrat birbirlerinden bağımsız bir şekilde enzim substrat, enzim inhibitör kompleksi oluşturur (Şekil 10). Bu inhibisyon tipinde inhibitör tepkimeyi durdurmaz ancak yavaşlatır (Önez, 2006).

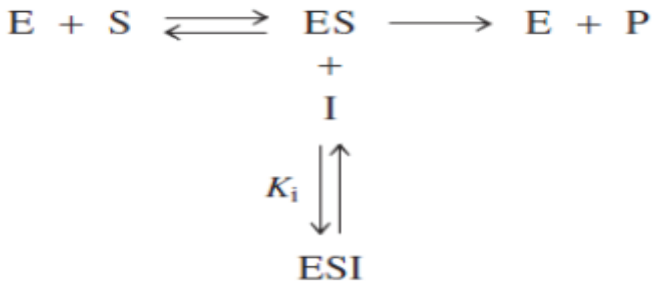


Şekil 10. Yarışmasız inhibisyon (Önez, 2006).

2.3. Yarı yarışmalı enzim inhibisyon

Bu inhibisyon tipinde inhibitör bileşik enzimin aktif bölgesine doğrudan bağlanmayıp enzim substrat kompleksi oluştuktan sonra inhibitör madde aktif bölge dışında başka bir bölgeye bağlanır (Şekil 11). Böylece

inhibitör madde enzim substrat kompleksinin yapısını bozarak ürün oluşumunu engeller (Kılıç, 2015).



Şekil 11. Yarı yarışmalı inhibisyon (Kılıç, 2015).

Kaynaklar

Adang, A. E. P., Brussee, J., Van Der Gen, A., &Mulder, G. J. (1990). Theglutathione-binding site in glutathione S-transferases. Investigation of thecysteinyl, glycyland γ-glutamyl domains. Biochemical journal, 269(1), 47-54.

Ahanger, M. A., Gul, F., Ahmad, P., &Akram, N. A. (2018). Environmental stresses and metabolomics—Deciphering the role of stress responsive metabolites. Plant metabolites and regulation under environmental stress, 53-67.

Allocati, N., Masulli, M., DiIlio, C., &Federici, L. (2018). Glutathionetransferases: substrates, inihibitorsandpro-drugs in cancerandneurodegenerativediseases. Oncogenesis, 7(1), 1-15.

Arı, F., Dere, E. (2003). Benzen'in Karaciğer Glutatyon S-transferaz Enzim Aktivitesine In Vitro Etkisi. Fen Bilimleri Dergisi, 24 (1).

Armstrong, R. N. (1997). Structure, catalytic mechanism, andevolution of the glutathione transferases. Chemical Research In Toxicology, 10 (1): 2-18

Bertoni, S., Albertini, B., Facchini, C., Prata, C., &Passerini, N. (2019). Glutathione-loaded solid lipid microparticles as innovative delivery system for oral antioxidant therapy. Pharmaceutics, 11(8), 364.

Björnestedt, R., Stenberg, G., Widersten, M., Board, P. G., Sinning, I., Jones, T. A., & Mannervik, B. (1995). Functional significance of arginine 15 in the active site of human class alpha glutathione transferase A1-1. Journal of molecular biology, 247(4), 765-773.

Boušová, I., &Skálová, L. (2012). Inhibition and induction of glutathione S-transferases by flavonoids: possible pharmacological and toxicological consequences. Drug metabolism reviews, 44(4), 267-286.

Bucciarelli, T., Sacchetta, P., Pennelli, A., Cornelio, L., Romagnoli, R., Melino, S., ... &Di Ilio, C. (1999). Characterization of liver glutathione transferase. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 1431(1), 189-198.

Deponte, M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1830(5), 3217-3266.

Dong, D., Wu, B., Chow, D., & Hu, M. (2012). Substrate selectivity of drug-metabolizing cytochrome P450s predicted from crystal structures and in silico modeling. Drug metabolism reviews, 44(2), 192-208.

Estrela, J. M., Ortega, A., & Obrador, E. (2006). Glutathione in cancer biology and therapy. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 43(2), 143-181.

Gürsoy, S. Ş., & Gürsoy, O. (2017). Pestisit analizlerinde asetilkolinesteraz inhibisyonuna dayalı iletken polimer esaslı biyosensörler. Akademik Gıda, 15(4), 426-435.

Hayes, J. D., &Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the enzymes to cancer chemoprotection and drug resistance part I. Critical reviews in biochemistry and molecular biology, 30(6), 445-520.

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., &Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. Annual review of pharmacology and toxicology, 45(1), 51-88.

Ioannides, C. (Ed.). (2002). Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics (p. 1). J. Wiley.

Jakobsson, P. J., Morgenstern, R., Mancini, J., Ford-Hutchinson, A., & Persson, B. (1999). Common structural features of MAPEG—a widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism. Protein Science, 8(3), 689-692.

Jefferies, H., Coster, J., Khalil, A., Bot, J., McCauley, R. D., &Hall, J. C. (2003). Glutathione. ANZ Journal of Surgery, 73(7), 517-522.

Kılıç L.2015. Bazı Bitki Ekstreleri ve Kimyasal Maddelerin Lipaz Aktivitesi Üzerine Etkileri (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, Türkiye.

Kocdogan K.A. (2016). Meme Kanserli Hastalarda Glutatyon S-Trensferaz Izozimlerin Coklu Ilaç Direnç Mekanizmasındaki Proteinlerle Olan Ilişkilerin Incelenmesi. K.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Laborde, E. (2010). Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. Cell death & differentiation, 17(9), 1373-1380.

Liska, D., Lyon, M., & Jones, D. S. (2006). Detoxification and biotransformational imbalances. Explore: The Journal of Science and Healing, 2(2), 122-140.

Mannervik, B., Board, P. G., Hayes, J. D., Listowsky, I., & Pearson, W. R. (2005). Nomenclature for mammalian soluble glutathione transferases. Methods in enzymology, 401, 1-8.

Mannervik, B., Helena Danielson, U., & Ketterer, B. (1988). Glutathione transferases—structure and catalytic activit. Critical Reviews in Biochemistry, 23(3), 283-337.

Muşdal, Y. (2012). Özgün Heterosiklik Bileşiklerin Glutatyon Transferaz P1-1 İnhibitörleri Olarak Araştırılması ve İnsan Meme Kanser Hücreleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi (Doktora tezi). Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara, Türkiye.

Önez, Z. (2006). Üzümden (vitisvinifera l.) izole edilen polifenol oksidaz enziminin özelliklerinin belirlenmesi. AnkaraÜniversitesi, (Yüksek Lisans Tezi), Ankara, Türkiye.

Özer, G. (2019). Over kanserinde glutatyon-S-transferaz izozimlerinin ekspresyonlarının incelenmesi (Master's thesis, Kırıkkale Üniversitesi).

Özler, A. (2009). Malatya kayısısından (prunus armeniaca l.) pektinesteraz enziminin saflaştırılması ve karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, Türkiye, 74s.

Palüzar, H. (2013). Pestisitlerin Vücut Savunma Sistemi Enzimleri Üzerine Etkilerinin İn Vitro İncelenmesi (Doktora Tezi) Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.. Edirne, Türkiye.

Pizzorno, J. (2014). Glutathione. Integrative Medicine: A Clinician's Journal, 13(1), 8.

Reinemer, P., Dirr, H. W., Ladenstein, R., Huber, R., Bello, M. L., Federici, G., & Parker, M. W. (1992). Three-dimensional structure of class π glutathione S-transferase from human placenta in complex with S-hexylglutathione at 2.8 Å resolution. Journal of molecular biology, 227(1), 214-226.

Thier, R., Brüning, T., Roos, P. H., Rihs, H. P., Golka, K., Ko, Y., & Bolt, H. M. (2003). Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 206(3), 149-171.

Tozkoparan, B., & Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, (2), 139-164.

Türkan, F., (2015). Karayemiş Meyvesinden (Prunus Laurocerasus L.) Glutatyon S-Transferaz Enziminin Saflaştırılması, Karakterizasyonu ve Kinetik Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum. 130.

Whalen, R., & Boyer, T. D. (1998). Human glutathione S-transferases. In Seminars in liver disease (Vol. 18, No. 4, pp. 345-358).

Wu, B., & Dong, D. (2012). Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. Trends in pharmacological sciences, 33(12), 656-668.

BÖLÜM 16

SİVAS İLİNDE YETİŞEN APIACEAE FAMİLYASININN GÜNCEL DURUMU

Hüseyin Aşkın AKPULAT [1]

1 Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Orcid ID: https://orcid.org/ 0000-0001-8394-2746

Türkiye'de Apiaceae familyası 8. büyük familyadır. 102 cins, 434 tür ve 130 endemik takson ile temsil edilmektedir. Sivas ilinde tespit edilen Apiaceae familyasına ait 42 cinse (genus) ait 85 taksonun, dünyadaki ülke bazında dağılımı, Sivas ilindeki ilçe bazında dağılımı, Sinonimleri ve endemik durumları aşağıda verilmiştir. Türkiye florasında endemik olan 4 türün Endemik durumu kalkmıştır. Sivas ilinde Apiaceae familyasına ait 15 tür, Türkiye için endemiktir (IUCN, 2022).

1- ***Astrantia maxima Pall.***; Nov. Act. Petrop. 7: 357. t. 11 (1793)
subsp. ***haradjianii*** (Grintz.) Rech.fil.; Ark. Bot. a. s., 5(1): 302 (1959)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, LC
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek.
Sinonimler:
= *Astrantia maxima* var. *haradjianii* Grintz.
2- ***Echinophora tenuifolia L.***; Sp. Pl. 239 (1753)
subsp. ***sibthorpiana (Guss.) Tutin***; Feddes Repert. 74: 31 (1967)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Bulgaristan, Çekya, Yunanistan, Macaristan, Kosova, Makedonya, Romanya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Suriye, Lübnan, Türkmenistan, Kırgızistan, Afganistan, Özbekistan, Tacikistan.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Hafik, Zara, İmranlı, Divriği.
Sinonimler:
= *Echinophora sibthorpiana* Guss., Suppl. Fl. Sic. Prodr. 69 (1832)
= *Echinophora tenuifolia* Sm., Fl. Graec. t. 266 (1821), non L.
= *Anisosciadium tenuifolium* ssp. *sibthorpianum* (Guss.) Tamamsch., Abstracts XII International Botanical Congress (Leningrad), 1: 107 (1975)
= *Chrysosciadium sibthorpianum* (Guss.) Tamamsch., Grossh. Fl. Kavkaza, 7: 24 (1967) comb. inval
3-***Echinophora lamondiana*** Yildiz & Bahç.; Karaca Arbor. Mag., 4(1): 7 (1997)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, EN
Sivas Dağılımı: Altınyayla, Koyulhisar, Doğanşar.
4- ***Actinolema macrolema*** Boiss.; Fl. 2: 831 (1872)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Ermenistan, Azerbaycan, İran, Irak, Suriye.
Sivas Dağılımı: Hafik, Zara ve İmranlı.
Sinonimler:
= *Astrantia macrolema* (Boiss.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 157 (1915 publ. 1916)
5-***Eryngium giganteum*** M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 1: 201 (1808)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Almanya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan.

Sivas Dağılımı: Yıldızeli.
Sinonimler:
= *Eryngium asperifolium* F.Delaroche, Eryng. 36. t. 11 (1807)
= *Eryngium glaucum* Hoffm., Hort. Mosq. (1808) n. 1309
6- ***Eryngium bithynicum*** Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 123 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Suriye. ARTIK ENDEMİK DEĞİL
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Hafik, Zara, İmranlı ve Ulaş.
7-*Eryngium billardierei F.Delaroche*; Eryng. Alep. Hist. 25, t. 2 (1808) subsp. ***billardierei***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Lübnan, Suriye, Ermenistan, Gürcistan, Türkmenistan, Kırgızistan Azerbaycan.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Altınyayla ve Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Eryngium balchanicum* Bobrov, Kom., Fl. URSS, 16: 589 (1950)
= *Eryngium caerulescens* Jacquem. ex C.B.Clarke, Hook. fil. Fl. Brit. Ind. 2: 670 (1879)
= *Eryngium noeanum* Boiss., Diagn. ser. 2, 2: 72 (1856)
8- ***Eryngium campestre*** L.; Sp. Pl. 233 (1753)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Çekya, Slovakya, Fransa, Almanya, İsviçre, Hollanda, İspanya, Andorra, Macaristan, İtalya, Makedonya, Slovenya, Portekiz, Polonya, Romanya, Ukrayna, Moldova, Rusya, Belarus, Danimarka, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan Cezayir, Fas, Tunus, Libya, İran, Lübnan, Suriye, Amerika, Kanada, Avusturalya, Yeni Zelanda.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Eryngium campestre* f. *aureum* (E.Rev.) Thell., 990 (1925)
= *Eryngium campestre* f. *duriberum* (Sennen & Pau) Perdigó & Llauradó, Lazaroa 6: 192 (1984)
= *Eryngium campestre* f. *littorale* (Rouy & E.G.Camus) Thell., 990 (1925)
= *Eryngium campestre* var. *algeriense* Chabert, Bull. Soc. Bot. Fransa 36: 23 (1889)
= *Eryngium campestre* var. *latifolium* (Hoffmanns. & Link) Mariz, Bol. Soc. Brot. 12: 183 (1895)
= *Eryngium campestre* var. *parvifolium* Merino, Fl. Galicia 3: 564 (1909)
= *Eryngium campestre* var. *tenuibracteatum* Sennen, Pl. Espagne 1925 no. 5648 (1925-26), in sched.
= *Eryngium campestre* var. *virens* Link, Linnaea, 9: 570 (1834)
= *Eryngium dichotomum* var. *ramosissimum* Loscos & J.Pardo, Willk. (ed.), Ser. Inconf. Pl. Aragon. 46 (1863)
= *Eryngium duriberum* Sennen & Pau, Bull. Acad. Int. Géogr. Bot.

16(206): 76 (1906)
= *Eryngium latifolium* Hoffmanns. & Link, Fl. Portug. 2: 375 (1820-34)
= *Eryngium officinale* Garsault, Fig. Pl. Anim. Med. t. 261 (l 764), Descr. Pl. Anim. 167 (1767), Thell. in Bull. Herb. Boiss. Ser. II. 8: 790
= *Eryngium trifidum* L., Amoen. Acad. 3: 405
= *Eryngium virens* Link
= *Eryngium viride* Fraas
= *Eryngium vulgare* Lam., Fl. Fr. 3: 401 (1779)
9-*Eryngium polycephalum Hausskn. ex H.Wolff in Engl.*; Pflanzenr. 61 (IV, 228): 153 (1913)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye.** ENDEMİK, LC
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Eryngium hedgeanum* Kit Tan & Yildiz, Not. Roy. Bot. Gard. Edinb. 45: 443, f. 2 (1988)
10- *Chaerophyllum byzantinum* Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3 (Bot.), 2: 65 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Bulgaristan, Almanya.
Sivas Dağılımı: Koyulhisar ve Suşehri.
Sinonimler:
= *Chaerophyllum angelicifolium* DC., Prod. 4: 227 (1830)
= *Chaerophyllum orientale* Willd. ex Boiss., Fl. Orient. 2: 908 (1873
11- *Chaerophyllum macrospermum* (Willd. ex Spreng.) Fisch. & C.A.Mey.; Bull. Soc. Nat. Moscou 9: 327 (1838)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Lübnan, Azerbaycan, Ermenistan, Türkmenistan.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Chaerophyllum gilanicum* (S.G.Gmel.) Grossh., Fl. Kavkaza, 3: 126 (1932)
= *Golenkinianthe gilanica* (S.G.Gmel.) Koso-Pol., Act. Hort. Petrop. 36: 43 (1920)
= *Golenkinianthe macrosperma* Koso-Pol., Journ. Russe Bot., 21 (1915)
= *Grammosciadium meoides* DC., Coll. Mem. 5: 63 (1829)
= *Myrrhis clavata* Spreng., Syst. 1: 903 (1824)
= *Myrrhis gilanica* (S.G.Gmel.) Schult., Syst. 6: 520 (1820)
= *Scandix gilanica* S.G.Gmel., Reise, 3: 303. t. 31, f. 2 (1774)
= *Scandix macrospermum* Willd. ex Spreng., Roem. & Schult., Syst. Veg. 6: 507 (1820)
12- *Chaerophyllum aureum* L.; Sp. Pl. ed. 2, 370 (1762)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Lüksemburg, Bulgaristan, Çekya, Slovakya, İsveç, Fransa, Almanya, Yunanistan, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Bosna-Hersek, Karadağ,

Hırvatistan, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Polonya, Romanya, Ukrayna, Belarus, İngiltere, Danimarka, Rusya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran.
Sivas Dağılımı: Doğanşar, Suşehri.
Sinonimler:
= *Bellia aurata* Bubani, Fl. Pyren. 2: 412 (1900)
= *Chaerophyllum aureum* f. *hirsutum* (Beauverd) Thell., 1005 (1926)
= *Chaerophyllum aureum* f. *involucratum* (Lecoq & Lamotte) Thell., 1005 (1926)
= *Chaerophyllum aureum* f. *major* (Prohaska) Thell., 1005 (1926)
= *Chaerophyllum aureum* var. *denudatum* (Schübl. & G.Martens) Thell., 1005 (1926)
= *Chaerophyllum aureum* var. *glabriusculum* W.D.J.Koch, 317 (1836)
= *Chaerophyllum aureum* var. *glabrum* W.D.J.Koch, 317 (1836)
= *Chaerophyllum aureum* var. *hispidum* Ortmann, Glückselig, 84 (1842), nom. inval.
= *Chaerophyllum aureum* var. *maculatum* (Willd.) Hampe, 22 (1836)
= *Chaerophyllum aureum* var. *tenuisectum* Thell., 1006 (1926)
= *Chaerophyllum hybridum* Ten., Fl. Nap. Prod. p. 66
= *Chaerophyllum maculatum* Willd., Enum. Hort. Berol. Suppl. 15 (1814) ex DC., nom. inval.
= *Chaerophyllum monogonum* Kit. ex Link, Enum. Hort. Berol. 1: 281 (1821)
= *Chaerophyllum sylvestre* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 231 (1808)
= *Chaerophyllum temuloides* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 64 (1844)
= *Chaerophyllum trapezuntinum* Boiss., Fl. Orient. 2: 903 (1873)
= *Croaspila aurea* (L.) Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 53 (1840)
= *Myrrhis aurea* (L.) All., Fl. Pedem. 2: 29 (1785)
= *Myrrhis aurea* (L.) Borkh., 271 (1795), nom. illeg.
= *Myrrhis aurea* ssp. *denudata* Schübl. & G.Martens, 199 (1834)
= *Myrrhis aurea* var. *maculata* (Willd.) K.Malý, 222 (1908)
= *Myrrhis maculata* Sweet, Hort. Brit. ed. I. 189 (1826)
= *Scandix aurea* (L.) Roth, Tent. Fl. Germ. 1: 123 (1788)
= *Selinum aureum* (L.) E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 64 (1904)
13-*Grammosciadium daucoides* DC.; Coll. Mem. 5 (Omb.): 62 (1829)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye**, Azerbaycan, Ermenistan.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Kangal ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Grammosciadium aucheri* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 67 (1844)
= *Grammosciadium aucheri* ssp. *pauciradiatum* Freyn & Sint., Oesterr. Bot. Z. 42: 128 (1892)

= *Falcaria daucoides* (DC.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 140 (1916), in adnot. (1915)
= *Grammosciadium kotschyi* Bourg. ex Boiss., Fl. Orient. 2: 899 (1873)
= *Grammosciadium szowitsii* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 67 (1844)
= *Prionitis aucheri* (Boiss.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 140 (1915 publ. 1916)
= *Prionitis daucoides* (DC.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 140 (1915 publ. 1916)
14- *Caropodium platycarpum* (Boiss. & Hausskn.) Schischk.; Not. Syst. Herb. Hort. Petrop. 4: 30 (1923)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Azerbaycan, Ermenistan.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Zara.
Sinonimler:
= *Grammosciadium platycarpum* Boiss. & Hausskn., Boiss, Fl. 2: 901 (1872)
= *Stenodiptera platycarpa* (Boiss. & Hausskn.) Koso-Pol., Journ. Russe Bot., 13 (1915)
= *Caropodium meoides* Stapf & Wettst., Denkschr. Kaiserl. Akad. Wiss., Wien. Math.-Naturwiss. Kl. 51: 317 (1886)
15-*Scandix stellata* Banks & Sol.; A. Russell, Nat. Hist. Aleppo ed. 2, 2: 249 (1794)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İspanya, Makedonya, Yunanistan, Almanya, Fransa, Gürcistan, Fas, Azerbaycan, Ermenistan, Kazakistan, Kırgizistan, Türkmenistan, Tacikistan, Özbekistan, Çin, Cezayir, Libya, İran, Irak, Ürdün, Lübnan, Suriye, Afganistan, Pakistan, Hindistan.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Birostula pinnatifida* (Vent.) Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 59 (1840)
= *Chaerophyllum pinnatifidum* (Vent.) Poir., Encyc. 5: 144 (1804)
= *Scandicium stellatum* var. *eriophorum* Bornm., Koie (ed.), Danish Sci. Invest. İran4: 14 (1945)
= *Scandicium stellatum* (Banks & Sol.) Thell., Repert. Spec. Nov. Regni Veg. 16(444-447): 16-17 (1919)
= *Scandicium stellulatum* (Banks & Sol.) Thell. ex Tamamsch., Feddes Repert. 38: 169 (1935)
= *Scandix fedtschenkoana* Koso-Pol., Bull. Jard. Bot. Petersb., 16: 227 (1916)
= *Scandix hispidula* Bertol., Misc. Bot. 1: 17 (1842), et Nov. Comm. Acad. Bologn. 5: 427 (1862)
= *Scandix manjurkiana* Tamamsch., Bot. Arch. 1932: 34 (1932) (´manjurkiniae´)
= *Scandix parviflora* D.M.Retz., Pugill. 12 (1810)

= *Scandix pinnatifida* var. *velutina* Coss., Notes Pl. Crit. 38 (1849)
= *Scandix pinnatifida* Vent., Hort. Cels. t. 14 (1800)
= *Scandix pinnatifida* f. *subulata* Bornm., Verh. Zool.- Bot. Ges. Wien 48: 593 (1898)
= *Scandix pinnatifida* var. *decipiens* Bornm., Verh. Zool.- Bot. Ges. Wien 48: 593 (1898)
= *Scandix pinnatifida* var. *hirsuta* K.Koch, Linnaea 16: 363 (1842)
= *Scandix pinnatifida* var. *songarica* Schrenk, Enum. Pl. Nov. 1: 62 (1841)
= *Scandix russeliana* Griseb., Spicil. Fl. Rumel. 1: 369 (1843)
= *Scandix stellata* ssp. *velutina* (Coss.) O.Bolòs & Vigo, But. Inst. Catalana Hist. Nat., 38 Bot., 1: 82 (1974)
= *Scandix stellata* var. *velutina* (Coss.) Charpin & Fernandez, Casas in Candollea, 30(1): 53 (1975)

16- *Scandix aucheri* Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 2: 58 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye**, İran, Afganistan, Azerbaycan, Ermenistan, Türkmenistan, Pakistan.
Sivas Dağılımı: Divriği
Sinonimler:
= *Scandicium aucheri* (Boiss.) Bornm., Beih. Bot. Centralbl. 58: E. 280 (1938)
= *Scandicium aucheri* (Boiss.) Bornm. ex Bornm. & Gauba, Feddes Repert. 39: 121 (1935)
= *Grammosciadium pauciradium* Freyn & Sint., Österr. Bot. Zeitschr. 42: 120 (1892)

17-*Scandix iberica* M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 1: 230, 425 (1808)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye, Pakistan, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Belarus, Almanya.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Scandix apiculata* DC., Prod. 4: 221 (1830)
= *Scandix falcata* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 230 (1808)
= *Scandix georgica* K.Koch ex Boiss., Fl. Orient 2: 915 (1873)
= *Scandix iberica* Heldr. ex Boiss., Diagn. Ser. I. 10: 50 (1849)
= *Scandix iberica* var. *eriocarpa* (Stapf & Wettst.) Thell., 1036 (1926)
= *Scandix iberica* var. *pilosa* (K.Koch) Thell., 1036 (1926)
= *Scandix iberica* var. *subglabra* (K.Koch) Thell., 1036 (1926)
= *Scandix pisidica* Boiss. & Heldr., Diagn. Ser. I. 10: 49 (1849)
= *Selinum ibericum* (M.Bieb.) E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 77 (1904)
= *Wylia iberica* (M.Bieb.) Hoffm., Gen. Umb. ed. I. 1: 19. t. 2, f. 4 (1814)

18- *Scandix pecten-veneris* L.; Sp. Pl. 256 (1753)

Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Avusturya, İngiltere, Belçika, Lüksemburg, Arnavutluk, Bulgaristan, Slovakya, Danimarka, Fransa, Almanya, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Macaristan, İtalya, San Marino, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Portekiz, Polonya, Romanya, İsveç, Rusya, Belarus, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Kırgizistan, Turkmenistan, Özbekistan, Kazakistan, Tacekistan, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Kanarya Adaları, Yunanistan, Mısır, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Sudi Arabistan, Suriye, Afganistan, Pakistan, Hindistan, Amerika, Kanada, Japonya, Güney Kore, Avusturalya, Şili, Arjantin.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Chaerophyllum pecten-veneris* (L.) Crantz, Stirp. Austr. ed. I. fasc. 2: 66 (1767)
= *Chaerophyllum rostratum* Lam., Encyc. 1: 685 (1783)
= *Myrrhis pecten-veneris* (L.) All., Fl. Pedem. 2: 29 (1785)
= *Pecten veneris* Lam., Fl. Fr. 3: 437 (1778)
= *Pectinaria vulgaris* Bernh., Syst. Verz. Erf. 168 (1800)
= *Scandix cornuta* Gilib., 1782 Fl. Lituan. 2: 27 (1782)
= *Scandix cretica* Mill., Gard. Dict. ed. VIII. n. 4 (1768)
= *Scandix hispanica* Cutanda, Fl. Matr. 340
= *Scandix laevigata* (Azn.) Stoyanov & Stef., Fl. Bulg. ed. 2, 749 (1933)
= *Scandix pecten* Scop., Fl. Carn. ed. II. 1: 211 (1771)
= *Scandix pecten-veneris* f. *brachyrrhyncha* Thell., 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* f. *graeca* (Hausskn.) Thell., 1039 (1926), nom. inval.
= *Scandix pecten-veneris* f. *involucrata* (Bornm.) Thell., Hegi, Ill. Fl. Mitt.-Eur. 5(2): 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* f. *polycapa* (Azn.) Thell., 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* f. *pubescens* (Guss.) Thell., 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* f. *radiata* Thell., 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* ssp. *eupecten-veneris* Thell., 1039 (1926), nom. inval.
= *Scandix pecten-veneris* subvar. *levigata* Azn., 143 (1899)
= *Scandix pecten-veneris* var. *brevirostris* Azn., 143 (1899), nom. illeg.
= *Scandix pecten-veneris* var. *brevistyla* Thell., Hegi, Ill. Fl. Mitt.-Eur. 5(2): 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* var. *laevigata* Azn.
= *Scandix pecten-veneris* var. *mesostyla* Thell., 1040 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* var. *polycapa* Azn., 143 (1899)
= *Scandix pectinifera* Stokes, Bot. Mat. Med. 2: 122 (1812)
= *Scandix pectiniformis* St.-Lag., Ann. Soc. Bot. Lyon, 7: 70, 134 (1880)
= *Scandix persica* Mart., Linnaea, 12: Litt. 87 (1838)

= *Scandix pinnatifida* Willk., Flora, 34: 728 (1851)
= *Scandix rostrata* (Lam.) Salisb., Prod. 166 (1796)
= *Scandix vulgaris* Gray, Nat. Arr. Brit. Pl. 2: 503 (1821)
= *Scandix wilhelmsii* K.Koch ex Boiss., Fl. Orient. 2: 915 (1873)
= *Selinum pecten* (Lam.) E.H.L.Krause, Sturm, Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 75 (1904)
= *Wylia pecten-veneris* (L.) Bubani, Fl. Pyren. 2: 407 (1899)
19-*Scandix macrorhyncha* C.A.Mey.; Ind. Sem. Horti Petrop. 9: 86 (1843)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Bosna-Hersek, Almanya, Bulgaristan, Karadağ, Korsika, Hırvatistan, Fransa, Yunanistan, İspanya, İtalya, Makedonya, Romanya.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Doğanşar.
Sinonimler:
= *Scandix affinis* Hort. ex Boiss., Nom. ed. II. 2: 915 (1841)
= *Scandix hispanica* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 57 (1844)
= *Scandix macrorhyncha* var. *tymphaea* Hausskn.
= *Scandix pecten-veneris* f. *cottiana* (Gola) Thell., 1039 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* ssp. *hispanica* (Boiss.) Bonnier & Layens, Tabl. Syn. Pl. Vasc. Fransa 134 (1894)
= *Scandix pecten-veneris* ssp. *macrorhyncha* (C.A.Mey.) Rouy & E.G.Camus, Fl. Fr. 7: 299 (1901)
= *Scandix pecten-veneris* ssp. *tymphaea* (Hausskn.) Thell., 1039 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* var. *glabricaulis* Thell., 1039 (1926)
= *Scandix pecten-veneris* var. *vestita* Thell., 1039 (1926)
= *Scandix tymphaea* (Hausskn.) Vierh., Verh. Zool.-Bot. Ges. Wien., 69: 239 (1919)
= *Wylia hispanica* (Boiss.) Bubani, Fl. Pyren. 2: 408 (1899)
20-*Coriandrum sativum L.*; Sp. Pl. 256 (1753)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Avusturya, İngiltere, Belçika, Lüksemburg, Arnavutluk, Bulgaristan, Slovakya, Danimarka, Fransa, Almanya, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Macaristan, İtalya, San Marino, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Portekiz, Polonya, Romanya, İsveç, Rusya, Belarus, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Kırgizistan, Turkmenistan, Özbekistan, Kazakistan, Tacekistan, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Kanarya Adaları, Yunanistan, Mısır, İran, Irak, İsrail, Ürdün,
Sivas Dağılımı: Koyulhisar ve Gölova.
Sinonimler:
= *Coriandrum diversifolium* Gilib., Fl. Lituan. 2: 26 (1782)
= *Coriandrum globosum* Salisb., Prod. 166 (1796), nom. illeg.
= *Coriandrum majus* Gouan, Hort. Monsp. 145 (1762)
= *Coriandrum melphitense* Ten. & Guss., Ind. Sem. Hort. Neap. (1837) 3

= *Coriandrum sativum* var. *melphitense* (Ten. & Guss.) Thell., 1072 (1926)
= *Selinum coriandrum* (Vest) E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 163 (1904)
= *Sium coriandrum* Vest, Man. Bot. 513 (1806)
= *Sium testiculatum* Vest, Man. Bot. 517 (1806)
21- *Fuernrohria setifolia* K.Koch; Linnaea 16: 356 (1842)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan.
Sivas Dağılımı: Suşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Coriandrum setifolium* (K.Koch) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 147 (1915 publ. 1916)
22- *Bunium paucifolium* DC.; Prodr. 4: 117 (1830)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye, Azerbaycan, Ermenistan.
Sivas Dağılımı: Hafik, Zara, Suşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Bunium cassium* Boiss., Diagn. Ser. I. 10: 24 (1849)
= *Bunium filipes* Freyn & Conrath, (1895)
23-*Bunium sivasicum M.Celik & Bagcí*; Phytotaxa 416(4): 266 (2019)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye, ENDEMİK, CR**
Sivas Dağılımı: Sarkışla
24- *Bunium microcarpum* (Boiss.) Freyn & Sint. ex Freyn; Österr. Bot. Zeitschr. 41: 10 (1891) in obs., et 44: 99 (1894)
subsp. ***microcarpum***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Irak, Yunanistan.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Şarkışla, Gemerek, Gürün ve Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Bunium bourgaei* (Boiss.) Freyn & Sint. ex Freyn, Österr. Bot. Zeitschr. 44: 99 (1894)
= *Bunium microcarpum* ssp. *bourgaei* (Boiss.) Hedge & Lamond, Fl. Türkiye & E. Aegaean Isl., 4: 345 (1972)
= *Carum bourgaei* Boiss., Fl. Orient. 2: 885 (1873)
= *Carum huetii* Boiss., Diagn. Ser. II. 2: 81 (1856)
= *Carum microcarpum* Boiss., Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 137 (1844)
25- *Pimpinella tripartita* Kalen.; Bull. Soc. Nat. Moscou 18: 231 (1845)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Azerbaycan, Gürcistan, Ermenistan, Pakistan.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Zara, İmranlı ve Divriği.
Sinonimler:
= *Albovia tripartita* (Kalen.) Schischk., Kom., Fl. URSS, 16: 450, 600 (1950)

= *Pimpinella betonicifolia* Willd. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 254 (1844)
= *Pimpinella betulifolia* Adams ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 254 (1844)
= *Pimpinella rotundifolia* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 242 (1808)
= *Platytaenia tripartita* (Kalen.) Rech.fil. & Riedl, K. Danske Vid. Selsk., Biol. Skrift., 13: No. 4 (Symb. Afghan. v.) 135 (1963)
= *Scaligeria rotundifolia* (M.Bieb.) Boiss., Fl. 2: 876 (1872)
= *Scaligeria tripartita* (Kalen.) Tamamsch., Grossh., Fl. Kavk. ed. 2, 7: 50 (1967)
= *Sison rotundifolium* Spreng., Ges. Naturf. Fr. Berl. Mag. 6: 260 (1812)

26- *Pimpinella corymbosa Boiss.*; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 131 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Gürün, Divriği ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Pimpinella corymbosa* var. *paphlagonica* Bornm.

27- *Pimpinella anisetum* Boiss. & Balansa; Boiss., Diagn. ser. 2, 6: 78 (1859)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, NT**
Sivas Dağılımı: Gemerek.

28- *Pimpinella cappadocica* Boiss. & Balansa; Boiss., Diagn. ser. 2,6: 79 (1859)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, LC**
Sivas Dağılımı: Ulaş.

29- *Pimpinella olivieroides* Boiss. & Hausskn.; Boiss., Fl. 2: 871 (1872)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara ve Divriği.

30- *Pimpinella saxifraga* L.; Sp. Pl. 263 (1753)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Çekya, Slovakya, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Andora, Macaristan, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Norveç, Polonya, Romanya, İsveç, Estonya, Ermenistan, Gürcistan, Litvanya, Rusya, Ukrayna, Moldovya, Belarus, Azerbaycan, Kazakistan, Sibirya, İran, Irak, Suriye, Ürdün, Lübnan, İsrail, Amerika, Kanada.
Sinonimler:
= *Apium laconicum* Calest., Martelli, Webbia 1: 178 (1905)
= *Apium saxifragum* (L.) Calest., Martelli, Webbia 1: 178 (1905)
= *Carum dissectum* (Retz.) Baill., Hist. Pl. 7: 179 (1879)
= *Carum saxifragum* (L.) Baill., Hist. Pl. 7: 178 (1879)
= *Pimpinella acaulis* Krock., Fl. Siles. Suppl. 1: 341 (1823)
= *Pimpinella angustifolia* Gilib., Fl. Lituan. 2: 42 (1782)
= *Pimpinella asopii* Orph. ex Boiss., Fl. Orient. 2: 873 (1873)

= *Pimpinella calvertii* Boiss., Diagn. Ser. II. 2: 73 (1856)
= *Pimpinella crispa* Hornem., Hort. Hafn. 1: 289 (1813)
= *Pimpinella dissecta* Pollini, Fl. Veron. 1: 396 (1822)
= *Pimpinella dissecta* Retz., 30 (1783)
= *Pimpinella dissecta* var. *laciniata* (Thore) Pohl, 293 (1809)
= *Pimpinella genevensis* Vill., Hist. Pl. Dauph. 2: 604 (1787)
= *Pimpinella hircina* Leers, Fl. Herborn. 79 (1775), nom. illeg.
= *Pimpinella hircina* Mill., Pimpinella no. 3 (1768)
= *Pimpinella hyrcina* Krock., Fl. Siles. 1: 480 (1787)
= *Pimpinella laciniata* Gilib., Fl. Lituan. 2: 43 (1782), opus utique oppr.
= *Pimpinella laciniata* Thore, 108 (1803)
= *Pimpinella laconica* Halácsy, Consp. Fl. Graec. 1: 681 (1901)
= *Pimpinella latifolia* Gilib., Fl. Lituan. 2: 42 (1782)
= *Pimpinella lucida* Schur, Enum. Pl. Transs. 250 (1866)
= *Pimpinella magna* Hablitz, Phys. Beschr. Taur. 239, et ex M. Bieb. Fl. Taur. Caucasus 1: 240
= *Pimpinella magna* var. *dissecta* (Retz.) Hausm., 353 (1851)
= *Pimpinella major* Wallr. ex Steud., Nom. ed. II. 2: 335 (1841)
= *Pimpinella media* Hoffm., 91, 178 (1814), nom. inval.
= *Pimpinella minor* Ehrh. ex Spreng., Schult. Syst. 6: 386 6: 386 (1820)
= *Pimpinella minor* F.H.Wigg., 26 (1780)
= *Pimpinella nigra* f. *dissecta* (Retz.) Weide, 263 (1962)
= *Pimpinella ovata* Spreng., Schult. Syst. 6: 837 (Index) (1820)
= *Pimpinella poteriifolia* Schur, Enum. Pl. Transs. 249 (1866)
= *Pimpinella pratensis* Thuill., Fl. Par. ed. II. 154 (1799)
= *Pimpinella rotunda* Dulac, Fl. Hautes-Pyr. 349 (1867)
= *Pimpinella rotundifolia* Scop., Fl. Carn. ed. II. 1: 208 (1771), non M. Bieb.
= *Pimpinella saxifraga* f. *dissecta* (Retz.) A.Blytt & O.C.Dahl, 530 (1904)
= *Pimpinella saxifraga* f. *dissecta* Kindb., 128 (1861)
= *Pimpinella saxifraga* f. *dissectiformis* Weide, 255 (1962)
= *Pimpinella saxifraga* f. *intermedia* (Hagenb.) Thell., 1205 (1926)
= *Pimpinella saxifraga* f. *nana* Druce, 108 (1918)
= *Pimpinella saxifraga* f. *purpurea* (Beauverd) Thell., 1205 (1926)
= *Pimpinella saxifraga* f. *ternata* (Ces.) Thell., 1204 (1926)
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *eusaxifraga* Thell., 1204 (1926), nom. inval.
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *minor* Wallr. ex Weide, 257 (1962), nom. illeg.
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *montana* Weide, 258 (1962)
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *poteriifolia* Ehrh., 219 (1780), nom. inval.
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *procera* Weide
= *Pimpinella saxifraga* ssp. *selinifolia* Ehrh., 219 (1780), nom. inval.

= *Pimpinella saxifraga* subvar. *neglecta* (K.Malý) Thell., 1205 (1926)
= *Pimpinella saxifraga* var. *alba* Schltdl., 162 (1823)
= *Pimpinella saxifraga* var. *dissecta* (Retz.) W.D.J.Koch & Ziz, 7 (1814)
= *Pimpinella saxifraga* var. *dissectifolia* Boiss., Fl. Orient. 2: 873 (1872), nom. illeg.
= *Pimpinella saxifraga* var. *dissectifolia* Wallr., Sched. Crit. 123 (1822)
= *Pimpinella saxifraga* var. *glabra* Mert. & W.D.J.Koch ex Weide, 253 (1962)
= *Pimpinella saxifraga* var. *hircina* Leers ex Rchb., XLIV (1833)
= *Pimpinella saxifraga* var. *intercedens* Thell., 1205 (1926)
= *Pimpinella saxifraga* var. *intermedia* Hagenb., 274 (1821)
= *Pimpinella saxifraga* var. *leptophylla* Dierb., 236 (1825)
= *Pimpinella saxifraga* var. *leucorhiza* Dierb., 236 (1825)
= *Pimpinella saxifraga* var. *major* Thuill., 154 (1799), nom. inval.
= *Pimpinella saxifraga* var. *minor* Leers, 79 (1775)
= *Pimpinella saxifraga* var. *minor* Roth, 129 (1788)
= *Pimpinella saxifraga* var. *minor* Spreng., 115 (1818), nom. illeg.
= *Pimpinella saxifraga* var. *minor* Thuill., 154 (1799), nom. inval.
= *Pimpinella saxifraga* var. *nana* (Druce) P.D.Sell, P. D. Sell & G. Murrell, 518 (2009)
= *Pimpinella saxifraga* var. *ovata* Spreng., 116 (1818)
= *Pimpinella saxifraga* var. *pinnatifida* Döll, 711 (1843)
= *Pimpinella saxifraga* var. *poteriifolia* Ehrh. ex Ehrh., 13 (1790), nom. inval.
= *Pimpinella saxifraga* var. *poteriifolia* Ehrh. ex Wallr., 123 (1822)
= *Pimpinella saxifraga* var. *pratensis* Wimm. & Grab., 280 (1827)
= *Pimpinella saxifraga* var. *procera* (Weide) Soó, Acta Bot. Acad. Sci Hung., 18(1-2): 176 (1973)
= *Pimpinella saxifraga* var. *pubescens* Gaudin, 438 (1828)
= *Pimpinella saxifraga* var. *pubescens* Mert. & W.D.J.Koch ex Weide, 254 (1962), nom. illeg.
= *Pimpinella saxifraga* var. *ternata* (Ces.) Murr, 220 (1923)
= *Pimpinella saxifraga* var. *tevennensis* Buord, Bull. Soc. Bot. Centre-Ouest, num. spec. 28 (Ombellif. Fransa) 4: 2111 (2008)
= *Pimpinella variifolia* Salisb., Prod. 168 (1796)
= *Selinum pimpinella* E.H.L.Krause, Sturm, Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 53 (1904), nom. illeg.
= *Selinum pimpinella* var. *saxifraga* (L.) E.H.L.Krause, 53 (1904), nom. illeg.
= *Tragoselinum hircinum* (L.) Moench, 99 (1794)
= *Tragoselinum minus* Garsault, Fig. Pl. Anim. Med. t. 523 (1764), Descr. Pl. Anim. 51 (1767), Thell. in Bull. Herb. Boiss. Ser. II. 8: 905
= *Tragoselinum minus* Lam., Fl. Fr. 3: 447 (1779)

= *Tragoselinum saxifragum* (L.) Moench, Meth. 99 (1794)
31- *Pimpinella flabellifolia* (Boiss.) Benth. & Hook.fil. ex Drude; Engl. & Prantl, Natürl. Pflanzenfam. III, 8: 196 (1898)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, VU
Sivas Dağılımı: Kangal ve Gürün.
Sinonimler:
= *Reutera flabellifolia* Boiss., Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 135 (1844)
= *Carum flabellifolium* (Boiss.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. xxix. 198 (1915 publ. 1916)
32- *Pimpinella tragium Vill.*; Prosp. Pl. Dauph. 24 (1779)
subsp. ***polyclada (Boiss. & Heldr.) Tutin***; Feddes Repert. 79: 62 (1968)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Bulgaristan, Karadağ, Hırvatistan, Yunanistan, Makedonya, Sırbistan, Kosova.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli ve Şarkışla.
Sinonimler:
= *Pimpinella polyclada* Boiss. & Heldr., Diagn. Ser. II. 2: 75 (1856)
= *Pimpinella sartorii* Boiss. & Heldr., Diagn. Ser. II. 2: 75 (1856)
33- *Aegopodium tribracteolatum* Schmalh.; Ber. Dt. Bot. Ges. 10: 289 (1892)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Lübnan, Azerbaycan, Ermenistan.
Sivas Dağılımı: Kangal, Gemerek, Yıldızeli.
Sinonimler:
= *Pimpinella anthriscoides* Boiss., Fl. 2: 874 (1872)
= *Pseudopimpinella anthriscoides* (Boiss.) F.Ghahrem., Khajepiri & Mozaff., Flora, Morphol. Distrib. Funct. Ecol. Pl. 205(5): 353 (2010)
= *Pimpinella cervariifolia* Freyn & Sint., Bull. Herb. Boiss. 3. 303 (1895)
34- *Sium sisaroideum* DC.; Prod. 4: 124 (1830)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Suriye, Afganistan, Rusya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan Sibirya, Çin, Kazakistan, Kırgizistan, Tacikistan, Türkmenistan, Özbekistan
Sivas Dağılımı: Yıldızeli ve Şarkışla.
Sinonimler:
= *Berula lancifolia* (M.Bieb.) Besser, Enum. Pl. [Besser] 44 (1822), nom. inval.
= *Pimpinella sisaroidea* (DC.) Manden., Fl. Gürcistane, 6: 425 (1950)
= *Pimpinella sisarum* var. *lancifolia* (M.Bieb.) Koso-Pol., Bull. Soc. Imp. Naturalistes Moscou, n. s. 28: 180 (1914)
= *Sisarum sisaroideum* (DC.) Schischk., Krylov, Fl. Sibir. Occ. 8: 2077 (1935)
= *Sium lancifolium* M.Bieb., Fl. Taur.-Caucasus 3: 230 (1819) (non Schrank 1789)

= *Sium lancifolium* var. *elongatum* Parsa, Kew Bull. 1948: 200 (1948)
= *Sium latifolium* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 225 (1808) non L.
= *Sium sisarum* ssp. *sisaroideum* (DC.) Soó, Acta Bot. Acad. Sci. Hung., 23(3-4): 380 1977 (1978)
= *Sium sisarum* var. *lancifolium* (M.Bieb.) Thell., Hegi, Ill. Fl. Mitteleur. 5, 2: 1233 (1926)
35- *Foeniculum vulgare Mill.Mill.*; Gard. Dict. ed. 8 (1768
subsp. ***vulgare***
var. ***dulce (Mill.) Cout.***; Fl. Portugal 450 (1913)
Dünyadaki Dağılımı: Tüm Dünyada görülmektedir.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Gürün, Hafik, Zara ve Divriği.
36- *Gasparrinia peucedanoides* (M.Bieb.) Thell.; Hegi, Ill. Fl. Mittel-E. 5: 1298 (1926)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Bulgaristan, Fransa, Yunanistan, Macaristan, İtalya, İspanya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Romanya, Slovakya, Rusya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan**,** İran.
Sivas Dağılımı: Gemerek, Altınyayla, Gürün.
Sinonimler:
= *Bunium peucedanoides* M.Bieb., Fl. Taur.-Caucasus 1: 211 (1808)
= *Bunium virescens* (Spreng.) DC., Mem. Soc. Phys. Genev. 4: 197 (1828)
= *Carum olympicum* Boiss., Fl. Suppl. 255 (1888)
= *Cnidium virescens* (Spreng.) Bubani, Fl. Pyren. 2: 418 (1899)
= *Foeniculum peucedanoides* (M.Bieb.) Benth. & Hook.fil., Gen. 1: 902 (1867)
= *Foeniculum virescens* (Spreng.) Benth. & Hook.fil., Gen. 1: 902 (1867)
= *Gasparrinia virescens* (Spreng.) Bertol., Fl. Ital. 3: 615 (1839)
= *Gasparrinia donetzica* Dubovik, Ukrayin. Bot. Zhurn. 21: No. 2, 86 (1964)
= *Peucedanum alpestre* Steven ex DC., Prod. 4: 116 (1830)
= *Peucedanum carvifolium* M.Bieb. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 285 (1844)
= *Selinum banaticum* Kit., Rochel, Pl. Banat. Index, nomen
= *Selinum rochelii* Heuff. ex Rochel, Bot. Reise Banat, 78 (1838)
= *Seseli elegans* Schischk., Not. Syst. Herb. Inst. Bot. Acad. Sci. URSS, 13: 161 (1950)
= *Seseli peucedanoides* (M.Bieb.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Moscow nov. ser., 29: 184 (1916)
= *Seseli peucedanoides* (M.Bieb.) Hayek, Feddes Repert. Beih. 30: I. 1009 (1927)
= *Seseli peucedanoides* (M.Bieb.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 184 (1915 publ. 1916)
= *Seseli virescens* (Spreng.) Beck, Annal. Naturh. Hofmus. Wien, 10:

205 (1895)
= *Silaum peucedanoides* (M.Bieb.) M.Hiroe, Umbellif. of World: 770 (1979)
= *Silaus banaticus* Borbás, Tem. Veg. 56 (1884)
= *Silaus carvifolius* C.A.Mey., Verz. Pfl. Casp. Meer. (C. A. Mey.). 125. (1831)
= *Silaus gasparinii* Nyman, Syll. Fl. Eur. 154 (1855)
= *Silaus peucedanoides* (M.Bieb.) Boiss., Fl. Orient. 2: 974 (1873)
= *Silaus rochelii* Simonk., Enum. Fl. Transs. 261 (1886)
= *Silaus virescens* (Spreng.) Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 1: 301 (1844)
= *Sium cordiennii* Loisel., Mem. Soc. Lirm. Par. 6: 404 (1827)
= *Sium virescens* Spreng., Sp. Umbellif. 94 (1818)
37-*Oenanthe silaifolia* M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 3: 232 (1819)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Avusturya, Belçika, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Çekya, Slovakya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İspanya, Portekiz, Macaristan, İtalya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Makedonya, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Romanya, Ukrayna, Moldovya, Azerbaycan, Ermenistan, İran, İsrail, Lübnan, Suriye, Cezayir, Fas, Tunus.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Gemerek.
Sinonimler:
= *Carum pachypodium* P.Candargy
= *Karsthia carniolica* Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 52 (1840)
= *Oenanthe australis* Wulfen ex Steud., Nom. ed. II. 2: 205, et ej. Fl. Nor. Phan. 360 (1841)
= *Oenanthe biebersteinii* f. *grandisecta* Simon, Rev. Bot. Syst. Geogr. Bot. 1: 98 (1903)
= *Oenanthe biebersteinii* f. *hungarica* Simon
= *Oenanthe biebersteinii* f. *montana* Simon
= *Oenanthe biebersteinii* Simon, Rev. Bot. Syst. Geogr. Bot. 1: 93
= *Oenanthe biebersteinii* var. *lanceolata* Simon
= *Oenanthe glauca* DC. ex Schult., Syst. 6: 428, et ex DC. Prod. 4: 137 (1820)
= *Oenanthe hungarica* Simon, Rev. Bot. Syst. Geogr. Bot. 1: 97 (1903)
= *Oenanthe karsthia* Hacq., Pl. Alp. Carniol. 17. t. 3
= *Oenanthe lachenalii* ssp. *silaifolia* (M.Bieb.) Bonnier, Bonnier & R. C. V. Douin, 108 (1921)
= *Oenanthe longifoliolata* Schischk., Not. Syst. Herb. Inst. Bot. Acad. Sci. URSS, 13: 164 (1950)
= *Oenanthe media* Griseb., Spicil. Fl. Rumel. 1: 352 (1843)
= *Oenanthe microsperma* Guss. ex Bertol., Fl. Ital. 3: 241 (1839), nom. inval.
= *Oenanthe peucedanifolia* Heuff. ex Boiss., Fl. Orient. 2: 958 (1873)
= *Oenanthe peucedanifolia* ssp. *media* (Griseb.) Tourlet, 243 (1908)

= *Oenanthe peucedanifolia* ssp. *silaifolia* (M.Bieb.) Bonnier & Layens, 130 (1894)
= *Oenanthe prolifera* Host ex Rchb., Fl. Germ. Excurs. 463 (1831)
= *Oenanthe rarania* J.F.Gmel., Syst. 485 (1791) in syn.
= *Oenanthe silaifolia* f. *grandisecta* (E.Simon) Bertová, Biol. Prace, 19(4): 34 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* f. *lanceolata* (E.Simon) Bertová, Biol. Prace, 19(4): 34 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* ssp. *hungarica* (E.Simon) Bertová, Biol. Prace, 19(4): 37 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* ssp. *media* (Griseb.) Bertová, Biol. Prace, 19(4): 38 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* ssp. *montana* (E.Simon) Bertová, Biol. Prace, 19(4): 39 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* var. *hungarica* (Simon) Nikolic, Fl. SR Srbije, 5: 254 (1973)
= *Oenanthe silaifolia* var. *media* (Griseb.) Beck, Fl. Nieder-Österr. 2(1): 641 (1892)
= *Oenanthe tenuifolia* Froel. ex DC., Prod. 4: 137 (1830)
= *Oenanthe virgata* W.D.J.Koch ex DC., Prod. 4: 137 (1830)
= *Phellandrium lobelii* Bubani, Fl. Pyren. 2: 370 (1899)

38- *Physospermum cornubiense* (L.) DC.; Prodr. 4: 246 (1830)

Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Fransa, Yunanistan, İspanya, İtalya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Makedonya, Sırbistan, Kosova, Portekiz, Romanya, Macaristan, Yunanistan, Almanya, Rusya, Ukrayna, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Lübnan, Suriye.

Sivas Dağılımı: İmranlı, Gölova.

Sinonimler:

= *Chaerophyllum aquilegifolium* (All.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 141 (1915 publ. 1916)
= *Danaa aquilegifolium* All., Fl. Pedem. 2: 34. t. 63 (1785)
= *Danaa cornubiense* (L.) Samp., Lista Esp. Herb. Portug. 95 (1913), isonym
= *Danaa cornubiensis* (L.) Burnat, Fl. Alp. Marit. 4: 99 (1906)
= *Danaa cornubiensis* (L.) K.Malý, 222 (1908)
= *Danaa cornubiensis* var. *aquilegiifolia* (All.) K.Malý, 222 (1908)
= *Danaa nudicaulis* (M.Bieb.) Grossh., Opred. Rast. Kavk. 220 (1949)
= *Danaa sylvatica* (Brot.) Lag., Amen. Nat. 2: 97 (1821)
= *Haenselera danaeformis* Lag., Gen. et Sp. Nov. 13 (1816)
= *Levisticum aquilegiifolium* (All.) Sloboda, Rostlinictvi, 594 (1852), ex Holub (1974)
= *Ligusticum aquilegifolium* (All.) Willd., Sp. Pl., ed. 4 [Willdenow]

1(2): 1425 (1798)
= *Ligusticum cornubiense* L., Cent. Pl. 2: 13 (1756)
= *Ligusticum tenuifolium* Salisb., Prod. 164 (1796)
= *Physophora sylvatica* (Brot.) Link, Enum. Hort. Berol. 1: 278 (1821)
= *Physospermum aquilegifolium* (All.) W.D.J.Koch, Nova Acta Acad. Leop.-Carol. 12, 1: 134 (1824)
= *Physospermum aquilegiifolium* var. *cornubiense* (L.) Lange, Willk. & Lange, Prodr. Fl. Hispan. 3: 67 (1874)
= *Physospermum commutatum* Spreng., Umbellif. Prod. 19 (1813)
= *Physospermum danaa* (M.Bieb.) Schischk. ex N.I.Rubtzov
= *Physospermum nudicaule* (M.Bieb.) C.A.Mey., Verz. Pfl. Caucasus 132 (1831)
= *Pimpinella danaa* M.Bieb., Casp. 163 (1798)
= *Pseudospermum commutatum* (Spreng.) Gray, Nat. Arr. Brit. Pl. 2: 517 (1821)
= *Sagapenon aquilegifolium* (All.) Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 58 (1840)
= *Sison sylvaticum* Brot., Fl. Lusit. 1: 423 (1804)
= *Smyrnium nudicaule* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 238 (1808)

39- *Conium maculatum* L.; Sp. Pl. 243 (1753)

Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, Belarus, İngiltere, Bulgaristan,Korsika, Çekya, Slovakya, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Andora, Macaristan, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosovo, Makedonya, Portekiz, Malta, Norveç, Polonya, Romanya, İsveç, Moldovya, Ukrayna, Estonya, Litvanya, Belarus, Rusya, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Azerbaycan,Ermenistan, Gürcistan, Sibirya, Kırgizistan, Kazakistan, Türkmenistan, Uzbekistan, Tajikistan; Çin, Güney Kore, Japonya; Yeni Zelanda, Avusturalya, Etiyopya, Güney Afrika, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Sudi Arabistan, Suriye, Yemen, Afganistan, Pakistan, Hindistan, Amerika, Kanada, Peru, Bolivya Brezilya, Uruguay, Arjantin, Dominik Cumhuriyeti, Ekvator, Meksika, Honduras, Şili, Kolombiya, Kosta Rika

Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara, Koyulhisar, Divriği.
Sinonimler:
= *Chaerophyllum arborescens* L., 259 (1753)

40-*Prangos pabularia* Lindl.; Quart. Journ. Sc. 19: 7 (1825)
subsp. ***pabularia***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Kazakistan, Kırgizistan, Tacikistan, Özbekistan, İran, Türkmenistan, Irak, Afganistan, Pakistan, Hindistan,

Azerbaycan, Ermenistan.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Suşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Cachrys lophoptera* (Boiss.) Takht., Takht. & Fed. Fl. Erevana: 188 (1972) 1
= *Cachrys pabularia* (Lindl.) Herrnst. & Heyn, Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh, 33(3): 443 (1975)
= *Hippomarathrum fedtschenkoi* Regel & Schmalh., Act. Hort. Petrop. 5: 603 (1877)
= *Koelzella pabularia* (Lindl.) M.Hiroe, Umbellif. Asia, No. 1, 147 (1958)
= *Prangos fedtschenkoi* (Regel & Schmalh.) Korovin, Acta Univ. As. Med. Ser. VIII b, Bot. Fasc. 16, p. 11 (1934)
= *Prangos hissarica* Korovin, Izv. Akad. Nauk Tadzh. SSR, Biol. Nauk, 1 (50): 18 (1973)
= *Prangos pachypoda* Korovin, Not. Syst. Herb. Hort. Petrop. 5: 73 (1924)
= *Prangos lophoptera* Boiss., Ann. Sci. Nat. ser. 3, 2: 82 (1844)
41-*Prangos meliocarpoides* Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 2: 81 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, LC**
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara ve Divriği.
Sinonimler:
= *Cachrys meliocarpoides* (Boiss.) Herrnst. & Heyn, Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh, 33(3): 443 (1975)
= *Prangos pestalozzae* Boiss., Diagn. Ser. I. 10: 55 (1849)
42- *Prangos ferulacea* (L.) Lindl.; Quart. Journ. Sc. 19: 7 (1825)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,**
Arnavutluk, Bulgaristan, Yunanistan, İtalya, Karadağ, Hırvatistan, Sırbistan, Kosova, Romanya, Sibirya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Irak, İsrail, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Gürün.
Sinonimler:
= *Cachrys alata* Hoffm., Umb. 1: 176 (1814), M. Bieb. Fl. Taur. Caucasus 1: 217
= *Cachrys cylindracea* Guss. ex DC., DC., Prodr. 4: 239 (1830)
= *Cachrys ferulacea* (L.) Calest., Webbia 1: 154 (1905)
= *Cachrys goniocarpa* Boiss., Diagn. ser. 1, 10: 53 (1849)
= *Cachrys libanotis* Guss., Fl. Sic. Prod. 1: 358 (1827) non L.
= *Cachrys nematoloba* Rech.fil. & Riedl, Anz. Österr. Akad. Wiss., Math.-Naturwiss. Kl. 98: 249 (1961)
= *Cachrys prangoides* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 76 (1844)
= *Laserpitium ferulaceum* L., Sp. Pl. ed. 2: 358 (1762)
= *Prangos alata* (M.Bieb.) Grossh., Izvest. Azerb. Fil. Nos. 1-2, 117

(1939) non Benth. & Hook. fil. ex Drude (1898)
= *Prangos biebersteinii* Karjagin, Fl. Azerb. 6: 418 (1955)
= *Prangos carinata* Griseb. ex Degen, Term.-Tud. Közl. 28: 44 (1896)
= *Prangos foeniculacea* C.A.Mey., Verz. Pfl. Casp. Meer. (C. A. Mey.) 131 (1831)
= *Prangos goniocarpa* (Boiss.) Zohary, Fl. Palaestina, 2: 408 (1972)
= *Prangos goniocarpa* var. *stenoptera* (Boiss.) Zohary, Fl. Palaestina, 2: 408 (1972)
= *Prangos macrocarpa* Boiss., Ann. Sci. Nat. ser. 3, 2: 77 (1844)
= *Prangos stenoptera* Boiss. & Buhse, Nouv. Mem. Soc. Nat. Mosc. 12: 104 (1860)
= *Smyrnium laserpitioides* Crantz, Cl. Umb. Emend. 73 (1767)
= *Thapsia laserpitii* Spreng., Sp. Umbellif. 32 (1818)
43-*Prangos uechtritzii Boiss. & Hausskn.*; Boiss., Fl. 2: 938 (1872)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye, ENDEMİK, LC**
Sivas Dağılımı: Koyulhisar, Suşehri.
Sinonimler:
= *Cachrys uechtritzii* (Boiss. & Hausskn.) Herrnst. & Heyn, Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh, 33(3): 443 (1975)
44-*Bifora radians M.Bieb.*; Fl. Taur.-Caucasus 3: 233 (1819)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Bulgaristan, Yunanistan, İtalya, Karadağ, Hırvatistan, İran, Sırbistan, Kosova, Romanya, Sibirya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Irak, İsrail, Lübnan, Suriye, Rusya, Yunanistan, Polonya, Almanya, Amerika.

Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara ve Divriği.
Sinonimler:
= *Anidrum radians* (M.Bieb.) Calest., 273 (1905), nom. illeg.
= *Anidrum radians* (M.Bieb.) Kunze, Rev. Gen. 264 (1891)
= *Bifora dicocca* ssp. *radians* (M.Bieb.) Bonnier & Layens, 125 (1894), nom. illeg.
= *Coriandrum radians* (M.Bieb.) E.H.L.Krause, 162 (1904), nom. illeg.
= *Coriandrum radians* (M.Bieb.) Prantl, Exkursionsfl. Bayern, 292 (1884)
= *Coriandrum testiculatum* M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 228 (1808)
45- *Bupleurum rotundifolium* L.; Sp. Pl. 236 (1753)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, Bulgaristan, Korsika, Slovakya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Polonya, Romanya, Estonya, Rusya, Belarus, Ukrayna, Moldovya, Cezayir, Fas, İngiltere, Hollanda, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Sibirya, Kırgizistan, Türkmenistan, Hindistan, Japonya, İran, Pakistan, Amerika,

Kanada, Avusturalya, Güney Afrika.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Hafik, Zara, İmranlı ve Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Bupleurum marginatum* Noë ex H.Wolff, Engl. Pflanzenreich, Umbellif.-Apioid.-Ammin. heterocl. 41 (1910)
= *Bupleurum minus* Pamp., Fl. San Marino, 160 (1930)
= *Bupleurum perfoliatum* Lam., Fl. Fr. 3: 405 (1779), nom. illeg.
= *Diatropa rotundifolia* (L.) Dumort., Fl. Belg. 76 (1827)
= *Perfoliata rotundifolia* (L.) Fourr., Ann. Soc. L. Lyon, N. S. 16: 390 (1868)
= *Perfolisa obtusifolia* Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 54 (1840)
= *Selinum perfoliatum* (Lam.) E.H.L.Krause, Sturm, Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 85 (1904)
= *Tenoria rotundifolia* (L.) Bubani, Fl. Pyren. 2: 360 (1899)
46-*Bupleurum croceum* Fenzl; Pugillus 16 (1842)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Suriye, Pakistan, İngiltere, Çekya, Finlandiya, Almanya, İsveç.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Kangal, Hafik, Zara ve Divriği.
Sinonimler:
= *Bupleurum semiperfoliatum* Griseb., Spicil. Fl. Rumel. 1: 350 (1843)
= *Selinum croceum* (Fenzl) E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 86 (1904)
47-*Bupleurum heldreichii Boiss. & Balansa*; Boiss., Diagn. ser. 2, 6: 75 (1859)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, LC
Sivas Dağılımı: Gürün.
48-*Bupleurum eginense* (H.Wolff) Snogerup; Bot. Notiser 124: 368, t. 6 (1971)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, NT
Sivas Dağılımı: Gürün.
Sinonimler:
= *Bupleurum koechelii* f. *eginense* H.Wolff, Engl., Pflanzenr. 43 (IV, 228): 94 (1910)
49-*Bupleurum sulphureum* Boiss. & Balansa; Boiss., Diagn. ser. 2, 6: 74 (1859)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Gürcistan. **ARTIK ENDEMİK DEĞİL**
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Hafik, Zara, Suşehri.
50-*Bupleurum papillosum DC.*; Prodr. 4: 127 (1830)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Lübnan, Suriye. **ARTIK ENDEMİK DEĞİL**
Sivas Dağılımı: Divriği.

51-*Bupleurum gerardi* All.; Mélang. Philos. Math. Soc. Roy. Turin (Misc. Taur.) 5: 81 (1774)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Fransa, Almanya, İspanya, İtalya, Hırvatistan, Ukrayna, Moldovya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Türkmenistan, Estonya, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Sudi Arabistan, Suriye, Libya, Bulgaristan, Macaristan.
Sivas Dağılımı: Zara, Doğanşar.
Sinonimler:
= *Bupleurum australe* Jord., Pugill. 72 (1852)
= *Bupleurum gerardi* var. *australe* (Jord.) Rouy, Magnier, Fl. Selecta Exsicc. no. 2745
= *Bupleurum gerardi* var. *castellana* Losa, Bol. Univ. Santiago de Compostela 10: 15 (1941)
= *Bupleurum gerardi* var. *intermedium* (Lange) Thell., 1102 (1926)
= *Bupleurum gerardi* var. *patens* Rchb., Icon. Bot. Pl. Crit. 2: 56 (1824)
= *Bupleurum junceum* ssp. *gerardi* (All.) Bonnier & Layens, 131 (1894)
= *Bupleurum rigidum* Georgi, Beschr. Russ. Reich. 3: IV. 828 (1779)
= *Buprestis gerardii* (All.) Spreng., Ges. Naturf. Fr. Berl. Mag. 6: 259 (1812)
= *Isophyllum australe* (Jord.) Fourr., Ann. Soc. L. Lyon, N. S. 16: 391 (1868)
= *Isophyllum gerardii* (All.) Hoffm., Gen. Umbellif. 115 (1814)
52-*Bupleurum falcatum* L.; Sp. Pl. 237 (1753)
subsp. ***falcatum***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Avusturya, Belçika, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Çekya, Slovakya, Fransa, Almanya, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Slovenya, Polonya, Romanya, Rusya, Ukrayna.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Hafik.
Sinonimler:
= *Bupleurum falcatum* f. *elongatum* (Briq.) Thell., 1128 (1926)
= *Bupleurum falcatum* f. *petiolare* (Lapeyr.) Thell., 1128 (1926)
= *Bupleurum falcatum* var. *occidentale* Koso-Pol., Trudy Imp. Bot. Sada Petra Velikago 30(2): 210 (1913)
= *Bupleurum falcatum* var. *rossicum* Koso-Pol., Trudy Imp. Bot. Sada Petra Velikago 30(2): 210 (1913)
= *Bupleurum flexuosum* Moench, Meth. 88 (1794), nom. illeg.
= *Bupleurum nigrocarpa* Jacquem. ex C.B.Clarke, Hook. fil. Fl. Brit. Ind. 2: 676 (1879)
= *Bupleurum occidentale* (Koso-Pol.) Manden., Izv. Estestv. Nauki 1: 70 (1945)
= *Bupleurum olympicum* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 1: 149 (1844)
= *Bupleurum parnassicum* Halácsy, Consp. Fl. Graec. 1: 687 (1901)
= *Bupleurum petiolare* Lapeyr., Hist. Abr. Pl. Pyr. 141 (1813)

= *Bupleurum petrogenes* Jord. ex Nyman, Consp. 311 (1881)
= *Bupleurum rossicum* (Koso-Pol.) Woronow, Acta Hort. Bot. Acad. Sc. (ante Petrop.) 43: 781 (1931)
= *Bupleurum sibthorpianum* Sm., Fl. Graec. Prod. 1: 179 (1806)
= *Isophyllum falcatum* Hoffm., Gen. Umbellif. 115 (1814)
= *Selinum bupleurum* E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 87 (1904), nom. illeg.
= *Tenoria falcata* (L.) Bubani, Fl. Pyren. 2: 365 (1899)
53-*Falcaria vulgaris* Bernh.; Syst. Verz. Erfurt 176 (1800)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, Bulgaristan, Fransa, Almanya, Yunanistan, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Polonya, Romanya, Çekya, Slovakya, Estonya, Litvanya, Rusya, Ukrayna, Moldovya, Belarus, Belçika, İngiltere, Danimarka, Hollanda, İsveç, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Sibirya, Kırgizistan, Kazakistan, Özbekistan, Tacikistan, Türkmenistan, Cezayir, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye, Afganistan, Amerika.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Gemerek, Gürün.
Sinonimler:
= *Ammi falcaria* (L.) Börner, 487 (1912)
= *Bunium falcaria* (L.) M.Bieb., Fl. Taur. Caucasus 1: 211 (1808)
= *Bupleurum falcaria* Walther, 264 (1802)
= *Carum falcaria* (L.) Baill., 179 (1879)
= *Carum falcaria* (L.) Lange, Willk. & Lange, Prodr. Fl. Hispan. 3: 92 (1874)
= *Critamus agrestis* (Hoffm.) Besser, Enum. Pl. Volh. 93 (1822)
= *Critamus falcaria* (L.) Rchb., Mössler Handb. ed. II. 1: 478 (1827)
= *Drepanophyllum agreste* Hoffm., Umbellif. 1: 109 (1814), nom. illeg.
= *Drepanophyllum falcaria* (L.) Simonk., Enum. fl. Transs. 251 (1886)
= *Drepanophyllum falcaria* Desv., Fl. Anjou, 248 (1827)., Loisel. Fl. Gall. ed. 2, 1: 194 (1828)
= *Drepanophyllum sioides* Wibel, Prim. Fl. Werth. 196 (1799) nom. illeg.
= *Falcaria agrestis* (Hoffm.) Oken, Allg. Naturgesch. 3: (3) 1832 (1841)
= *Falcaria falcaria* (L.) H.Karst., Pharm. Med. Bot. 835 (1882)
= *Falcaria glauca* Dulac, Fl. Hautes-Pyr. 351 (1867), nom. illeg.
= *Falcaria neglectissima* Klokov, Fl. RSS Ucr. 7: 636 (1955)
= *Falcaria persica* Stapf et Wettst. ex Stapf, Denkschr. Akad. Wien 48 (1886)
= *Falcaria rivini* Host, Fl. Austr. 1: 381 (1827), nom. illeg.
= *Falcaria serrata* St.-Lag., Cariot. Etud. des fl. ed. 8. 2: 360 (1889)
= *Falcaria sioides* (Wibel) Asch., Fl. Brandenb. 241 (1860), nom. illeg.
= *Falcaria vulgaris* f. *elatior* (Peterm.) Thell., 1178 (1926)
= *Helosciadium falcaria* (L.) Hegetschw., Fl. Schw. 262 (1839)

= *Prionitis falcaria* (L.) Dumort., Fl. Belg. 77 (1827)
= *Prionitis falcaria* (L.) Koso-Pol., 140 (1916)
= *Selinum falcaria* (L.) E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 45 (1904)
= *Seseli falcaria* (L.) Crantz, Stirp. Austr. ed. II. 208 (1767)
= *Sium falcaria* L., Sp. Pl. 252 (1753)
= *Sium falcatum* (L.) Dubois, Method. ed. I. 442 (1803)
54-*Katapsuxis silaifolia* (Jacq.) Reduron, Charpin & Pimenov; J. Bot. Soc. Bot. Fransa 1: 99 (1997)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Bulgaristan, Fransa, Yunanistan, İsviçre, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Romanya, Almanya, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Suşehri, İmranlı.
Sinonimler:
= *Apium rigidulum* (Viv.) Caruel, Parl. Fl. Ital. 8: 434 (1886)
= *Bunium rigidulum* (Viv.) Caruel, Prod. Fl. Tosc. 272 (1860)
= *Carum rigidulum* (Viv.) Steud., Nom. ed. II. 1: 301 (1840)
= *Cnidium apioides* (Lam.) Spreng., Pl. Umbellif. Prod. 40 (1813)
= *Cnidium apioideum* (Lam.) St.-Lag., Cariot, Etud. des fl. ed. 8. 2: 351 (1889)
= *Cnidium athoum* Griseb., Spicil. Fl. Rumel. 1: 363 (1843)
= *Cnidium orientale* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 1: 299 (1844)
= *Cnidium silaifolium* (Jacq.) Fiori & Paol., Fl. Ital. 2: 170
= *Cnidium silaifolium* (Jacq.) Simonk., Enum. Fl. Transs. 259 (1887)
= *Cnidium silaifolium* f. *maximum* (Schur) Thell., 1309 (1926)
= *Cnidium silaifolium* ssp. *orientale* (Boiss.) Tutin
= *Cnidium silaifolium* ssp. *reichenbachii* (Huter) Leute
= *Katapsuxis cicutifolia* (Vill.) Raf., Good Book 59 (1840)
= *Katapsuxis silaifolia* var. *orientalis* (Boiss.) Reduron, Charpin & Pimenov, 99 (1997)
= *Laserpitium lobelii* Vill., Prosp. Hist. Pl. Dauphiné 24 (1779)
= *Laserpitium silaifolium* Jacq., Fl. Austr. 5: 52 (1778)
= *Ligusticum apiifolium* Desf., Tabl. ed. II. 144
= *Ligusticum apioides* Lam., Encyc. 3: 577 (1872)
= *Ligusticum cicutifolium* Vill., Hist. Pl. Dauphiné (Villars) 2: 612 (1787)
= *Ligusticum silaifolium* (Jacq.) Gaudin, Fl. Helv. 2: 399 (1828)
= *Meum nutans* Moench, Meth. 86 (1794)
= *Meum rigidulum* (Viv.) Bertol., Fl. Ital. 3: 314 (1839)
= *Selinum appianum* Pers., Syn. 1: 309 (1805)
= *Selinum appuanum* Viv., Cat. Hort. Dinegro, 33 (1808)
= *Selinum orientale* (Boiss.) Benth. & Hook.fil., Gen. 1: 914 (1867)

= *Selinum peregrinum* Willd., Enum. Hort. Berol. 306
= *Selinum rigidulum* Viv., Fl. Ital. Fragm. 1: 14. t. 15 (1808)
= *Selinum silaifolium* (Jacq.) Beck, Srpska Kral´ev. Acad. Kr´igha (Fl. Bosn. Hercegov. etc.), xv 449 (1927)
= *Selinum silaifolium* ssp. *orientale* (Boiss.) Tutin, Feddes Repert. 74: 31 (1967)
= *Selinum silaifolium* ssp. *reichenbachii* Leute, Ann. Naturhist. Mus. Wien, 74: 500 1970 (1971)
= *Seseli pimpinelloides* L., Sp. Pl. 259 (1753)
55-*Angelica sylvestris* L.; Sp. Pl. 251 (1753)
subsp. ***sylvestris***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, İngiltere, Bulgaristan, Korsika, Çekya, Slovakya, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Andorra, Macaristan, İzlanda, İtalya, San Marino, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Portekiz, Norveç, Polonya, Romanya, İsveç, Estonya, Litvanya, Rusya, Ukrayna, Moldova, Sibirya, Çin, Moğolistan, Kazakistan, Belarus, Gürcistan, Azerbaycan, Suriye, Kanada.
Sivas Dağılımı: Gürün, Suşehri.
Sinonimler:
= *Angelica alpina* Krock. ex Steud., Nom. ed. I. 49 (1821)
= *Angelica apiifolia* Sennen, Bull. Soc. Bot. Fransa 63: 127 (1916)
= *Angelica brachyradia* Freyn, Abhandl. zool.-bot. Ges. Wien, 38: 607 (1888)
= *Angelica elata* Velen., Sitz. böhm. Ges. Wiss. 1890 (1890) 2: 44, et Fl. Bulg. 201 (1891)
= *Angelica elatior* (Wahlenb.) Fritsch, Excursionsfl. Oesterreich ??? (1897)
= *Angelica flavescens* (Besser) Hoffm., Gen. Umb. 162 (1814)
= *Angelica globifera* Freyn, Verh. zool.-bot. Ges. Wien, xxxviii (1888) 607 in syn.
= *Angelica macrophylla* Schur, Enum. Pl. Transs. 262 (1866)
= *Angelica minor* Gilib., Fl. Lituan. 2: 23 (1782)
= *Angelica nemorosa* Ten., Fl. Nap. t. 231 (1836)
= *Angelica nidus* Kitt., 720 (1844), nom. inval.
= *Angelica pratensis* J.Presl & C.Presl, Fl. Cech. 61 (1819)
= *Angelica ruthenica* Schott ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 296 (1844)
= *Angelica sylvestris* f. *deltoidea* (Rohlena) Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *incisa* (Asch.) C.W.Christ., J. A. Christ. & al., 178 (1922)
= *Angelica sylvestris* f. *major* (Hartm.) Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *nidus* Kitt. ex Thell., 1335 (1926)

= *Angelica sylvestris* f. *platycarpa* (Corb.) Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *roseopurpurea* Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *stenoptera* (Boiss.) Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *stipularis* (Schur) Thell., 1335 (1926)
= *Angelica sylvestris* f. *villosa* (Lag.) Cout., Fl. Portekiz 454 (1913)
= *Angelica sylvestris* proles ceretanica Sennen, Bull. Soc. Bot. Fransa 63: 127 (1916)
= *Angelica sylvestris* ssp. *nemorosa* (Ten.) Nyman, 283 (1879)
= *Angelica sylvestris* subvar. *villosa* (Lag.) Thell., 1336 (1926)
= *Angelica sylvestris* var. *alpestris* Günther, Grab. & Wimm., 53 (1824), nom. inval.
= *Angelica sylvestris* var. *elatior* Wahlenb., Fl. Carpat. Princ. 84 (1814)
= *Angelica sylvestris* var. *incisa* Asch., 251 (1860)
= *Angelica sylvestris* var. *stenoptera* Boiss., 978 (1873)
= *Angelica sylvestris* var. *stipularis* Schur, 176 (1851), nom. inval.
= *Angelica sylvestris* var. *villosa* (Lag.) Lange, Willk. & Lange, Prodr. Fl. Hispan. 3: 46 (1874)
= *Angelica sylvestris* var. *villosa* (Lag.) Merino, Fl. Galicia 1: 571 (1905), isonym
= *Angelica villosa* Lag., Gen. et Sp. Nov. 12 (1816)
= *Athamanta sylvestris* (L.) F.H.Wigg., Prim. Fl. Hols. 26 (1780)
= *Carum angelicifolium* Baker, Journ. L. Soc. 25: 319 (1890)
= *Imperatoria angelica* (Roth) Borkh., 241 (1795), nom. illeg.
= *Imperatoria angelica* (Roth) Borkh. ex G.Gaertn., B.Mey. & Scherb., Oekon. Fl. Wetterau 1: 378 (1799)
= *Imperatoria flavescens* Besser, Prim. Fl. Galiciae Avusturyac. 1: 213 (1809)
= *Imperatoria sylvestris* (L.) Lam., Fl. Fr. 3: 417 (1779)
= *Peucedanum angelica* Caruel, Parl. Fl. Ital. 8: 281 (1889)
= *Peucedanum angelicifolium* (Baker) Engl., Bot. Jahrb. 19: Beibl. n. 47 44 (1894)
= *Selinum agriangelica* E.H.L.Krause, Sturm. Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 122 (1904), nom. illeg.
= *Selinum angelica* Roth, Tent. Fl. Germ. 1: 133 (1788)
= *Selinum pubescens* Moench, Meth. 80 (1794), nom. illeg.
= *Selinum silvestre* (L.) Pourr. ex Nyman, Consp. 283 (1881)
= *Selinum sylvestre* (L.) Crantz, Stirp. Austr. ed. I. fasc. 3: 47 (1767) non L.
= *Taeniopetalum peucedanoides* Bunge, Mem. Sav. Etr. Petersb. 7: 293 (1851)

56-*Xanthogalum purpurascens* Avé-Lall.; Fisch. & C. A. Mey. Ind. Sem. Hort. Petrop. 8: 73 (1842)

Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran.

Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün ve Divriği.
Sinonimler:
= *Tommasinia purpurascens* (Avé-Lall.) Boiss., Fl. 2: 979 (1872)
= *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli, Beih. Bot. Centralbl. 59: E. 341 (1939)
= *Angelica dura* K.Koch, Linnaea 16: 357 (1842)
= *Tommasinia kotschyi* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 1: 302 (1844)
57-*Ferula szowitsiana* DC.; Prodr. 4: 173 (1830)
Dağılımı: **Türkiye,** Afganistan, İran, Azerbaycan, Ermenistan, Türkmenistan, Özbekistan, Pakistan.
Sivas Dağılımı: Hafik, Zara, Divriği.
Sinonimler:
= *Ferula hirtella* Boiss., Fl. Orient. [Boiss.] 2: 998 (1873)
= *Ferula collina* Freyn, Mem. Herb. Boiss. no. 13, 25 (1900)
= *Ferula khorasanica* Rech.fil. & Aellen, Anz. Österr. Akad. Wiss., Math.-Naturwiss. Kl. 89: 174 (1952)
= *Ferula microloba* Boiss., Fl. Orient. 2: 989 (1872)
= *Peucedanum szowitzianum* (DC.) Baill., Hist. Pl. 7: 186 (1879)
58-*Ferula caspica* M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 1: 220 (1808)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Çin, Özbekistan, Ukrayna, Rusya, Azerbaycan, Sibirya, Moğolistan, Kazakistan.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün ve Divriği.
Sinonimler:
= *Elaeochytris cachroides* (Fisch.) Fenzl, Flora, 26: 462 (1843)
= *Eriosynaphe cachroides* (Fisch.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 127 (1915 publ. 1916)
= *Ferula aciphylla* M.Bieb. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 303 (1844)
= *Ferula arenosa* Pall. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 303 (1844)
= *Ferula cachroides* Fisch., Hort. Gorenk. ed. II. 46 (1812)
= *Ferula gracilis* (Ledeb.) Ledeb., Fl. Ross. 2: 304 (1844)
= *Ferula nudata* Pall. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 303 (1844)
= *Ferula orientalis* Eichw., Skizze, 156 (1830)
= *Ferula pumila* Pall. ex Schult., Syst. 6: 598 (1820)
= *Ferula wolgensis* Willd. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 303 (1844)
= *Peucedanum caspicum* (M.Bieb.) Link, Enum. Hort. Berol. Alt. 1: 272 (1821)
= *Peucedanum dubium* Ledeb., Fl. Alt. 1: 310 (1829)
= *Peucedanum gracile* Ledeb., Fl. Alt. 1: 308 (1829)
= *Peucedanum gracile* var. *microcarpum* Ledeb., Fl. Altaic. 1: 309 (1829)
= *Polycyrtus cachroides* (Fisch.) Schltdl., Linnaea, 17: 126 (1843)
59-*Ferulago armena* (DC.) Bernardi; Boissiera 30: 73 (1979)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Lübnan ARTIK **ENDEMİK DEĞİL**
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün ve Divriği.

Sinonimler:
= *Ferula armena* DC., Prodr. 4: 174 (1830)
= *Ferulago pauciradiata* Boiss. & Heldr., Boiss., Diagn. ser. 1, 10: 37 (1849)
= *Ferulago bourgaei* Boiss., Fl. Orient. 2: 1000 (1873)
60-*Ferulago platycarpa* Boiss. & Balansa; Boiss., Diagn. ser. 2, 6: 82 (1859)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, LC**
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Kangal, Gürün, Zara, İmranlı ve Divriği.
61-*Ferulago thirkeana* (Boiss.) Boiss.; Fl. 2: 1004 (1872)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, VU**
Sivas Dağılımı: Zara, İmranlı, Şuşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Lophosciadium thirkeanum* Boiss., Diagn. ser. 2, 2: 94 (1856)
62-*Ferulago macrocarpa* (Fenzl) Boiss.; Fl. 2: 1003 (1872)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, Suriye.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Zara, Şuşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Ferula lophoptera* Benth. & Hook.fil., Gen. 1: 817 (1867)
= *Ferula mesopotamica* M.Hiroe, Umbellif. of World: 1524 (1979), nom.
= *Ferulago lophoptera* Boiss., Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 325 (1844)
= *Lophosciadium lophopterum* (Benth. & Hook.fil.) Woronow ex Grossh., Fl. Kavkaza, 3: 176 (1932)
= *Uloptera macrocarpa* Fenzl, Flora 26: 460 (1843)
63-*Ferulago setifolia K.Koch*; Linnaea 16: 358 (1842)
Distribution: **Türkiye,** Azerbeycan, Ermenistan, Gürcistan
Sivas Dağılımı: Koyulhisar, Suşehri.
Sinonimler:
= *Ferula setifolia* (K.Koch) K.Koch, Linnaea, 19: 39 (1847)
64-*Ferulago akpulatii* Akalin & Girdal; Phytotaxa 518(2): 101 (2021)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye ENDEMİK, CR**
Sivas Dağılımı: Hafik
65-*Peucedanum ruthenicum* M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 1: 215 (1808)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Bulgaristan, Romanya, Karadağ, Rusya, Ukrayna, Moldova, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Koyulhisar, Suşehri.
Sinonimler:
= *Callisace ruthenica* (M.Bieb.) Hoffm., Gen. Pl. Umbell., ed. 2. 1(2): 206 (170
= *Ferula besseriana* Spreng. ex DC., Prod. 4: 177 (1830)
= *Ferula ruthenica* (M.Bieb.) Spreng., Pl. Min. Cogn. Pug. 1: 26 (1813)
= *Peucedanum besserianum* DC., Prod. 4: 177 (1830)

= *Peucedanum luxurians* Tamamsch., Kom., Fl. URSS, 17: 176, 353 (1951)
= *Peucedanum campestre* Janka, Linnaea, 30: 1859 570 (1860)
= *Peucedanum platytaenium* Boiss. & Balansa, Diagn. Ser. II. 6: 87 (1859)
= *Peucedanum tauricum* M.Bieb., Fl. Taur.-Caucasus 1: 215 (1808)
66-*Pastinaca sativa L.*; Sp. Pl. 262 (1753)
subsp. ***urens*** (Req. ex Godr.) Celak.; Prodr. Fl. Böhm. 574 (1875)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Almanya, Belçika, Lüksemburg, Bosna-Hersek, Bulgaristan, Karadağ, Çekya, Hırvatistan, Fransa, Almanya, Yunanistan, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Lübnan, Makedonya, Polonya, Romanya, Sırbistan, Kosova, Lübnan, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Kangal, Gürün, Zara, İmranlı ve Divriği.
Sinonimler:
= *Pastinaca sativa* f. *angulosa* Thell., 1412 (1926)
= *Pastinaca sativa* f. *tereticaulis* (Boreau) Thell., 1412 (1926)
= *Pastinaca sativa* ssp. *umbrosa* (Steven ex DC.) Bondarenko ex Korovina, Byull. Vses. Ord. Lenina Inst. Rast. N. I. Vavilov, 81: 37 (1978)
= *Pastinaca teretiuscula* Boiss., Fl. Orient. 2: 1060 (1873)
= *Pastinaca umbrosa* Steven ex DC., Prod. 4: 189 (1830)
= *Pastinaca urens* Req. ex Godr., Gren. & Godr., Fl. Fr. 1: 694 (1849)
67-*Pastinaca armena* Fisch. & C.A.Mey.; Bull. Soc. Nat. Mosc. 324 (1838)
subsp. ***armena***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Gürcistan, Azerbaycan, Ermenistan.
Sinonimler:
= *Malabaila hispidula* Boiss. & Balansa, Boiss., Fl. Or. 2: 1056 (1872)
= *Pastinaca pimpinellifolia* var. *alpina* M.Bieb., Fl. Taur.-Cauc. 1: 237 (1808)
68-*Pastinaca pimpinellifolia* M.Bieb.; Fl. Taur.-Caucasus 1: 237 (1808)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Ermenistan, Azerbaycan, Gürcistan.
Sinonimler:
= *Heracleum pimpinellifolium* (M.Bieb.) Spreng., Umb. Prod. 12 (1813)
= *Malabaila dasyantha* Fisch. & C.A.Mey. ex K.Koch, Linnaea, 16: 359 (1842)
= *Malabaila pimpinellifolia* (M.Bieb.) Hoffm., Gen. Umb. ed. 2: 126 (1816)
= *Pastinaca intermedia* Fisch. & C.A.Mey. ex Boiss., Fl. 2: 1061 (1872)
69-*Leiotulus pastinacifolius* (Boiss. & Balansa) Pimenov & Ostr.; Feddes Repert., 105 (3-4): 153 (1994)

Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, LC
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek.
Sinonimler:
= *Malabaila pastinacifolia* Boiss. & Balansa, Boiss., Diagn. ser. 2, 6: 84 (1859)
= *Pastinaca boissierana* Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 112 (1915 publ. 1916), nom. nov.
70-*Leiotulus secacul* (Mill.) Pimenov & Ostr.; Feddes Repert., 105(3-4): 153 (1994)
subsp. ***secacul***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Iran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara, Doğanşar, Gölova ve Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Heracleum pumilum* Viv. ex DC., Prod. 4: 190 (1830)
= *Malabaila echinulata* Boiss. & Balansa, Diagn. Ser. II. 5: 100 (1856)
= *Malabaila platyptera* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 1: 336 (1844)
= *Malabaila pumila* (Viv. ex DC.) Boiss., Fl. Orient. 2: 1058 (1873)
= *Malabaila secacul* (Mill.) Boiss., Diagn. ser. 1, 10: 42 (1849)
= *Pastinaca dissecta* Vent., Hort. Cels. 78 (1800)
= *Pastinaca pumila* (Viv. ex DC.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc. 1915 n. s. 29: 112 (1916)
= *Pastinaca secacul* (Mill.) Banks & Sol., Russ., Nat. Hist. Aleppo ed. 2, 2: 249 (1794)
= *Pastinaca sekakul* (DC.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc. 1915 n. s. 29: 112 (1916)
= *Pastinaca suaveolens* Oken, Allg. Naturgesch. 3: (3) 1812 (1841)
= *Peucedanum pumilum* (Viv. ex DC.) M.Hiroe, Umbellif. of World: 1575 (1979)
= *Peucedanum sekakul* (DC.) M.Hiroe, Umbellif. of World: 1576 (1979)
= *Tordylium secacul* Mill., Gard. Dict. ed. VIII. n. 5 (1768)
= *Tordylium sekakul* DC., Prod. 4: 90 (1830), orth. var.
= *Tordylium suaveolens* Delile, Fl. Egypte, Illustr. 58. n. 323 (1813)
71-*Heracleum sphondylium L.*; Sp. Pl. 249 (1753)
subsp. ***ternatum*** (Velen.) Brummitt; Feddes Repert. 79: 65 (1968)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Bulgaristan, Yunanistan, İtalya, Makedonya, Sırbistan, Kosova, Hırvatistan.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Gürün, Zara, İmranlı ve Divriği.
Sinonimler:
= *Heracleum ternatum* Velen., Sitzb. Boehm. Ges. Wiss. 1890 (1890) II. 46, et Vestnika 46 (1893)
= *Heracleum sphondylium* ssp. *verticillatum* (Pancic) Brummitt, Feddes Repert. 79: 65 (1968)

= *Heracleum verticillatum* Pancic, Addit. Fl. Princ. Serb. 157 (1884) ex Boiss., Fl. Or. Suppl. 269 (1888)
= *Pastinaca verticillata* (Pancic) Calest., Martelli, Webbia 1: 244 (1905)
= *Heracleum angustisectum* (Stoj. & Acht.) Peev, Fl. Republ. Socialist. Romanya 8: 248 (1982)
= *Heracleum ternatum* var. *angustisectum* Stoj. & Acht., 12: 184 (1939)
72-*Heracleum pastinacifolium K.Koch*; Linnaea, 16: 860 (1842)
subsp. ***incanum*** (Boiss. & A.Huet) Davis; Fl. Türkiye & E. Aegaean Isl., 4: 496 (1972)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran
Sivas Dağılımı: Koyulhisar, Zara, İmranlı ve Divriği.
Sinonimler:
= *Heracleum incanum* Boiss. & A.Huet, Diagn. Ser. II. 2: 93 (1856)
= *Pastinaca incana* (Boiss. & A.Huet) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat. Mosc., n. s. 29: 113 (1915 publ. 1916)
= *Wendia incana* (Boiss. & A.Huet) Grossh., Fl. Kavkaza, 3: 191 (1932)
73-*Heracleum platytaenium* Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 1: 331 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye** ENDEMİK, CR
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Kangal, Zara, İmranlı.
Sinonimler:
= *Heracleum spathyphyllum* K.Koch ex Boiss., Fl. Orient. [Boiss.] 2: 1042 (1873)
= *Heracleum eminens* Lange, Ind. Sem. Hort. Haun. 29 (1861)
74-*Laser trilobum (L.) Borkh.*; Botaniker (Halle) 246 (1795)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Bulgaristan, Yunanistan, Fransa, Almanya, Macaristan, Karadağ, Romanya, Moldovya,Rusya, İran, Suriye, Lübnan, İsrail, Ürdün, Gürcistan, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Kazakistan, Türkmenistan, Özbekistan
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Kangal, Zara.
Sinonimler:
= *Angelica aquilegifolia* (L.) Lam., Fl. Fr. 52: 452 (1779)
= *Angelica triloba* (L.) Desf. ex Steud., Nom. ed. I. 464, 50 (1821)
= *Laser aquilegiifolium* (L.) Röhl., 202 (1812)
= *Laser aquilegiifolium* (L.) Röhl. ex Steud., Nom. ed. I. 463, ed. II. 2: 10 (1821)
= *Laserpitium aquilegifolium* (L.) Murray, Syst. ed. XIV. 281 (1784)
= *Laserpitium carniolicum* Bernh. ex Steud., Nom. ed. II. 2: 10 (1841)
= *Laserpitium trilobum* L., Sp. Pl. 248 (1753)
= *Selinum aquilegiifolium* (L.) E.H.L.Krause, 142 (1904)
= *Siler alpinum* Baumg., Enum. Stirp. Transs. 1: 229 (1816)
= *Siler aquilegiifolium* (L.) Gaertn., Fruct. 1: 92. t. 22 (1788)
= *Siler trilobum* (L.) Crantz, Stirp. Austr. ed. 1: 62 (1767)

75-*Zosima absinthifolia* (Vent.) Link; Enum. Hort Berol. Alt. 1: 274 (1821)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Mısır, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Sudi Arabistan, Afganistan, Pakistan, Hindistan, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Kazakistan, Türkmenistan, Özbekistan
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Hafik, Zara, İmranlı, Koyulhisar, Divriği.
Sinonimler:
= *Bubon persicus* Pall. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 329 (1844)
= *Heracleum absinthifolium* Vent., Choix. Pl. 22, t. (1803)
= *Heracleum tomentosum* Sm., Fl. Graec. Prod. 1: 192 (1806)
= *Laserpitium pubescens* Willd. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 329 (1844)
= *Pastinaca absinthifolia* (Vent.) Calest., Martelli, Webbia 1: 247 (1905)
= *Pastinaca incana* Willd. ex DC., Prod. 4: 196 (1830)
= *Tordylium absinthifolium* (Vent.) Pers., Syn. 1: 314 (1805)
= *Zosima orientalis* Hoffm., Gen. Umbell. ed. I. 148. t. 4 (1814)
76-*Silphiodaucus hispidus* (M.Bieb.) Spalik, Wojew., Banasiak, Piwczyñski & Reduron; Taxon 65(3): 579 (2016)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Almanya, Ukrayna, Rusya, Azerbaycan, Gürcistan.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün.
Sinonimler:
= *Laserpitium hispidum* M.Bieb., Fl. Taur.-Caucasus 1: 221 (1808)
= *Caucalis hispida* (M.Bieb.) Desf., Cat. Hort. Par. ed. III. 205 (1829)
= *Daucus prolifer* J.Presl & C.Presl, Delic. Prag. 130 (1822)
= *Laserpitium archangelica* Hort. ex Link, Enum. Hort. Berol. 1: 273 (1821)
= *Laserpitium pilosum* Willd., Enum. Hort. Berol. 310 (1809)
77-*Torilis africana* Spreng.; Pugill. 2: 55 (1815)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Belarus, Bulgaristan, Korsika, Fransa, İspanya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Yunanistan, Arnavutluk, İtalya, San Marino, Portekiz, Romanya, Malta, Almanya, Gürcistan, Azerbaycan, Ermenistan, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Irak, İran, Afganistan, Suriye, Amerika.
Sinonimler:
= *Caucalis heterophylla* Guss., Fl. Sic. Prod. 1: 326 (1827)
= *Caucalis infesta* ssp. *heterophylla* (Guss.) Ball, J. Linn. Soc., Bot. 16: 475 (1878)
= *Caucalis linearifolia* Req. ex DC., Prod. 4: 219 (1830)
= *Caucalis purpurea* Ten., Fl. Med. Univ. 1: 209 (1822)
= *Caucalis torgesiana* Hausskn., Nyman Consp. Suppl. II. I. (1889) 135, et Mitth. Thür. Bot. Ver. N. Folge, 5: 107 (1893)
= *Torilis africana* var. *heterophylla* (Guss.) Reduron, Bull. Soc. Bot.

Centre-Ouest, num. spec. 28 (Ombellif. Fransa) 30: 2490 (2008)
= *Torilis arvensis* ssp. *heterophylla* (Guss.) Thell., Hegi, Ill. Fl. Mitt.-Eur. 5(2): 1057 (1926)
= *Torilis arvensis* ssp. *purpurea* (Ten.) Hayek, Prodr. Fl. Penins. Balcan. 1: 1057 (1927)
= *Torilis arvensis* var. *heterophylla* (Guss.) Thell., 1057 (1926)
= *Torilis arvensis* var. *homoeomorpha* (Chabert) Maire, Cat. Pl. Maroc. 2: 525 (1932)
= *Torilis arvensis* var. *purpurea* (Ten.) Maire, Cat. Pl. Maroc. 2: 525 (1932)
= *Torilis arvensis* var. *purpurea* (Ten.) Thell., 1057 (1926)
= *Torilis heterophylla* Guss., Fl. Sic. Prod. 1: 326 (1827)
= *Torilis heterophylla* var. *homoeomorpha* Chabert, Bull. Soc. Bot. Fransa 38: 585 (1892)
= *Torilis infesta* f. *purpurea* (Ten.) Batt., Fl. Alger., Dicot. 375 (1889)
= *Torilis purpurea* (Ten.) Guss., Fl. Sic. Prod. 1: 325 (1827)
= *Torilis torgesiana* (Hausskn.) Hayek, Feddes Repert. Beih. 30: 1 1056 (1927)
78-*Torilis leptophylla* (L.) Rchb.fil.; Rchb. & Rchb. fil., Icon. Fl. Germ. 21: sub t. 169 (1866)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk; Belarus, Bulgaristan, Korsika, Yunanistan, Fransa, İspanya, İtalya, Hırvatistan, Makedonya, Sırbistan, Kosova, Portekiz, Avusturya, İsviçre, Hollanda, Almanya Rusya, Ukrayna, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Kırgizistan, Kazakistan, Türkmenistan, Özbekistan, Tacikistan, Tayvan, Japonya, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Mısır, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye, Afganistan, Pakistan, Hindistan, Amerika.
Sivas Dağılımı: Yıldızeli, Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün.
Sinonimler:
= *Anthriscus leptophyllus* (L.) Koso-Pol., Bull. Soc. Nat, Mosc. 1915. n. s. 29: 151 (1916)
= *Caucalis humilis* Jacq., Hort. Vindob. 2: 92. t. 195 (1772)
= *Caucalis leptophylla* L., Sp. Pl. 242 (1753)
= *Caucalis parviflora* Lam., Encyc. 1: 657 (1783)
= *Caucalis pumila* Lam., Fl. Fr. 3: 425 (1779)
= *Caucalis xanthotricha* Steven, Bull. Soc. Nat. Mosc. 29: II. 353 (1856)
= *Daucalis leptophylla* (L.) Pomel, Nouv. Mat. Fl. Atl. 149 (1874)
= *Daucus leptophyllus* (L.) Scop., Fl. Carn. ed. II. 1: 190 (1771)
= *Nigera parviflora* Bubani, Fl. Pyren. 2: 405 (1900)
= *Pullipes leptophylla* (L.) Raf., Good Book Amenit. Nat., Philad. 54 (1840)
= *Torilis leptophylla* f. *peduncularis* (Boiss.) Thell., 1050 (1926)
= *Torilis xanthotricha* (Steven) Schischk., Kom., Fl. URSS, 16: 164

(1950)
79-*Astrodaucus orientalis* (L.) Drude; Engl. & Prantl, Natürl. Pflanzenfam. 3 (8): 157, 271 (1898)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Almanya, Ukrayna, Rusya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, İran, Irak, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Şarkışla, Gemerek, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Caucalis orientalis* L., Sp. Pl. 241 (1753)
= *Caucalis pulcherrima* Willd., Enum. Hort. Berol. 303 (1809)
= *Daucus pulcherrimus* (Willd.) W.D.J.Koch ex DC., Prodr. 4: 210 (1830)
= *Platyspermum orientale* (L.) Eichw., Pl. Casp. Caucasus 5
= *Platyspermum pulcherrimum* W.D.J.Koch, Nov. Act. Nat. Cur. 12: I. 78 (1824)
80-*Orlaya daucoides* (L.) Greuter; Boissiera 13: 92 (1967)
Dünyadaki Dağılımı:**Türkiye,** Arnavutluk, Belarus, Bulgaristan, Korsika, Almanya, Fransa, İspanya, İtalya, Slovenya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Karadağ, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Portekiz, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Fas, Cezayir, Tunus, Yunanistan, İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek, Gürün, Zara ve Divriği.
Sinonimler:
= *Caucalis daucoides* L., Sp. Pl. 241 (1753) (non L. (1767))
= *Caucalis platycarpos* L., Syst. Nat., ed. 12, 2: 205 (1767), et auct., non L.(1753)
= *Orlaya kochii* Heywood, Agron. Lusit. 22: (Fl. Lusit. Comment., Fasc. 13, 13: 1961) 13 (1960)
= *Orlaya platycarpos* f. *argentea* (Bolzon) Thell., 1068 (1926)
= *Orlaya platycarpos* f. *elatior* (Azn.) Thell., 1068 (1926)
= *Orlaya platycarpos* f. *foliosa* (Bolzon) Thell., 1068 (1926)
= *Orlaya platycarpos* f. *microcarpa* (Bolzon) Thell., 1068 (1926)
= *Orlaya platycarpos* f. *unifaria* Thell., 1068 (1926)
= *Orlaya platycarpos* L. ex W.D.J.Koch, 79 (1824)
= *Orlaya topaliana* Beauverd, Candollea 7: 262 (1937)
81-*Turgenia latifolia* (L.) Hoffm.; Gen. Umb. 59 (1814)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, Belarus, Bulgaristan, Korsika, Slovakya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İsviçre, İspanya, Macaristan, İtalya, Bosna-Hersek, Karadağ, Hırvatistan, Makedonya, Slovenya, Sırbistan, Kosova, Portekiz, Romanya, Ukrayna, Estonya, Belarus, Moldovya, Rusya, Azerbaycan, Ermenistan, Gürcistan, Sibirya, Kazakistan, Özbekistan, Kırgizistan, Tacikistan, Türkmenistan, Hindistan, Pakistan, Cezayir, Fas, Tunus, Libya, Çin, İran, Irak, İsrail,

Ürdün, Lübnan, Suriye, Afganistan, Amerika.
Sivas Dağılımı: Suşehri, Koyulhisar.
Sinonimler:
= *Caucalis latifolia* (L.) L., Syst. Nat. 7: 205 (1768)
= *Caucalis latifolia* f. *elatior* (K.Koch) Thell., 1066 (1926)
= *Caucalis latifolia* f. *humilior* (K.Koch) Thell., 1066 (1926)
= *Caucalis latifolia* f. *pallida* (Willk. & Lange) Thell., 1066 (1926)
= *Caucalis latifolia* f. *purpurea* (Willk.) Thell., 1066 (1926)
= *Caucalis latifolia* var. *brachyacantha* (Boiss.) Thell., 1066 (1926)
= *Caucalis latifolia* var. *megalocarpa* Jahand. & Maire, Bull. Soc. Hist. Nat. Afrique N. 19: 84 (1928)
= *Caucalis latifolia* var. *multiflora* (DC.) Thell., Bull. Soc. Hist. Nat. Afrique N. 29: 421 (1938)
= *Caucalis latifolia* var. *tuberculata* Boiss., Bull. Soc. Hist. Nat. Afrique N. 29: 421 (1938)
= *Daucus latifolius* (L.) Baill., Hist. Pl. 7: 193 (1879)
= *Daucus turgenia* E.H.L.Krause, Sturm, Fl. Deutschland, ed. 2, 12: 158 (1904), nom. illeg.
= *Tordylium latifolium* L., Sp. Pl. 1: 240 (1753)
= *Turgenia brachyacantha* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 52 (1844)
= *Turgenia latifolia* var. *brachyacantha* (Boiss.) Boiss., Fl. Orient. 2: 1087 (1872)
= *Turgenia latifolia* var. *multiflora* (DC.) Boiss., Fl. Orient. 2: 1087 (1872)
= *Turgenia latifolia* var. *purpurea* Willk., Prodr. Fl. Hisp. 3: 17 (1874)
= *Turgenia latifolia* var. *tuberculata* (Boiss.) Boiss., Fl. Orient. 2: 1087 (1872)
= *Turgenia latifolia* var. *tuberculata* (Boiss.) Gren. & Godr., 673 (1849)
= *Turgenia multiflora* DC., Prod. 4: 218 (1830)
= *Turgenia tuberculata* Boiss., Ann. Sc. Nat. Ser. III. 2: 52 (1844)
82-*Lisaea papyracea* Boiss.; Ann. Sci. Nat. ser. 3, 2: 55 (1844)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Ermenistan
Sivas Dağılımı: Ulaş.
Sinonimler:
= *Lisaea armena* Schischk., Referat. Nauch.-Issl. Rab. Akad. Nauk SSSR, Biol., 10 (1947) (1945)
83-*Daucus carota* L.; Sp. Pl. 242 (1753)
subsp. ***carota***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** Arnavutluk, Avusturya, Belçika, Lüksemburg, İngiltere, Korsika, Çekya, Slovakya, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Bulgaristan, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İsviçre, Hollanda, İspanya, Andora, Macaristan, İtalya, San Marino, Slovenya, Hırvatistan, Portekiz, Norveç, Polonya, Romanya,

İsveç, Fas, Cezayir, Tunus, Libya, Ukrayna, Belarus, Estonya, Litvanya, Rusya, Azerbaycan, Gürcistan, Sibirya, Türkmenistan, Tacikistan, Özbekistan, Kazakistan, Kırgizistan, Çin, Kosta Rika, Peru, Avusturulya, Tayvan, Nepal, Bangladeş, Hindistan, Jamaika, Yeni Zelanda, Güney Afrika, Kamerun, Sudan, Panama, Meksika, Guatemala, Honduras, El Salvador, Küba, Haiti Dominik Cumhuriyeti, Şili, Bolivya, Arjantin, Uruguay, Ekvator, Fiji, Pakistan, Amerika, Kanada.
Sivas Dağılımı: Ulaş, Şarkışla, Gemerek ve Altınyayla.
Sinonimler:
= *Carota sativa* Rupr., Fl. Ingr. [Ruprecht] 468 (1860)
= *Carota sylvestris* Rupr., Sert. Tiansch. 49 (1869)
= *Caucalis carnosa* Roth, Tent. Fl. Germ. 1: 119 (1788)
= *Caucalis carota* (L.) Crantz, Class. Umbell. Emend. 113 (1767)
= *Caucalis carota* (L.) Huds., Fl. Angl. ed. II. 114 (1778)
= *Caucalis carota* (L.) Roth, 119 (1788)
= *Caucalis daucus* Crantz, Stirp. Austr. ed. I. fasc. 3: 125 (1767), nom. illeg.
= *Daucus abyssinicus* C.A.Mey., Ind. Sem. Hort. Petrop. 9: 68 (1843)
= *Daucus agrestis* Raf., New Fl. Am. 4: 27 (1836)
= *Daucus alatus* Poir., Voy. Barb. 2: 135 (1811)
= *Daucus allionii* Link, Handb. 1: 344 (1829)
= *Daucus australis* Kotov, Journ. Bot. Acad. Sc. Ukrayna, 1: No. 2, 278 (1940)
= *Daucus bactrianus* Bunge, Beitr. Fl. Russl. (Al. Lehm. Reliq. Bot.): 136 (1851)
= *Daucus brevicaulis* Raf., New Fl. Am. 4: 25 (1836)
= *Daucus carota* f. *acaulis* (Wallr.) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* f. *anomalus* (Gaudin) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* f. *comosus* (Grognot) Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *devolucratus* (Kuntze) Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *filifolius* (Kuntze) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* f. *heterocarpus* F.Zimm., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *hispidus* (Lej.) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* f. *normalis* Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* f. *ochroleucus* (Lecoq & Lamotte) Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *phyllophorus* Merino, Anales Soc. Esp. Hist. Nat. 30: 188 (1901)
= *Daucus carota* f. *prolifer* Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *purpureus* (Babey) Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *rosella* Schwer., Harms, 143 (1922)
= *Daucus carota* f. *rubens* (Gaudin) Thell., 1515 (1926)
= *Daucus carota* f. *versicolor* Schwer., Harms, 144 (1922)
= *Daucus carota* f. *viridulus* Posp., 203 (1898)

= *Daucus carota* ssp. *dentatus* (Bertol.) Fiori
= *Daucus carota* ssp. *sylvestris* (Mill.) Hyl., 252 (1945)
= *Daucus carota* subvar. *allionii* (Link) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *glaber* (Lej.) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *glabrescens* (Post) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *nanus* (Gaudin) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *puberulus* (Kuntze) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *scabridus* (Posp.) Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* subvar. *vulgatissimus* Thell., 1514 (1926)
= *Daucus carota* var. *acaulis* Wallr., 119 (1822)
= *Daucus carota* var. *agrestis* (Jord.) Rouy & E.G.Camus, Rouy & Foucaud, Fl. Fransa 7: 236 (1901)
= *Daucus carota* var. *brachycentrus* Maire, Bull. Soc. Hist. Afr. Nord 22: 50 (1931)
= *Daucus carota* var. *carnosa* Kabath, 80 (1846)
= *Daucus carota* var. *excelsus* Maire, Bull. Soc. Hist. Afr. Nord 20: 23 (1931)
= *Daucus carota* var. *exiguus* Sádaba & Angulo, Fitogr. Fl. Farm. Hispan. 2: 446 (1885)
= *Daucus carota* var. *hispidus* Lej., 61 (1825)
= *Daucus carota* var. *silvestris* Alef., 161 (1866), nom. illeg.
= *Daucus carota* var. *sylvestris* (Mill.) Hoffm., 94 (1791)
= *Daucus carota* var. *valentinus* C.Vicioso, Bol. Soc. Esp. Hist. Nat. 15: 92 (1915)
= *Daucus commutatus* Thell., Feddes Repert. 22: 309, 312 (1926)
= *Daucus dentatus* Bertol., Fl. Ital. 3: 168 (1837)
= *Daucus esculentus* Salisb., Prod. 162 (1796)
= *Daucus exarmatus* Korovin, Not. Syst. Herb. Inst. Bot. & Zool. Acad. Sci. Uzbekistan 12: 23 (1948)
= *Daucus exiguus* Steud., Nom. ed. II. 1: 485 (1840)
= *Daucus federicii* Paolucci, Fl. Marchig. 411 (1891)
= *Daucus fernandezii* Sennen, Pl. Espagne 1925 no. 5315 (1925-26), in sched.
= *Daucus gaditanus* Boiss. & Reut., Boiss., Diagn. Pl. Orient. ser. 2 2: 96 (1856)
= *Daucus gingidium* Georgi, Beschr. Russ. Reich. Nachtr. 266 non L.
= *Daucus glaber* Opiz ex Celak., Prod. Fl. Boehm. 3: 582
= *Daucus heterophylus* Raf., New Fl. Am. 4: 26 (1836)
= *Daucus kotovii* Hiroe, Umbellif. of World: 595 (1979), nom. nov.
= *Daucus levis* Raf., New Fl. Am. 4: 25 (1836)
= *Daucus marcidus* Timb.-Lagr., Bull. Soc. Bot. Fr. 13: p. 155 (1866)
= *Daucus montanus* Schmidt ex Nyman, Consp. 279 (1881)
= *Daucus nudicaulis* Raf., New Fl. Am. 4: 25 (1836)

= *Daucus officinalis* Gueldenst. ex Ledeb., Fl. Ross. 2: 339 (1844)
= *Daucus scariosus* Raf., New Fl. Am. 4: 25 (1836)
= *Daucus sciadophylus* Raf., New Fl. Am. 4: 24 (1836)
= *Daucus strigosus* Raf., New Fl. Am. 4: 27 (1836)
= *Daucus sylvestris* Mill., Gard. Dict. ed. VIII. n. 1 (1768)
= *Daucus vulgaris* Garsault, Fig. Pl. Anim. Med. t. 246 (1764), Descr. Pl. Anim. 159 (1767), Thell. in Bull. Herb. Boiss. Ser. II. 8: 789
= *Platyspermum alatum* (Poir.) Schult., Syst. 6: 837 (Index) (1820)
84-*Daucus guttatus* Sm.; Fl. Graec. Prodr. 1: 184 (1806)
subsp. ***guttatus***
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İtalya, Arnavutluk,
Bulgaristan, Yunanistan, Mısır, İran, Irak, İsrail, Lübnan, Suriye, Libya.
Sinonimler:
= *Daucus arenicola* Pancic ex Boiss., Fl. Orient. 2: 1075 (1873)
= *Daucus bicolor* Sm., Fl. Graec. 3: 64. t. 270 (1806)
= *Daucus conchitae* Greuter, Willdenowia, 8(3): 574 (1979)
= *Daucus hirsutus* DC., Prod. 4: 213 (1830)
= *Daucus microsciadius* Boiss., Diagn. Ser. I. 10: 47 (1849)
= *Daucus scabrosus* Bertero ex DC., Prod. 4: 211 (1830)
= *Daucus setulosus* Guss. ex DC., Prod. 4: 211 (1830)
= *Daucus setulosus* var. *brachylaenus* Boiss., Fl. 2: 1075 (1872)
= *Daucus speciosus* Ces., Linnaea, 11: 322 (1837)
85-*Artedia squamata* L.; Sp. Pl. 242 (1753)
Dünyadaki Dağılımı: **Türkiye,** İran, Irak, İsrail, Ürdün, Lübnan, Suriye.
Sivas Dağılımı: Koyulhisar, Suşehri.
Sinonimler:
= *Ammi anethifolium* Ledeb., Fl. Ross. 2: 246 (1844)
= *Daucus artedia* Crantz, Inst. 2: 116 (1766)
= *Tordylium arthedia* (Crantz) Crantz, Cl. Umb. Emend. 56 (1767)

Sivas ilinde yapılan bazı flora çalışmalarında incelenmiştir (Akpulat ve Çelik, 2002,2005; Aydoğdu ve Ketenoğlu, 1993; Bozkurt ve Akkemik, 2018; Civelek ve Çelik, 1998; Civelek, 1992; Çelik ve ark, 2011; Çelik ve Akpulat, 2009; Çelik ve Bayram, 1989; Çelik ve Bağçı, 2019; Dönmez ve Çelik, 2002; Dönmez, 1999; Davis, 1972; Gürdal ve ark, 2021; Göktaş ve Akpulat, 2021; Hamzaoğlu ve Aydoğdu, 1993; Karaer ve Kılınç, 2001; Özüdoğru ve ark, 2010; Yarım Gökçe, 2015).

Sonuç olarak, Sivas ilinde Apiaceae familyasına ait 15'i endemik olmak üzere 85 takson bulunmaktadır. 4 türün endemik kategorisi kalmıştır.

KAYNAKLAR

Akpulat, H.A., Çelik, N. (2002). Sivas-Sıcak Çermik Arası Florası, *C. Ü. Fen Bilimleri Dergisi,* Sayı 1, sayfa 1-15.

Akpulat, H.A., Çelik, N. (2005). Flora of Gypsum Areas in Sivas in the Eastern Part of Cappadocia in Central Anatolia, Turkey, *Journal of Arid Environments*, 61, 27-46.

Aydoğdu, M., Ketenoğlu, O., (1993). Şarkışla-Kangal-Gürün (Sivas) arasında kalan jipsli topraklarda yayılış gösteren bitki toplulukları üzerine gözlemler. G. Ü. G. Eğ. Fak. Der. Yeni Dönem 1: 309-311.

Bozkurt, S.G., Akkemik, Ü. (2018). Flora of Gürün district (Sivas) and its immediate surroundings. *Eurasian Journal of Forest Science,* 6(3), 35-68.

Civelek, Ş., Çelik, N. (1988). Taşlıdere (Sivas) Florası, IX. Ulusal Biy. Kong. Bild. Kitapçığı, Genel ve Sist. Bot. Sek. Cilt: 3, sayfa: 571-578, Sivas.

Civelek, Ş. (1992). Çamlıbel-Yıldız Dağları (Sivas-Tokat) Florası, *Turkish Journal of Botany*, 16: (1), 21-53.

Çelik, N., Yıldız, B., Akpulat, H.A., Dönmez, E., Tekin, M. (2011). Sivas ili resimli florası, Cübap F-202 proje, Sivas.

Çelik, N., Akpulat, H.A. (2009). Tödürge Gölü (Sivas) ve Çevresi Florası, *C.Ü. Fen Bilimleri Dergisi* 30: 38-63.

Çelik, N., Yıldız, B. (1989). Tecer Dağları (Sivas) Florası, *C.Ü Fen Bilimleri Dergisi*, sayı 14, 3-16, Sivas.

Çelik, M., Bağcı, E. (2019). A new species of Bunium (Apiaceae: Apioideae) from Central Anatolia in Turkey: Bunium sivasicum. Phytotaxa, 416(49:263-277.

Dönmez, E., Çelik, N. (2002). Sivas-Hafik Arası Florası, *C.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 1, 16-33.

Dönmez, E. (1999). Gövdeli Dağı (Kayseri-Sivas) Florası, Doktora Tezi, C.Ü. Fen Bilimleri Enst., Sivas.

Davis, P.H. (1972). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 4, Edinburgh: Edinburgh University Press.

Gürdal, B., Olcay, B., Tuncay, H.O., Akalın, U.E. (2021). Ferulago akpulatii (Apiaceae): A new species from Central Anatolia, Turkey, Phytotaxa, 518(2), 100-108.

Göktaş, O., Akpulat, H.A. (2021). Ulaş-Kangal (Sivas) arası Florası, *Turkish Journal of Biodiversity,* sa.1, ss.7-21.

Hamzaoğlu, E., Aydoğdu, M. (1993). Hafik (Sivas) ve Çevresindeki Jipsli Toprakların Florası. *Turkish Journal of Botany* 19: 373-388.

IUCN, (2022). The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2022-1. http://

www.iucnredlist.org. Erişim tarihi, 19.11.2022.

Karaer, F., Kılınç, M. (2001). The Flora of Kelkit Valley. *Turk J. of Botany,* 25, (2) 195-238.

Özüdoğru, B., Erik, S., Akaydın, G. (2010). The Flora of the Karababa Mountain (Sivas-Şarkışla / Turkey), *Biological Diversity and Conservation* 3(3) 176-192.

Yarım Gökçe, N. (2015). Düynükkaya Tepesi ve Çevresinin (Ulaş-Sivas) Florası, *Cumhuriyet Ün., Fen Bil. Ens.,* Yüksek Lisans tezi, Sivas.

BÖLÜM 17

DİSKRİMİNANT ANALİZİ: POWER LİNDLEY DAĞILIMI

Hayrinisa DEMİRCİ BİÇER[1]

Cenker BİÇER[2]

İrem KAYTEZ[3]

1 Doç. Dr., Hayrinisa DEMİRCİ BİÇER, Kırıkkale Univ., İstatistik Bölümü. ORCID:0000-0002-1520-5004, hdbicer@kku.edu.tr.

2 Doç. Dr., Cenker BİÇER, Kırıkkale Univ., İstatistik Bölümü. ORCID: 0000-0003-2222-3208, cbicer@kku.edu.tr.

3 Yüksek Lisans Öğrencisi İrem Kaytez. Kırıkkale Univ., Fen Bil. Enstitüsü, ORCID: 0000-0003-4859-3020, i.kaytez@gmail.com.

GİRİŞ

Diskriminant analizi ile yeni gözlenen bir birimi, birbirinden farklı ve mevcut olduğu bilinen kitlelerden birine atanmasına karar veririz. Bu atamayı yaparken de birim ait olduğu kitleden farklı bir kitleye atanabilir. Bu durumda hata yapılmış olur ve Diskriminat analizinde bu hata oranı hesaplanabilmektedir.

Lachenburch ve Mickey (1968) diskriminant analizinde hata oranlarının tahmini ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Kitlelerin üstel dağılıma sahip olması durumunda diskriminat analizini Adegboye (1993) ayrıntılı olarak ele almıştır. Atakan ve Öztürk (1997) ise, değişken sayısının tek olduğu ve kitlelerin dağılımı gamma olduğunda optimal sınıflandırma kuralını ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Demirci Biçer ve arkadaşları (2011) tek değişkenli weibull dağılımına sahip kitlelerde diskriminant analizi problemini irdelemişlerdir. Demirci Biçer ve Biçer (2018) de Weibull dağılımına sahip kitlelerde parametrelerin farklı tahmin edicilerinin hata oranı üzerine etkisini araştırmışlardır.

Bu çalışmada, Power Lindley dağılımına sahip iki kitle olduğunda, yeni gözlenen bir birimin bu kitlelerden hangisine atanacağı problemi ele alınacaktır. Ayrıca dağılımların bilnmeyen parametrelerinin en çok olabilirlik tahminleri kullanılarak hata oranının tahmin değerleri farklı parametre değerleri ve farklı örneklem büyüklükleri için bir simülasyon çalışması ile elde edilecektir.

POWER LİNDLEY DAĞILIMI

Lindley dağılımı, Ghitany ve arkadaşları(2008) tarafından kapsamlı bir biçimde ele alınmış ve Lindley dağılımının gerçek verilerin modellenmesinde üstel dağılımdan daha iyi bir model olduğunu göstermişlerdir.

Lindley dağılımına sahip Y rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu(oyf)

$$f(y) = \frac{b^2}{b+1}(1+y)e^{-by} \quad ,y > 0 \, , b > 0 \tag{1}$$

dir.

Ghitany ve arkadaşları (2013) daha esnek bir dağılım elde etmek için Lindley dağılımına sahip Y rasgele değişkenine güç dönüşümü uygulayarak Power Lindley dağılımını literatüre kazandırmışlardır.

Biçer (2018), ilk oluşum zamanının dağılımının Power Lindley dağılımı olduğunda Geometrik süreçlerde parametre tahmin problemini ele almıştır. Hassan ve arkadaşları (2019) Power Lindley dağılımının yeni bir genelleştirilmesi olarak alfa güç dönüşümü ile Alfa Power Dönüştürülmüş Power Lindley Dağılımını elde etmişlerdir.

$X = Y^{1/a}$ güç dönüşümü ile Power Lindley dağılımının oyf'nu

$$f(x) = \frac{ab^2}{b+1}(1 + x^a)x^{a-1}e^{-bx^a} \quad ,x > 0 \text{ , } a, b > 0 \tag{2}$$

olarak elde edilir ve $X \sim PL(a, b)$ ile gösterilir. Dağılım fonksiyonu ve yaşam fonksiyonu sırasıyla,

$$F(x) = 1 - \left(1 + \frac{b}{b+1}x^a\right)e^{-bx^a} \quad ,x > 0 \text{ , } a, b > 0 \tag{3}$$

ve

$$S(x) = \left(1 + \frac{b}{b+1}x^a\right)e^{-bx^a} \quad ,x > 0 \text{ , } a, b > 0 \tag{4}$$

dır.

Power Lindley dağılımına sahip bir rasgele değişkenin r. merkezi momenti

$$E(X^r) = \frac{r\,\Gamma\left(\frac{r}{a}\right)[a(b+1) + r]}{a^2 b^{r/a}(b+1)} \tag{5}$$

beklenen değeri

$$E(X) = \frac{\Gamma\left(\frac{1}{a}\right)[a(b+1) + 1]}{a^2 b^{1/a}(b+1)} \tag{6}$$

ve varyansı

$$Var(X) = \frac{2\,\Gamma\left(\frac{2}{a}\right)[a(b+1) + 2]a^2(b+1) - \Gamma^2\left(\frac{1}{a}\right)[a(b+1) + 1]}{a^4 b^{2/a}(b+1)^2} \tag{7}$$

dir.

En Çok Olabilirlik Tahmini

$X_1, X_2, \dots, X_n$, $PL(a,b)$ dağılımından alınan rasgele bir örneklem olsun. Olabilirlik fonksiyonu,

$$L(a,b;x) = \prod_{i=1}^{n} f(x_i) = \prod_{i=1}^{n} \frac{ab^2}{b+1}(1+x_i^a)x_i^{a-1}e^{-bx_i^a} \tag{8}$$

olarak elde edilir. (8) eşitliğinin logaritmasının a ve b parametrelerine göre birinci türevinden a parametresinin en çok olabilirlik tahmin edicisi $\hat{a}$,

$$\hat{a} = \left[\frac{b\sum_{i=1}^{n} x_i^a ln(x_i) - \sum_{i=1}^{n} ln(x_i) - \sum_{i=1}^{n} \frac{x_i^a ln(x_i)}{1+x_i^a}}{n}\right]^{-1} \tag{9}$$

ve b parametresinin en çok olabilirlik tahmin edicisi $\hat{b}$,

$$\hat{b} = \left[\frac{2n}{\frac{n}{b+1} + \sum_{i=1}^{n} x_i^a}\right] \tag{10}$$

olarak elde edilir.

DİSKRİMİNANT ANALİZİ

K_1 ve K_2 iki farklı kitle ve X bireyler üzerinde ölçüme karşılık gelen rasgele değişken olsun. X, K_1 kitlesinden ise X rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu $f_1(x,\alpha_1)$. Eğer X, K_2 kitlesinden ise X rasgele değişkeninin olasılık yoğunluk fonksiyonu $f_2(x,\alpha_2)$ dir. Burada α_1, α_2 dağılımın parametre ya da parametreleridir.

X rasgele değişkeninin aldığı değerler, R da bir örneklem olmak üzere, yeni gözlem X_0 'ın aldığı değer eğer A_1 bölgesinde ise x_0 birimi K_1'e, eğer X_0 'ın aldığı değer A_2 bölgesinde ise x_0 birimi K_2'ye atanır. $A_1 \cap A_2 = \emptyset$ ve $A_1 \cup A_2 = R$ dır.

Bir birimin K_1 kitlesine ait olma olasılığı p_1, K_2 kitlesine ait olma olasılığı da p_2 (önsel olasılıkları) ve $C_{2|1}$ ile K_1 kitlesine ait bir birimin K_2 kitlesine hatalı atanmasının maliyeti, $C_{1|2}$ ile de K_2 kitlesine ait bir birimin K_1 kitlesine hatalı atanmasının maliyeti olsun.

α_1 ve α_2 parametreleri bilindiği durumda optimal sınıflandırma kuralı

$$S_1 = \begin{cases} \dfrac{f_1(x_0,\alpha_1)}{f_2(x_0,\alpha_2)} > \dfrac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_1\ kitlesine\ atanır \\ diğer\ durumda & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_2\ kitlesine\ atanır \end{cases} \tag{11}$$

ya da

$$S_1 = \begin{cases} ln\left(\dfrac{f_1(x_0,\alpha_1)}{f_2(x_0,\alpha_2)}\right) > ln\left(\dfrac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}}\right) & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_1\ kitlesine \\ diğer\ durumda & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_2\ kitlesine \end{cases}$$

dır (Welch, 1939). Bu durumda, K_1 kitlesinden bir birimin hatalı atanması olasılığı

$$H_1(S_1) = P\left(\frac{f_1(x_0,\alpha_1)}{f_2(x_0,\alpha_2)} \leq \frac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} |X \in K_1\right) \tag{12}$$

ve K_2 kitlesinden bir birimin hatalı atanması olasılığı

$$H_2(S_1) = P\left(\frac{f_1(x_0,\alpha_1)}{f_2(x_0,\alpha_2)} > \frac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} |X \in K_2\right) \tag{13}$$

dir. Bu iki hata oranına optimal hata oranı denir.

α_1 ve α_2 parametreleri bilinmediği durumda ise kitlelerden alınan örneklemler ile parametrelerin tahmin değerleri elde edilir. (11) ile ifade edilen sınıflandırma kuralında parametrelerin yerine tahminleri yazılarak elde edilen optimal sınıflandırma kuralı ise

$$S_2 = \begin{cases} \dfrac{f_1(x_0,\hat{\alpha}_1)}{f_2(x_0,\hat{\alpha}_2)} > \dfrac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_1\ kitlesine\ atanır \\ diğer\ durumda & ise \quad x_0\ gözlemi\ \ K_2\ kitlesine\ atanır \end{cases} \tag{14}$$

olarak elde edilir. Parametrelerin tahmin değerleri ile K_1 kitlesinden bir birimin hatalı atanması olasılığı

$$H_1(S_2) = P\left(\frac{f_1(x_0,\hat{\alpha}_1)}{f_2(x_0,\hat{\alpha}_2)} \leq \frac{p_2\ C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} |X \in K_1\right) \tag{15}$$

ve K_2 kitlesinden bir birimin hatalı atanması olasılığı

$$H_2(S_1) = P\left(\frac{f_1(x_0,\hat{\alpha}_1)}{f_2(x_0,\hat{\alpha}_2)} > \frac{p_2\ C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}} |X \in K_2\right) \tag{16}$$

dir. Bu iki hata oranı da koşullu gerçek hata oranı denmektedir.

Görünüşteki hata oranı ise Smith(1947) tarafından önerilmiştir. Her iki kitleden alınan örneklem değerleri sırayla sanki yeni gözlemmiş gibi elde edilen sınıflandırma kuralında yerine yazılarak atama yapılır ve hatalı atanan gözlemlerin sayısı elde edilir. hatalı atanan gözlem sayısını toplam gözlem sayısına oranlanması ile görünüşte hata oranının tahmini bulunur.

POWER LINDLEY DAĞILIMLI AİLELERDE DİSKRİMİNANT ANALİZİ

K_1 kitlesinin dağılımı $PL(a_1,b_1)$ ve K_2 kitlesinin dağılımı $PL(a_2,b_2)$ olmak üzere, bu iki olasılık yoğunluk fonksiyonunun oranının logaritmasından, parametrelerin bilindiği durum için diskriminant fonksiyonu elde edilir. Böylece bir sınıflandırma kuralı olarak

$$S_{PL} = \begin{cases} ln(1+x_0^{a_1}) - ln(1+x_0^{a_2}) + (a_1-a_2)ln(x_0) - b_1 ln(x_0^{a_1}) + b_2 ln(x_0^{a_2}) > k + ln\left(\frac{p_2\ C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}}\right) & ise\ x_0\ \ K_1' e\ atanır \\ diğer\ durumda & ise\ \ x_0\ \ K_2' ye\ atanır \end{cases} \tag{17}$$

elde edilir. Burada $k = ln(b_1+1) - ln(b_2+1) - ln(a_1) + ln(a_2) - 2ln(b_1) + 2ln(b_2)$ dir. S_{PL} ile Power Lindley dağılımı için sınıflandırma kural ifade edilmektedir. İki kitle için önsel olasılıkların ve hatalı sınıflandırma maliyetlerinin eşit olduğu varsayıldığında ise S_{PL} optimal sınıflandırma kuralı,

$$S_{PL} = \begin{cases} ln(1+x_0^{a_1}) - ln(1+x_0^{a_2}) + (a_1-a_2)ln(x_0) - b_1 ln(x_0^{a_1}) + b_2 ln(x_0^{a_2}) > k\ ise\ x_0\ \ K_1' e\ atanır \\ diğer\ durumda \qquad ise\ x_0\ \ K_2' ye\ atanır \end{cases} \tag{18}$$

ile verilir.

Bu çalışmada önsel olasılıkların ve hatalı sınıflandırma maliyetlerinin eşit olduğu varsayılacaktır. Parametrelerin farklı durumlarına göre sınıflandırma kuralı aşağıdaki biçimlerdeki gibi elde edilir.

Durum 1 : $a_1 = a_2 = a$ olduğunda sınıflandırma kuralı,

$$S_{PL} = \begin{cases} ln(x_0^a)(b_2 - b_1) > k_1 & ise\ \ x_0\ \ K_1' e\ atanır \\ diğer\ durumda & ise\ \ x_0\ \ K_2'\ ye\ atanır \end{cases} \tag{19}$$

olarak elde edilir. Burada $k_1 = ln(b_1 + 1) - ln(b_2 + 1) - 2ln(b_1) + 2ln(b_2)$ dir.

Durum 2: $b_1 = b_2 = b$ olduğunda sınıflandırma kuralı,

$$S_{PL} = \begin{cases} ln\left(1 + x_0^{a_1}\right) - ln\left(1 + x_0^{a_2}\right) + (a_1 - a_2)ln(x_0) > k_2 & ise\ x_0\ \ K_1' e\ atanır \\ diğer\ durumda & ise\ x_0\ \ K_2'\ ye\ atanır \end{cases}$$

olarak elde edilir ve burada $k = ln(a_2) - ln(a_1)$ dir.

Parametreler bilinmediğinde K_1 kitlesinden n_1 büyüklüğünde ve K_2 kitlesinden n_2 büyüklüğünde alınan rasgele örneklemeler yardımıyla bilinmeyen parametreler tahmin edilebilir. Parametrelerin bilindiği durumda elde edilen diskriminant kuralında, bilinmeyen parametreler yerine, örneklemlerden elde edilen tahminlerinin direkt olarak kullanılmasıyla (plug-in), örneklemlere bağlı diskriminant kuralları elde edilmiş olur. Buradan da örneklemlere bağlı sınıflandırma kuralı

$$S_{PL-S} = \begin{cases} ln\left(1 + x_0^{\hat{a}_1}\right) - ln\left(1 + x_0^{\hat{a}_2}\right) + (\hat{a}_1 - \hat{a}_2)ln(x_0) - \hat{b}_1 ln\left(x_0^{\hat{a}_1}\right) + \hat{b}_2 ln\left(x_0^{\hat{a}_2}\right) > \hat{k} ln\left(\frac{p_2\, C_{1|2}}{p_1 C_{2|1}}\right) & ise\ x_0\ \ K_1' e\ atanır \\ diğer\ durumda & ise\ \ x_0\ \ K_2'\ ye\ atanır \end{cases} \tag{21}$$

ile verilir. Burada $\hat{a}_1$, $\hat{a}_2$, $\hat{b}_1$ ve $\hat{b}_2$ parametrelerin örneklemlerden elde edilen en çok olabilirlik tahminleridir. Ayrıca $\hat{k} = ln\left(\hat{b}_1 + 1\right) - ln\left(\hat{b}_2 + 1\right) - ln(\hat{a}_1) + ln(\hat{a}_2) - 2ln\left(\hat{b}_1\right) + 2ln\left(\hat{b}_2\right)$ dir.

SİMÜLASYON ÇALIŞMASI

Tek değişkenli Power Lindley dağılımına sahip kitlelerde, farklı örneklem büyüklükleri $n_1 = n_2 = n$ için a_1, a_2, b_1 ve b_2 parametrelerinin farklı değerleri ve sınıflandırma kurallarına göre hata oranları 1000 tekrar ile elde edilmiştir ve sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 1. $b_1 = b_2 = 0.6$ olduğu durum(S_{PL-S})

Parametreler			n			
a_1	a_2	$b_1 = b_2$	30	50	80	200
.5	0.25	0.6	0.28450	0.29070	0.29181	0.28956
	0.75	0.6	0.35800	0.36450	0.36572	0.37043
	1	0.6	0.28250	0.29060	0.28788	0.29189
	3	0.6	0.10875	0.10830	0.11109	0.11235
	5	0.6	0.07108	0.07450	0.07084	0.07458
	10	0.6	0.03800	0.03845	0.03959	0.04106
	20	0.6	0.02308	0.02105	0.02172	0.02205
.5	0.25	0.6	0.10883	0.10670	0.11147	0.11118
	0.75	0.6	0.28083	0.28465	0.29319	0.29144
	1	0.6	0.35925	0.36160	0.36706	0.36994
	3	0.6	0.28183	0.28855	0.28534	0.29099
	5	0.6	0.18492	0.18560	0.18703	0.18686
	10	0.6	0.09958	0.10065	0.10088	0.10244
	20	0.6	0.05508	0.05560	0.05700	0.05825
	0.25	0.6	0.08658	0.08655	0.08728	0.08763
	0.75	0.6	0.21950	0.22255	0.22769	0.22555
	1	0.6	0.28150	0.28885	0.28234	0.29153
	3	0.6	0.35492	0.36335	0.36419	0.36649
	5	0.6	0.23550	0.23935	0.24100	0.23760
	10	0.6	0.13050	0.13065	0.13213	0.12995
	20	0.6	0.07133	0.07120	0.07116	0.07295

Tablo 1.'de örneklem büyüklükleri 30, 50, 80, 200 için, $b_1 = b_2 = b$ =0.6 değerini, a_1 0.5, 1.5, 2 değerlerini ve a_2 0.25,0.75, 1, 3,5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (20) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralında parametrelerin yerine en çok olabilirlik tahmin değerleri kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır. Tablo 1. den a_1 ve a_2 değerlerinin birbirine yakın olduğu değerlerde elde edilen hata oranlarının a_1 ve a_2 değerlerinin birbirinden daha uzak olduğu değerlerde elde edilen hata oranlarından daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 2. $b_1 = b_2 = 0.6$ olduğu durum(S_{PL})

Parametreler			n			
a_1	a_2	$b_1 = b_2$	30	50	80	200

0.5	0.25	0.6	0.29633	0.29690	0.29706	0.29114
	0.75	0.6	0.36792	0.37165	0.37153	0.37256
	1	0.6	0.28958	0.29415	0.29116	0.29411
	3	0.6	0.11283	0.11175	0.11234	0.11304
	5	0.6	0.07317	0.07440	0.07272	0.07524
	10	0.6	0.04100	0.03920	0.04013	0.04104
	20	0.6	0.02425	0.02230	0.02197	0.02215
1.5	0.25	0.6	0.11392	0.10990	0.11316	0.11240
	0.75	0.6	0.28758	0.29020	0.29544	0.29249
	1	0.6	0.37167	0.36920	0.37219	0.37185
	3	0.6	0.28958	0.29185	0.28809	0.29224
	5	0.6	0.18892	0.18905	0.18813	0.18786
	10	0.6	0.10450	0.10150	0.10128	0.10264
	20	0.6	0.05950	0.05660	0.05850	0.05855
2	0.25	0.6	0.08900	0.08850	0.08856	0.08810
	0.75	0.6	0.22450	0.22755	0.23191	0.22589
	1	0.6	0.28692	0.29315	0.28659	0.29218
	3	0.6	0.36558	0.37275	0.36931	0.36788
	5	0.6	0.23975	0.24300	0.24281	0.23834
	10	0.6	0.13600	0.13395	0.13297	0.13063
	20	0.6	0.07675	0.07260	0.07272	0.07286

Tablo 2. de çeşitli örneklem büyüklükleri için $b_1 = b_2 = b$ =0.6 değerini, a_1 0.5, 1.5, 2 değerlerini ve a_2 0.25,0.75, 1, 3,5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (20) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralı kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır. Tablo 2. den de a_1 ve a_2 değerlerinin birbirine yakın olduğu değerlerde elde edilen hata oranlarının a_1 ve a_2 değerlerinin birbirinden daha uzak olduğu değerlerde elde edilen hata oranların daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca Tablo 1 de elde edilen hata oranları ile Tablo 2 de elde edilen hata oranları kıyaslandığında, hata oranlarının birbirine yakın olduğugörülmektedir. Örneklem büyüklükleri arttıkça Tablo1 ve Tablo 2 deki hata oranlarının birbirine daha yakın olduğu söylenebilir.

Tablo 3. $b_1 = b_2 = 2.6$ olduğu durum(S_{PL-S})

Parametreler			n			
a_1	a_2	$b_1 = b_2$	30	50	80	200
0.5	0.25	2.6	0.33042	0.33145	0.33741	0.33724

	0.75	2.6	0.39117	0.39185	0.39691	0.40140
	1	2.6	0.33167	0.32860	0.33622	0.33780
	3	2.6	0.14542	0.14425	0.14609	0.14744
	5	2.6	0.08850	0.09460	0.09494	0.09480
	10	2.6	0.04842	0.05305	0.05219	0.05311
	20	2.6	0.02908	0.02630	0.02872	0.02753
1.5	0.25	2.6	0.14450	0.14480	0.14747	0.14840
	0.75	2.6	0.32733	0.33465	0.33506	0.33726
	1	2.6	0.38842	0.39055	0.39622	0.40156
	3	2.6	0.32875	0.33180	0.33391	0.33619
	5	2.6	0.22800	0.23730	0.23244	0.23550
	10	2.6	0.13242	0.13585	0.13503	0.13539
	20	2.6	0.07392	0.07525	0.07291	0.07541
2	0.25	2.6	0.11500	0.11575	0.11675	0.11636
	0.75	2.6	0.26192	0.27835	0.27247	0.27621
	1	2.6	0.32633	0.33100	0.33350	0.33673
	3	2.6	0.39500	0.39450	0.39931	0.40316
	5	2.6	0.29175	0.28245	0.28956	0.28964
	10	2.6	0.16783	0.17170	0.17156	0.17150
	20	2.6	0.09233	0.09815	0.09553	0.09658

Tablo 3. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $b_1 = b_2 = b$ =2.6 değerini, a_1 0.5, 1.5, 2 değerlerini ve a_2 0.25,0.75, 1, 3,5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (20) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralında parametrelerin yerine en çok olabilirlik tahmin değerleri kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır. Küçük hacimli örneklemler için de hata oranı tahminlerinin iyi olduğu söylenebilir.

Tablo 4. $b_1 = b_2 = 2.6$ olduğu durum(S_{PL})

Parametreler			n			
a_1	a_2	$b_1 = b_2$	30	50	80	200
0.5	0.25	2.6	0.33783	0.33725	0.34013	0.33820
	0.75	2.6	0.40500	0.40250	0.40294	0.40176
	1	2.6	0.34208	0.33290	0.33700	0.33814
	3	2.6	0.14983	0.14795	0.14803	0.14780
	5	2.6	0.09100	0.09630	0.09594	0.09470

	10	2.6	0.04983	0.05405	0.05288	0.05356
	20	2.6	0.03083	0.02635	0.02922	0.02791
1.5	0.25	2.6	0.14833	0.14800	0.14975	0.14955
	0.75	2.6	0.33567	0.33960	0.33688	0.33813
	1	2.6	0.40558	0.39770	0.39916	0.40263
	3	2.6	0.33833	0.33460	0.33734	0.33751
	5	2.6	0.23592	0.23890	0.23359	0.23573
	10	2.6	0.13767	0.13780	0.13603	0.13591
	20	2.6	0.07767	0.07620	0.07409	0.07596
2	0.25	2.6	0.11833	0.11835	0.11775	0.11701
	0.75	2.6	0.26625	0.28280	0.27447	0.27706
	1	2.6	0.33383	0.33700	0.33666	0.33743
	3	2.6	0.40942	0.40435	0.40203	0.40446
	5	2.6	0.29842	0.28760	0.29356	0.29028
	10	2.6	0.17308	0.17390	0.17213	0.17213
	20	2.6	0.09833	0.10000	0.09609	0.09714

Tablo 4. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $b_1 = b_2 = b$ =2.6 değerini, a_1 0.5, 1.5, 2 değerlerini ve a_2 0.25,0.75, 1, 3,5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (20) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralı kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır. Birbirine uzak olan kitlelerde elde edilen hata oranlarının daha küçük değerler olduğu görülmektedir.

Tablo 5. $a_1 = a_2 = 0.8$ olduğu durum(S_{PL-S})

Parametreler			n			
$a_1 = a_2$	b_1	b_2	30	50	80	200
0.8	0.75	0.25	0.23742	0.23610	0.23200	0.23433
0.8		0.5	0.38225	0.39445	0.39197	0.39481
0.8		1.5	0.31942	0.33200	0.33122	0.32850
0.8		2	0.27625	0.26880	0.27288	0.27450
0.8		5	0.13542	0.13650	0.13178	0.13785
0.8		10	0.07175	0.07320	0.07791	0.07830
0.8		20	0.04083	0.04290	0.04409	0.04461
0.8	1	0.25	0.18633	0.18620	0.18203	0.18430
0.8		0.5	0.32108	0.32850	0.33138	0.32655

0.8		1.5	0.39783	0.39580	0.39894	0.39955
0.8		2	0.33658	0.33365	0.34216	0.33474
0.8		5	0.17958	0.18000	0.17784	0.17780
0.8		10	0.10200	0.10340	0.10356	0.10466
0.8		20	0.05933	0.05700	0.05872	0.06065
0.8	3	0.25	0.06367	0.06045	0.06309	0.06393
0.8		0.5	0.14017	0.13750	0.13972	0.13929
0.8		1.5	0.33542	0.34205	0.34159	0.34386
0.8		2	0.40183	0.40535	0.40119	0.40675
0.8		5	0.37975	0.38875	0.38666	0.38641
0.8		10	0.25642	0.25800	0.26459	0.26478
0.8		20	0.16825	0.17040	0.17144	0.16955

Tablo 5. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $a_1 = a_2 = a$ =0.8 değerini, b_1 0.75, 1, 3 değerlerini ve b_2 0.25,0.5, 1.5, 2, 5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (19) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralında parametrelerin yerine en çok olabilirlik tahmin değerleri kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır.

Tablo 6. $a_1 = a_2 = 0.8$ olduğu durum(S_{PL})

Parametreler			n			
$a_1 = a_2$	b_1	b_2	30	50	80	200
0.8	0.75	0.25	0.24217	0.23900	0.23316	0.23504
0.8		0.5	0.39208	0.39795	0.39563	0.39649
0.8		1.5	0.32350	0.33280	0.33266	0.32973
0.8		2	0.28067	0.27225	0.27434	0.27503
0.8		5	0.13733	0.13960	0.13328	0.13878
0.8		10	0.07392	0.07445	0.07916	0.07849
0.8		20	0.04350	0.04425	0.04472	0.04509
0.8	1	0.25	0.18742	0.18725	0.18397	0.18513
0.8		0.5	0.32733	0.32830	0.33253	0.32694
0.8		1.5	0.40717	0.40300	0.40206	0.39973
0.8		2	0.34517	0.33590	0.34491	0.33554
0.8		5	0.18158	0.18160	0.17759	0.17825
0.8		10	0.10442	0.10565	0.10316	0.10564
0.8		20	0.06100	0.05750	0.05978	0.06075

0.8	3	0.25	0.06700	0.06170	0.06416	0.06436
0.8		0.5	0.14350	0.13925	0.13953	0.13958
0.8		1.5	0.34075	0.34510	0.34250	0.34438
0.8		2	0.41167	0.41045	0.40378	0.40785
0.8		5	0.39125	0.39110	0.38956	0.38755
0.8		10	0.26092	0.25850	0.26506	0.26516
0.8		20	0.17150	0.17085	0.17194	0.16968

Tablo 6. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $a_1 = a_2 = a$ =0.8 değerini, b_1 0.75, 1, 3 değerlerini ve b_2 0.25,0.5, 1.5, 2, 5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (19) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralı kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır.

Tablo 7. $a_1 = a_2 = 1.8$ olduğu durum(S_{PL-S})

Parametreler			n			
$a_1 = a_2$	b_1	b_2	30	50	80	200
1.8	0.75	0.25	0.23067	0.23500	0.23478	0.23688
1.8		0.5	0.37817	0.39265	0.39531	0.39239
1.8		1.5	0.31567	0.33185	0.33634	0.33193
1.8		2	0.27467	0.27410	0.27741	0.27173
1.8		5	0.13492	0.13060	0.13691	0.13778
1.8		10	0.07392	0.07830	0.07575	0.07721
1.8		20	0.04167	0.03835	0.04116	0.04146
1.8	1	0.25	0.17967	0.18250	0.18300	0.18185
1.8		0.5	0.33092	0.32615	0.32616	0.32826
1.8		1.5	0.39433	0.39790	0.39697	0.40330
1.8		2	0.33425	0.33540	0.33516	0.33219
1.8		5	0.17733	0.17905	0.17956	0.17768
1.8		10	0.10458	0.10360	0.10734	0.10415
1.8		20	0.05725	0.05975	0.06069	0.06020
1.8	3	0.25	0.06458	0.06370	0.06425	0.06483
1.8		0.5	0.13508	0.13635	0.13831	0.13750
1.8		1.5	0.33917	0.34250	0.33756	0.34096
1.8		2	0.39175	0.40020	0.39863	0.40688
1.8		5	0.37925	0.38760	0.38559	0.39025
1.8		10	0.25442	0.26170	0.26384	0.26295

1.8	20	0.17308	0.16385	0.17206	0.16934

Tablo 7. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $a_1 = a_2 = a$ =1.8 değerini, b_1 0.75, 1, 3 değerlerini ve b_2 0.25,0.5, 1.5, 2, 5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (19) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralında parametrelerin yerine en çok olabilirlik tahmin değerleri kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır.

Tablo 8. $a_1 = a_2 = 1.8$ olduğu durum(S_{PL})

Parametreler			n			
$a_1 = a_2$	b_1	b_2	30	50	80	200
1.8	0.75	0.25	0.23725	0.23555	0.23497	0.23760
1.8		0.5	0.38742	0.39675	0.39744	0.39503
1.8		1.5	0.32533	0.33580	0.33572	0.33231
1.8		2	0.27725	0.27550	0.27753	0.27214
1.8		5	0.13567	0.13230	0.13803	0.13716
1.8		10	0.07642	0.07980	0.07697	0.07740
1.8		20	0.04308	0.04000	0.04219	0.04169
1.8	1	0.25	0.18250	0.18600	0.18238	0.18279
1.8		0.5	0.33400	0.32995	0.32744	0.32903
1.8		1.5	0.40700	0.40160	0.40175	0.40456
1.8		2	0.34442	0.33545	0.33581	0.33268
1.8		5	0.17958	0.18155	0.18003	0.17804
1.8		10	0.10867	0.10530	0.10891	0.10410
1.8		20	0.06000	0.06220	0.06163	0.06064
1.8	3	0.25	0.06533	0.06460	0.06469	0.06473
1.8		0.5	0.13617	0.13735	0.13822	0.13831
1.8		1.5	0.34450	0.34320	0.33900	0.34090
1.8		2	0.40142	0.40580	0.40291	0.40834
1.8		5	0.38850	0.39520	0.38909	0.39159
1.8		10	0.25858	0.26630	0.26497	0.26361
1.8		20	0.17558	0.16505	0.17191	0.17013

Tablo 8. de örneklem büyüklüklerinin 30, 50, 80, 200 olduğunda, $a_1 = a_2 = a$ =1.8 değerini, b_1 0.75, 1, 3 değerlerini ve b_2 0.25,0.5, 1.5, 2, 5, 10, 20 değerlerini aldığı simülasyon çalışması ile (19) eşitliği ile verilen sınıflandırma kuralı kullanılarak elde edilen hata oranları yer almaktadır.

Tablo 7 ve Tablo 8 de elde edilen hata oranlarının birbirine yakın değerler olması bekleniyordu. Her iki tablo incelendiğinde bu beklentinin sağlandığı görülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, tek değişkenli Power Lindley dağılımına sahip kitleler için kitle parametrelerinin bilinip bilinmemesi durumları göz önüne alınarak diskriminant analizi problemi ele alınmıştır.İlgili problemin çözümüne ait bir karar kuralı çalışmada elde edilmiştir.Elde edilen karar kuralının doğru seçim performansı bir diğer deyişle atama probleminde karşılaşılan hata oranı yapılan bir dizi simülasyon çalışması ile değerlendirilmiştir. Simülasyon çalışmaları sonucunda, $b_1 = b_2 = b$, farklı a_1 ve a_2 değerleri için Tablo1-Tablo 4 incelendiğinde, a_1 ve a_2 değerlerinin birbirine yakın olduğu değerlerde elde edilen hata oranlarının a_1 ve a_2 değerlerinin birbirinden daha uzak olduğu değerlerde elde edilen hata oranların daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca Tablo 1 sonuçları ile Tablo 2 sonuçları, Tablo 3 sonuçları ile de Tablo 4 sonuçları karşılaştırıldığında, hata oranlarının arasındaki farkın az olduğu gözlenmektedir. Buradan da örneklemden elde edilen sınıflandırma kuralında bilinmeyen parametreler için en çok olabilirlik tahminlerini kullanmanın uygun olduğunu söyleyebiliriz.

Birbirine uzak olan kitlelerde hata oranının küçük bir değer, birbirine yakın kitlelerde ise uzak olan kitlelere göre hata oranının daha büyük bir değer olması beklenir. Tablo1-Tablo 8 incelendiğinde de birbirine yakın olan kitlelerde birbirine uzak olan kitlelere göre daha büyük hata oranları elde edilmiştir. Bu ise umulan bir sonuçtur.

Sunulan tüm tablolardan, küçük örneklemler ve büyük örneklemlerde de elde edilen hata oranlarının birbirine çok yakın değerler olduğu görülmektedir. Böylece, elde edilen sınıflandırma kurallarının küçük örneklemlerde de, yeni gözlenen bir birimin dağılımını belirlemede iyi bir performansa sahip olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Lachenburch, P. A. and Mickey, R., (1968), Estimation of Error Rates in Discriminant Analysis, Technometrics, 10, 1–11.

2. Adegboye, O. S., (1993). The Optimal Classification Rule for Exponential Populations. Austral. J. Statist., Volume:35, pp.185-194.

3. Atakan, C. and Öztürk, F., (1997), The Optimal Classification Rule for Gamma Populations, Jour. Of Inst. Of Math&Comp. Sci., 10, 2, 131-140.

4. Biçer, H. D., Atakan, C., & Bicer, C. (2011). İki Parametreli Weibull Dağilimina Sahip Kitlelerde Diskryminant Analizi. Physical Sciences, 6(4), 124-133.

5. Biçer, H. D., & Biçer, C. (2018). Effects of different parameter estimators to error rate in discriminant analysis.

6. Ghitany, M. E., Atieh, B., & Nadarajah, S. (2008). Lindley distribution and its application. Mathematics and computers in simulation, 78(4), 493-506.

7. Ghitany, M. E., Al-Mutairi, D. K., Balakrishnan, N., & Al-Enezi, L. J. (2013). Power Lindley distribution and associated inference. Computational Statistics & Data Analysis, 64, 20-33.

8. Bicer, C. (2018). Statistical inference for geometric process with the power Lindley distribution. Entropy, 20(10), 723.

9. Hassan, A. S., Elgarhy, M., Mohamd, R. E., & Alrajhi, S. (2019). On the alpha power transformed power Lindley distribution. Journal of Probability and Statistics, 2019.

10. Welch, B. L., (1939), Note on Discriminant Functions, Biometrika, 31, 218–220.

11. Smith, C. A. B., (1978), Some Examples of Discrimination, Annals of Eugenics, 18, 272-282.

BÖLÜM 18

METAL/YARIİLETKEN KONTAKLAR

Hülya DOĞAN[1]

1 Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Elektrik- Elektronik Mühendisliği Bölümü- Sivas, Orcid ID: 0000-0002-5501-2194, e-mail:hdogan@cumhuriyet.edu.tr

1. GİRİŞ

Metal/yarıiletken (MS) kontaklar, doğrultucu veya ohmik yapıya sahip olabilirler. Schottky bariyer diyotu (SBD), doğrultucu MS kontağı olarak adlandırılır ve çoğunluk taşıyıcılarına dayalı bir cihazdır. İleri yönlü Schottky kontağı (SC), akımın belirli bir voltajdan sonra bir yönde akmasına izin verir, ancak ters beslem durumunda akımın akmasını engeller. Bundan dolayı Schottky Bariyer diyotlar doğrultucu güç elektroniği devreleri için ideal devre elemanlarıdır. Bununla birlikte SBD'ler radyo frekansı ve diğer güç elektroniği uygulamalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğunluk taşıyıcılara dayanan işlevinden dolayı hız açısından büyük bir avantaj sağlamaktadır. Aynı potansiyel farkı altında bir Schottky bariyer diyot pn bağlantılı diyotlardan çok daha yüksek akım yoğunluğuna sahiptir (Sze,1982; Card, & Rhoderick, 1971; Türüt ve ark.;1992; Horváth, 1988; Borrego va ark.;1977; Mönch, 2014; Zhang ve ark.;2017). Ayrıca üretim kolaylığı ve elektronik özellikleri iyi bilindiğinden dolayı opto-elektronik endüstrisinde de önemli bir yere sahiptirler. MESFET'ler, MOSFET'ler, güneş pilleri, fotodiyotlar, MFIS (metal-ferroelektrik-yalıtkan-yarı iletken) gibi devre elemanlarının temeli oluştururlar(Schroder, 2015; Crowell, & Roberts, 1969; Bala, 2012; Chattopadhya & Daw, 1986; Dimitrijev, 2006; Tung, 2001; Aboelfotoh, 1991).

1874'te Braun, MS kontaklarının doğrultma davranışını keşfetti ve ilk kez tanımladı. MS kontakları 1900'lü yıllara kadar radyo dedektörü olarak ve daha sonra radar dedektörü olarak kullanıldı. 1970'lerde mikrodalga diyot olarak kullanılmaya başlandı. Schottky, 1938'de Schottky bariyer (SB) modeliyle, MS temasındaki potansiyel bariyerin kimyasal bir katmandan ziyade yarıiletkendeki kararlı uzay yüklerinden kaynaklandığını ortaya çıkardı. Bethe, 1942'de bu enerji bariyeri üzerinden termoiyonik emisyon (TE) için taşıyıcıların doğrultma teorisini geliştirdi(Sze,1982; Mönch, 2014; Schroder, 2015). Daha sonra, (Schroder, 2015) Schottky ve Bethe'nin mevcut teorilerini birleştirdi. Teknolojide bir cihazın kullanılabilmesi için karakteristik parametrelerinin bilinmesi çok önemlidir. MS kontağı boyunca akım taşıma mekanizması, üretilen MS bağlantısının idealliğine bağlıdır ve bu ideal olma durumu numune sıcaklığı ile elektriksel ölçümler yapılarak belirlenir (Turut ve ark.;2017; Duman ve ark.;2009; Vural ve ark.;2012; Gupta & Yakuphanoglu, 2013; Marnadu ve ark.;2020; Tung, 2014; Mani, & Rayappan, 2014). SBD'larda potansiyel engel yüksekliği de önemli karakteristik parametrelerden birisidir (Robinson, 1985; Rhoderick, & Williams, 1988). MS kontağının imalatı sırasında ve MS arayüzeyinde ince bir doğal oksit tabakası oluşur, bu arayüz tabakası diyot özellikleri ve dolayısıyla MS üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Schottky engel yüksekliği Metal- yarıiletken eklemindeki arayüzeyinde istenilmeyen

etkenlerden dolayı farklı bir yükseklik değerinde olabilir, zamanla değişirek kararsız olur (Türüt, ve ark.;1992; Marshall, 1993). Farklı uygulamalarla, Schottky kontağın engel yüksekliği ve diğer diyot parametrelerinin kararlı kalması sağlanabilir (Cheng, 1990; Yu, ve ark.;1986). Bu farklı uygulamalardan birkaç tanesi metal ile yarıiletkenin arayüzeyinde yalıtkan olan bir tabaka oluşturmak ve diğeri ise metal/yarıiletken ekleminin termal olarak tavlamak olarak sıralanabilir.

Tung (1991) Schottky diyotlarla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, bu diyotların I-V karakteristiklerinin bazı durumlarda termiyonik emisyon modeli ile uyum içinde olamayacağını ifade etmiştir. Bu durumu Schottky diyotun İdealite faktörünün 1.03' den büyük olması halinde termiyonik emisyon modeli ile tam olarak açıklanamayacağını ve bunun nedeninin Schottky engel yüksekliğinin uygulanan gerilime olan bağlılığın sebep olabileceğini açıklamıştır. Sonuçta, imaj kuvvetinden kaynaklı engelin azalması, jenerasyon-rekombinasyon akımları ve tünelleme gibi mekanizmalar idealite faktörünün birden daha büyük çıkmasına sebep olduğu ifade edilmiştir.

2. Teorik Alt Yapı

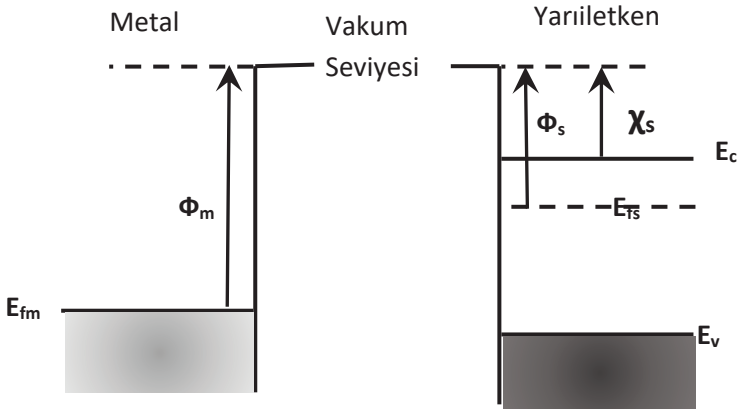
2.1. Metal Yarıiletken Kontaklar

İki iletken kontak haline getirildiği zaman yeni denge durumu oluşmadan önce aralarında yük alışverişi olur ve her iki iletkenin Fermi enerji seviyeleri eşitleninceye kadar bu yük akışı devam eder. Oluşan yeni yük dağılımından dolayı temas bölgesinde bir dipol tabakası meydana gelir. Kontağın her iki tarafındaki yüzey yüklerinden bu dipol tabakası oluşur. Bu kontağa elektronların her iki yönde de rahatça hareket edebilmelerinden dolayı ohmik kontak denir. Ancak kontağı oluşturan materyallerden birisi metal iken diğeri yarıiletken ise oluşacak kontak ohmik kontak ya da doğrultucu kontak olabilir. Doğrultucu kontak ise bu durumda elektronlar bir tarafa kolayca hareket ederken ters yönde kontakta oluşan bir potansiyel engeli nedeniyle bu geçiş zorlaşır. Bu durumun her iki materyalin elektronik enerji-bant diyagramı ile yakından ilişkisi vardır.

Teorik olarak n-tipi yarıiletken ve metal için yarıiletkenin iş fonksiyonu Φ_{sc}, metalin iş fonksiyonu Φ_m ve $\phi_m<\phi_{sc}$ ise doğrultucu (Schottky engel diyot) kontak $\phi_m>\phi_{sc}$ iken ohmik kontak oluşur. Burada ϕ_m ve ϕ_{sc} sırasıyla metal ve yarıiletken iş fonksiyonları olup, Fermi enerji seviyelerinden bir elektronu sıfır hız ve sıfır kinetik enerji ile yüzeye çıkarmak için gerekli olan minimum enerji miktarıdır.

2.1.a. Metal *n*-tipi yarıiletken Doğrultucu (Schottky) Kontaklar

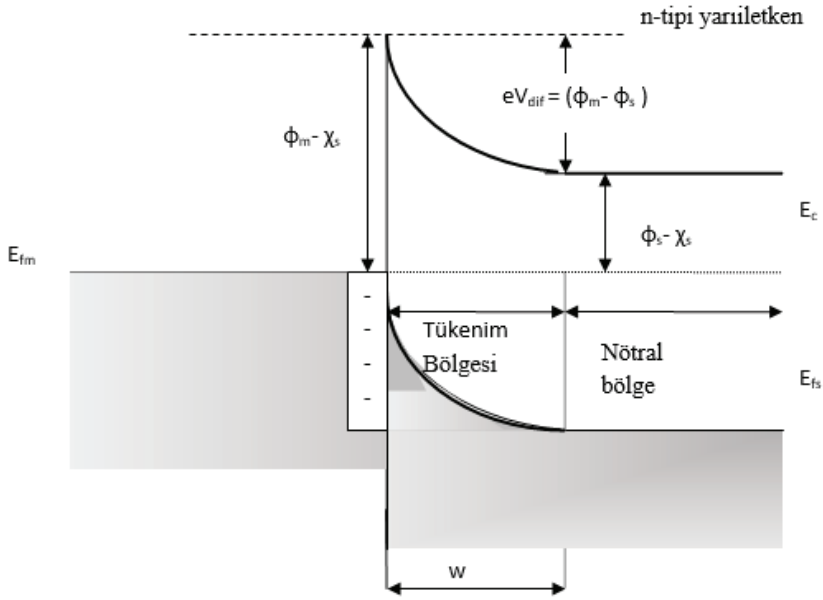
Bir metal ve n-tipi yarıiletken için kontak yapılmadan önceki ideal enerji-bant diyagramı Şekil 1'de görülmektedir. Vakum seviyesi bir referans seviyesi olarak kullanılır.Φ_m, Φ_s ve χ_s parametreleri sırasıyla metalin iş fonksiyonu, yarıiletkenin iş fonksiyonu ve χ_s yarıiletkenin elektron yakınlığı olarak Sekil 1'de verilmektedir. Farklı metaller için iş fonksiyonları Tablo 1'de verilmiştir ve ayrıca bazı yarıiletkenler için elektron yakınlığı değerleri de Tablo 2'de verilmektedir. Şekil 1'de görüldüğü gibi kontaktan önce $\Phi_m>\Phi_s$ durumunda, yarıiletkenin Fermi seviyesi metalinkinden Φ_m-Φ_s kadar yukarıdadır. Kontak durumundan sonra (Şekil 2), yarıiletkenin yüzeyinden metal tarafına doğru geride iyonize olmuş donor atomları bırakarak elektron geçişi olur metalin iş fonksiyonu yarıiletkenin iş fonksiyonu daha büyük olduğundan dolayı bu geçiş gerçekleşir. Bu yük geçişi, yarıiletken ve metalin Fermi seviyeleri eşitleninceye kadar devam eder. Yani yarıiletken tarafındaki enerji seviyeleri (Φ_m-Φ_s) kadar alçalmış olur. Bu geçişler sonucunda kontakta bir dipol tabakası oluşur. Bu dipol tabakasından dolayı bir potansiyel engeli yarıiletkenin yüzeyinde meydana gelir. Bu potansiyel engelinin yüksekliği $eV_{dif} = (\Phi_m - \Phi_s)$ ifade edilebilen difüzyon potansiyelidir. Yarıiletkenin iletkenlik bandından metal tarafına geçmek isteyen elektronlar bu potansiyel engeli ile karşılaşırlar. Φ_b parametresi, yarı iletken kontağının bariyer yüksekliğidir, metalden yarıiletkene geçmeye çalışan elektronlar tarafından görülen potansiyel bariyerdir. Bu potansiyel bariyeri Schottky engelidir ve ideal durumda $\Phi_b = (\Phi_m - \chi_s)$ kadardır. Şekil 2'de metal-n tipi yarıiletken doğrultucu kontağın termal denge durumu için enerji-bant diyagramını göstermektedir.



Şekil 1. *Metal ve n-tipi yarıiletkenin kontaktan önce enerji bant yapısı*

Metal-n tipi yarıiletken kontaktan sonra yarıiletken tarafında olan (+) yüklere, iyonize olmuş donorların sebep olması ve donor atomlarının yarıiletken içinde hareketsiz olmalarından kaynaklı olarak bu yüklere bir yük dağılımı olarak bakılır. Bundan dolayı bu yük dağılımı metal-yarıiletken kontağın uzay yükü tabakası olarak adlandırılır. Bu tabakanın kalınlığı *w* olup difüzyon potansiyeli ve iyonize olmuş donorların konsantrasyonuna bağlıdır. Kontak durumunda yarıiletken ve metal içindeki elektronların ısıl olarak kazandıkları enerji, elektronların potansiyel engelini aşabilecek büyüklükte olduğu zaman bir I_0 sızıntı akımı eşit ve zıt yönde geçer ve net akım sıfır olur. Yarıiletkene bir -*V* voltajı uygulanırsa, yarıiletken tarafındaki iletkenlik bandı *eV* kadar yükselecek ve bundan dolayı yarıiletkenden metale geçecek elektronlar için engel yüksekliği *eV* kadar azalacaktır. Ancak, metal tarafından yarıiletken tarafın geçecek elektronlar için engel yüksekliği değişmez ve bu nedenle bu elektronların oluşturacakları akım da değişmez ve akım değeri I_0 olarak kalır. Oluşan net akım, $I = I_o\left[exp\left(\frac{eV}{kT}\right)-1\right]$ büyüklüğünde olur.

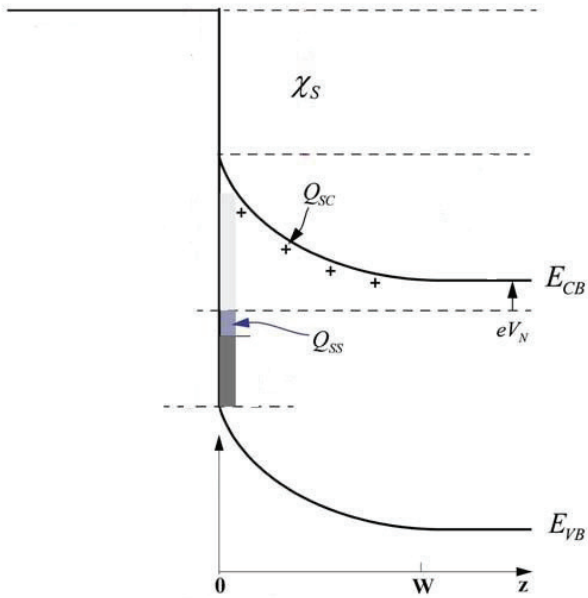
Böyle bir durumda metalden yarıiletkene doğru akan akım exp*(eV/kT)* çarpanı kadar artacaktır. *Net* akım pozitif olup bu beslem durumuna ($V \rangle\rangle kT/e$) düz beslem durumu denir.



Şekil 2. *Metal-n tipi yarıiletken kontağın $\Phi_m > \Phi_s$ durumu için termal denge durumu için ideal enerji-bant diagramı*

+V voltajı yarıiletken tarafına uygulandığında ise iletkenlik bandı eV kadar azalır ve ve bundan dolayı yarıiletken tarafındaki engel yüksekliği eV kadar artar. Oluşan toplam akım ise $-I_o$ değerine yaklaşır ve bu durum ters beslem durumu olarak ifade edilir. Ters beslem durumunda ($V \langle\langle -kT/e$) olarak kabul edilir.

Şekil 3'de termal dengede metal-n tipi yarıiletken doğrultucu kontağın Φ_0 yük nötrallik seviyesidir. Bu Φ_0 seviyesinin altındaki bölge donor tipi arayüzey hallerini bu seviyenin üstündeki arayüzey halleri ise akseptör tipi arayüzey halleri olduğu varsayılır. Φ_0 seviyesinin üzerindeki arayüzey durumları mutlak sıfır sıcaklığında boş ve altındakiler ise doludur. Fermi seviyesi Φ_0'ın altında olduğu zaman mutlak sıfır sıcaklığında bu iki seviye arasında net bir (+) yük vardır. Mutlak sıfır sıcaklığıda, Fermi seviyesi Φ_0'ın üstünde olması durumunda bu iki seviye arasında net bir (-) yük vardır. Yine, Şekil 3'deki Q_{ss} arayüzey yüklerini ve Q_{sc}, uzay yüklerini ifade ederler.



Şekil 3. *Metal-n tipi yarıiletken doğrultucu kontağın kontaktan sonra nötral seviyeyi gösteren enerji-bant diyagramı.*

Tablo 1. *Bazı metallerin iş fonksiyonları(Neaman, 1992).*

Element	**İş Fonksiyonu, Φ_m**
Ag, gümüş	4,26
Al, alüninyum	4,28
Au, altın	5,1
Cr, krom	4,5
Mo, molibden	4,6
Ni, nikel	5,15
Pd, paladyum	5,12
Pt, platin	5,65

Ti, titanyum	4,33
W, tungsten	4,35

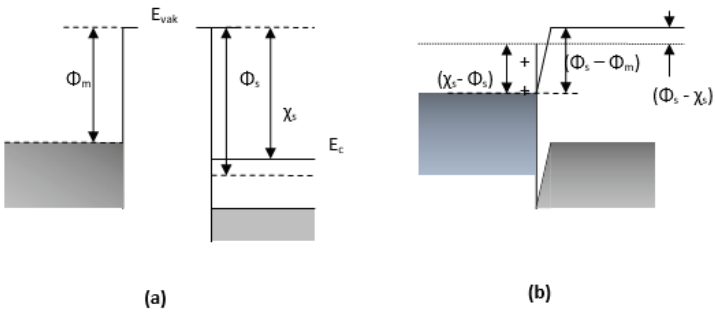
Tablo 2. *Bazı yarıiletkenlerin elektron yakınlığı (Neaman, 1992).*

Element	***Elektron yakınlığı, χ_s***
Ge, germanyum	4,13
Si, silisyum	4,01
GaAs, galyum arsenik	4,07
AlAs,alüminyum arsenik	3,5

2.1.b. Metal/n-tipi Yarıiletken Ohmik Kontaklar

Ohmik kontaklar metal-yarıiletken doğrultucu olmayan kontaklardır. Ohmik bir kontak, metal ve yarı iletken arasında her iki yönde iletim sağlayan düşük dirençli bir bağlantıdır. İdeal durumda, ohmik kontaktan geçen akım, uygulanan gerilimin doğrusal bir fonksiyonudur ve uygulanan gerilim çok küçük olmalıdır

Kontaktan önce yarıiletkenin iş fonksiyonu Φ_s, metalin iş fonksiyonu Φ_m ‘den büyük olması durumunda yani $\Phi_m \langle \Phi_s$ için, yarıiletkenin Fermi seviyesi, metalin Fermi seviyesinden (Φ_m-Φ_s) kadar aşağıdadır. Bu durum Şekil 4a’da verilmektedir.



Şekil 4. $\Phi_m \langle \Phi_s$ *durumunda metal/n-tipi yarıiletken ohmik kontağa ait enerji-bant diyagramı a) kontaktan önce, b) kontaktan sonra*

Kontaktan sonra termal dengeye ulaşmak için, elektronlar metalden yarıiletkendeki daha düşük enerji durumlarına akacak ve bu da yarıiletkenin yüzeyini daha n-tipi hale getirecektir. n-tipi yarıiletkendeki aşırı elektron yükü, esas olarak bir yüzey yük yoğunluğu olarak mevcuttur. Bu durum Şekil 4b'de görülmektedir. Metale pozitif bir voltaj uygulanırsa, yarı iletkenden metale akan elektronlara karşı hiçbir engel yoktur ve elektronlar bu yöne kolayca hareket edebilirler. Yarıiletkene pozitif bir voltaj uygulanırsa, metalden yarıiletkene akan elektronlar için etkili bariyer yüksekliği, orta ve yoğun katkılı bir yarıiletken için yaklaşık olarak çok küçük olacaktır. Bundan dolayı elektronlar herhangi bir zorlukla karşılaşmadan metalden yarıiletkene doğru hareket edeceklerdir.

Sonuçta bu tür kontaklar ohmik kontak olup, elektronların her iki yöne de hareketi düşük engel yüksekliğinden dolayı kolaydır. Bir ohmik kontağa dışarıdan $+V$ gerilimi uygulandığı zaman, bu gerilim bütün yarıiletken malzeme boyunca dağılacaktır. Metal tarafına bir negatif $-V$ gerilimi uygulandığında ise yarıiletkenin iletkenlik bandına metal tarafından elektron geçişi olmasından dolayı bu tür kontaklara enjeksiyon kontakları da denilebilir (Ziel 1968).

3. Schottky Engel Yüksekliğine İdeal Olmayan Etkiler

İdeal bir durumda, metal-yarıiletken Schottky yapının engel yüksekliği,

$$\Phi_{Bn} = \Phi_m - \chi_s \tag{1}$$

olarak verilir. Buradaki Φ_m ve χ_s sırasıyla metalin iş fonksiyonu ve yarıiletkenin elektron yatkınlığıdır (vakum seviyesi ile iletkenlik bandının tabanı arasındaki enerji farkı) ve Tablo 1 ve Tablo 2'de bazı malzemelere ait bu değerler verilmişti. Bazı etkiler ideal bir durum için verilen Denklem (1)'den bazı sapmalar oluşturabilir. Bu sapmalardan bir tanesi katotta oluşan emisyon akımının, artan elektrik alan şiddeti ile artmasıdır. Bu etki Schottky etkisidir. Katodun iş fonksiyonunun, yüzey elektrik alan kuvvetine bağlı olduğunu gösterir. Metal taraftan x uzaklığında, dielektrikte bulunan bir elektron, elektrik alanı oluşturacaktır. Bu yükün oluşturduğu alan çizgileri, metalin yüzeyine dik olacak şekilde ve metal yüzeyinden içeri x mesafesi kadar bir uzaklıkta lokalize olan +e imaj yükü ile eşit olacaktır. İmaj yükünden kaynaklı Coulomb etki kuvveti elektron üzerine etkiyen kuvvete imaj kuvveti denir ve

$$F = \frac{-e^2}{4\pi\varepsilon_s (2x)^2} = -eE \tag{2}$$

olarak belirlenir. Potansiyel ise,

$$- \Phi(x) = + \int_{x}^{\infty} E dx = \int_{x}^{\infty} \frac{e}{4\pi\varepsilon_s 4(x)^2} dx = \frac{-e}{16\pi\varepsilon_s x} \tag{3}$$

olarak elde edilir. Bu denklemdeki x, integral değişkeni olup x = ∞ için potansiyeli sıfır olarak kabul edilir. Dış elektrik alan sıfır durumda iken potansiyel, Denklem (3) ile verilir. Eğer dış alan sıfır değerinden farklı olması durumunda ek bir terim gelir ve (3) denklemi,

$$-\Phi(x) = \frac{-e}{16\pi\varepsilon_s x} - Ex \tag{4}$$

Şeklinde yazılır. Denklem (3) eşitliği x sıfıra giderken $-\Phi(x) \rightarrow \infty$ değerine yaklaşır. Dış alandan dolayı potansiyel engelindeki düşüş miktarı eşitliğin ikinci teriminde verilmiştir. Schottky etkisi yada imaj kuvvet etkisiyle engelin azalması potansiyel engelindeki bu düşmeyi ifade eder. Schottky engel düşmesini ΔΦ,

$$\frac{d[e\Phi(x)]}{dx} = 0 \tag{5}$$

şartında maksimum engelin konumu, X_m' i aşağıdaki gibi

$$X_m = \sqrt{\frac{e}{16\pi\varepsilon_s E}} \tag{6}$$

İfade edilir.

4. Schottky Diyotlarda Termoiyonik Emisyonla Akım İletimi

Metal-yarıiletken doğrultucu kontaklarda termoiyonik emisyon teorisi; metalden yarıiletkene veya yarıiletkenden metale taşıyıcıların termal enerjileri nedeniyle potansiyel engelini aşarak geçmesi teorisidir.

Schottky diyotlarda akım çoğunluk taşıyıcılar tarafından sağlanır. Metal/n-tipi yarıiletken Schottky diyotlarda çoğunluk taşıyıcı elektronlar akımı sağlar. Termoiyonik emisyon teorisinde Maxwell-Boltzman

yaklaşımı uygulanmakta ve doğrultucu kontağın potansiyel engelinin termal enerji olan kT'den daha büyük olduğu ve uzay yükü bölgesindeki taşıyıcı çarpışmalarının az olduğu kabul edilir. Şekil 4'de görüldüğü gibi bir Schottky doğrultucu kontağa V_a düz beslem gerilimi uygulanmıştır. Burada $J_{m\rightarrow s}$ metalden yarıiletkene doğru olan akım yoğunluğunu ve $J_{s\rightarrow m}$ ise yarıiletkenden metale doğru akan akım yoğunluğudur. $J_{s\rightarrow m}$ akım yoğunluğu ise engeli aşabilecek hızlara sahip elektronların konsantrasyonunun bir fonksiyonudur ve

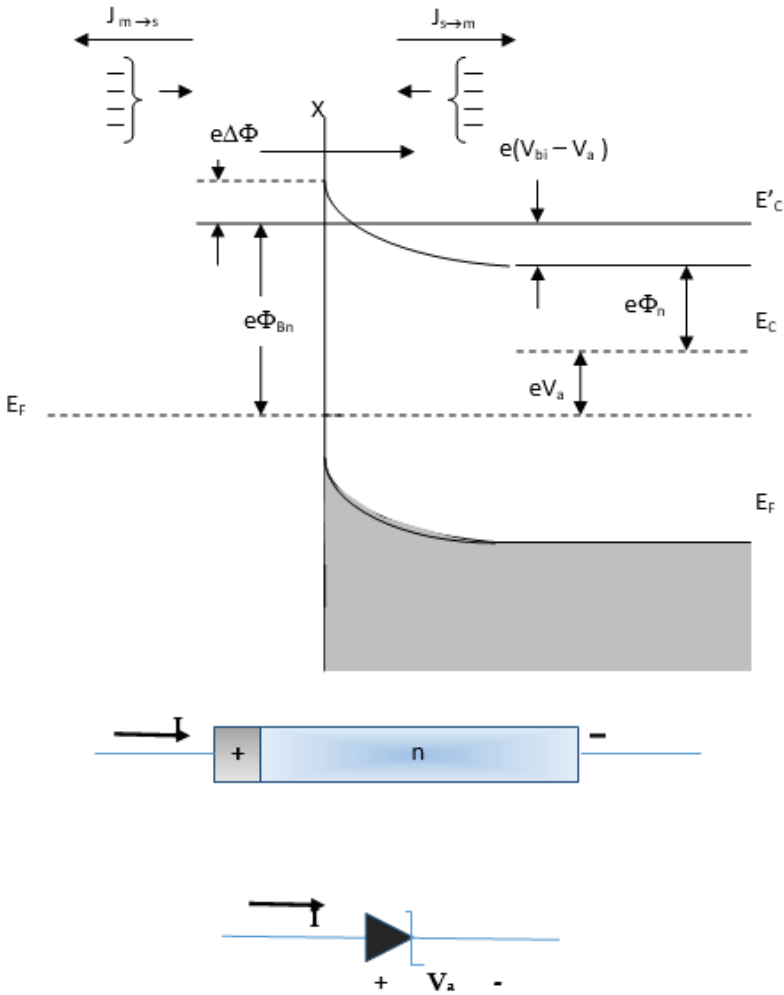
$$J_{s\rightarrow m} = e\int_{E_c}^{\infty} v_x dn \tag{7}$$

olarak yazılır. Bu ifadedeki E_c metalin içindeki termoiyonik emisyon için gerekli en az enerjiyi ve v_x ise sürüklenme yönündeki hızı vermektedir. Artımlı elektron konsantrasyonu,

$$dn = g_c(E) f(E) d(E) \tag{8}$$

ile verilir. Burada iletkenlik bandındaki hal yoğunluğu $g_c(E)$ ile Fermi-Dirac ihtimaliyet fonksiyonu f(E)'dir. Klasik bir yaklaşım olan Maxwell-Boltzman yaklaşımı uygulanarak elektron konsantrasyonu,

$$dn = \frac{4\pi\left(2m_n^*\right)^{3/2}}{h^3}\sqrt{E-E_c}\,\exp\left[\frac{-\left(E-E_f\right)}{kT}\right]dE \tag{9}$$



Şekil 4. *Metal- n tipi yarıiletken Schottky kontakta düz beslem durumunda imaj azalma etkisine ait enerji-bant diyagramı*

şeklinde yazılabilir. Burada ki (E-E_c) ifadesi serbest elektronun kinetik enerjisi olarak kabul edilir ve bu durumda

$$\frac{1}{2} m_n^* v^2 = E - E_c \qquad (10)$$

$$dE = m_n^* v dv \tag{11}$$

$$\sqrt{E - E_c} = v\sqrt{\frac{m_m^*}{2}} \tag{12}$$

olur. (9) ifadesi yeniden düzenlendiği zaman

$$dn = 2\left(\frac{m_n^*}{h}\right)^3 \exp\left(\frac{-e\Phi_n}{kT}\right)\exp\left(\frac{-m_n^* v^2}{2kT}\right)4\pi v^2 dv \tag{13}$$

elde edilir. Denklem (13), hızları v ve $v + dv$ aralığında değişen elektronların sayısını verir. $v^2 = v_x^2 + v_y^2 + v_z^2$ şeklinde hız bileşenlerine ayrılırsa Denklem (7),

$$J_{s\to m} = 2e\left(\frac{m_n^*}{h}\right)^3 \exp\left(\frac{-e\Phi_n}{kT}\right)\int_{-\infty}^{\infty} v_x \exp\left(\frac{m_n^* v_x^2}{2kT}\right)dv_x \int_{-\infty}^{\infty}\exp\left(\frac{-m_n^* v_y^2}{2kT}\right)dv_y$$

$$\times \int_{-\infty}^{\infty}\exp\left(\frac{-m_n^* v_z^2}{2kT}\right)dv_z \tag{14}$$

biçiminde yazılabilir. Minimum v_{ox} hızı için,

$$\frac{1}{2}m_n^* v_{ox}^2 = e(V_{bi} - V_a) \tag{15}$$

yazılır. v_{ox} hızı, bir elektronun x doğrultusundaki harekette potansiyel engelini aşabilmesi için gerekli olan en küçük hızdır. Böyle bir durumda $v_x \rightarrow v_{ox}$ için $\alpha = 0$ olur. Yine $v_x dv_x = \left(\frac{2kT}{m_n^*}\right)\alpha d\alpha$ olarak yazılabilir. Denklem (14)'ün değişken değiştirmeleri aşağıdaki gibi yapılabilir.

$$\frac{-m_n^* v_x^2}{2kT} \equiv \alpha^2 + \frac{e(V_{bi} - V_a)}{kT} \tag{16.a}$$

$$\frac{-m_n^* v_y^2}{2kT} \equiv \beta^2 \tag{16.b}$$

$$\frac{m_n^* v_z^2}{2kT} \equiv \gamma^2 \tag{16.c}$$

Bunlar Denklem (14)'de kullanılırsa,

$$J_{s\rightarrow m} =$$

$$J_{x\rightarrow\infty} = 2e\left(\frac{m_n^*}{h}\right)^3\left(\frac{2kT}{m_n^*}\right)^2 \exp\left(\frac{-e\phi_n}{kT}\right)\exp\left[\frac{e(V_{bi} - V_a)}{kT}\right]$$

$$x\int_0^\infty \alpha \exp(-\alpha^2)d\alpha \int_{-\infty}^{\infty}(-\beta^2)\int_{-\infty}^{\infty}(-\gamma^2)d\gamma \tag{17}$$

Ve bu ifadenin integrali alınırsa,

$$J_{s\to m} = \left(\frac{4\pi e m_n^* k^2}{h^3}\right) T^2 \exp\left[\frac{-e(\phi_n + V_{bi})}{kT}\right] \exp\left(\frac{eV_a}{kT}\right) \tag{18}$$

veya

$$J_{s\to\infty} = \left(\frac{4\pi e m_n^* k^2}{h^3}\right) T^2 \exp\left[\frac{-e\phi_{Bn}}{kT}\right] \exp\left(\frac{eV_a}{kT}\right) \tag{19}$$

biçiminde olur. $\phi_n + V = \phi_{bn}$ olduğunda ve uygulama gerilimi sıfır olduğunda Şekil 4'de görüldüğü gibi $J_{m\to s}$ ile $J_{s\to m}$ aynı olurlar. Yani,

$$J_{m\to s} = \left(\frac{4\pi e m_n^* k^2}{h^3}\right) T^2 \exp\left[\frac{-e\phi_{B0}}{kT}\right] \tag{20}$$

Olur ve net akım yoğunluğu $J = J_{s\to m} - J_{m\to s}$ olarak ifade edilir. Tekrar düzenlendiğinde net akım yoğunluğu

$$J = \left[A^* T^2 \exp\left(\frac{-e\phi_{Bn}}{kT}\right)\right]\left[\exp\left(\frac{eV_a}{kT}\right) - 1\right] \tag{21}$$

olur. Burada A* Richardson sabitidir ve

$$A^* = \frac{4\pi e m_n^* k^2}{h^3} \tag{22}$$

Şeklinde verilir. Genel bir ifade için Denklem (21),

$$J = J_0\left[\exp\left(\frac{eV_a}{kT}\right) - 1\right] \tag{23}$$

şeklinde yazılır. Ters doyma akım yoğunluğu J_0 'dır ve

$$J_0 = A^* T^2 \exp\left(\frac{-e\phi_{Bn}}{kT}\right) \tag{24}$$

şeklinde yazılır. Burada Schottky engel yüksekliği ϕ_{Bn}'dir ve imaj kuvveti nedeniyle azaldığı için $\phi_{Bn} = \phi_{Bo} - \Delta\phi$ şeklinde bir değere sahip olur. Denklem (24) ifadesi,

$$J_0 = A^* T^2 \exp\left(\frac{-e\phi_{Bn}}{kT}\right)\exp\left(\frac{e\Delta\phi}{kT}\right) \tag{25}$$

şeklinde yazılır. Engel yüksekliğindeki $\Delta\phi$ kadarlık değişim, elektrik alanın yada artan ters beslem geriliminin artması ile artacaktır [28].

KAYNAKLAR

Aboelfotoh, M. O. (1991). Temperature dependence of the Schottky-barrier height of tungsten on n-type and p-type silicon. *Solid-state electronics*, *34*(1), 51-55.

Bala, S. (2012). The role of interface state density in IV characteristics of metalsemiconductor contact with interfacial layer. *International journal of emerging technology and advanced engineering*, *2*(12), 364-368.

Borrego, J. M., Gutmann, R. J., & Ashok, S. (1977). Interface state density in Au-nGaAs Schottky diodes. *Solid-State Electronics*, *20*(2), 125-132.

Card, H. C., & Rhoderick, E. H. (1971). Studies of tunnel MOS diodes I. Interface effects in silicon Schottky diodes. *Journal of Physics D: Applied Physics*, *4*(10), 1589.

Chattopadhyay, P., & Daw, A. N. (1986). On the current transport mechanism in a metal—insulator—semiconductor (MIS) diode. *Solid-state electronics*, *29*(5), 555-560.

Cheng, H. C., Wu, C. Y., & Shy, J. J. (1990). Excellent thermal stability of cobalt□ aluminum alloy Schottky contacts on GaAs substrates. *Solid-state electronics*, *33*(7), 863-867.

Crowell, C. R., & Roberts, G. I. (1969). Surface State and Interface Effects on the Capacitance-Voltage Relationship in Schottky Barriers. *Journal of Applied Physics*, *40*(9), 3726-3730.

Dimitrijev, S. (2006). *Principles of semiconductor devices*. Oxford University Press, USA.

Duman, S., Gürbulak, B., Doğan, S., & Türüt, A. (2009). Electrical characteristics and inhomogeneous barrier analysis of Au–Be/p-InSe: Cd Schottky barrier diodes. *Microelectronic Engineering*, *86*(1), 106-110.

Gupta, R. K., & Yakuphanoglu, F. (2013). Analysis of device parameters of Al/In2O3/p-Si Schottky diode. *Microelectronic engineering*, *105*, 13-17.

Horváth, Z. J. (1988). Evaluation of the interface state energy distribution from Schottky I-V characteristics. *Journal of applied physics*, *63*(3), 976-978.

Mani, G. K., & Rayappan, J. B. B. (2014). Impact of annealing duration on spray pyrolysis deposited nanostructured zinc oxide thin films. *Superlattices and Microstructures*, *67*, 82-87.

Marnadu, R., Chandrasekaran, J., Vivek, P., Balasubramani, V., & Maruthamuthu, S. (2020). Impact of phase transformation in WO3 thin films at higher

temperature and its compelling interfacial role in Cu/WO3/p–Si structured schottky barrier diodes. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, *234*(2), 355-379.

Marshall, E. D., Murakami, M., & Brillson, L. J. (1993). Contacts to Semiconductors.

Mönch, W. (2014). On the band-structure lineup at Schottky contacts and semiconductor heterostructures. *Materials science in semiconductor processing*, *28*, 2-12.

Neaman, D., (1992). Semiconductor Physics and Devices, R. R. Donnelley & Sons Company, Sydney.

Rhoderick, E. H., & Williams, R. H. (1988). Metal-Semiconductor Contacts, 2nd edn., Clarendon. *Oxford*, *1*, 225.

Robinson, G. Y. (1985). Schottky diodes and ohmic contacts for the III-V semiconductors. In *Physics and chemistry of III-V compound semiconductor interfaces* (pp. 73-163). Springer, Boston, MA.

Schroder, D. K. (2015). *Semiconductor material and device characterization*. John Wiley & Sons.

Sze SM.(1982). Physics of Semiconductor Devices. 2nd ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1981, p. 249, 256, 402.

Tung, R. T. (2001). Formation of an electric dipole at metal-semiconductor interfaces. *Physical review B*, *64*(20), 205310.

Tung RT. The physics and chemistry of the Schottky barrier height. Applied Physics Review 2014; 1: 1-54. doi: 10.1063/1.4858400

Türüt, A., Yalçın, N., & Sağlam, M. (1992). Solid-State Electron.

Turut, A., Karabulut, A., & Efeoglu, H. (2017). Electrical characteristics of atomic layer deposited Au/Ti/Al2O3/n-GaAs MIS structures over a wide measurement temperature. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, *19*.

Türüt, A., Tüzemen, S., Yildirim, M., Abay, B., & Sağlam, M. (1992). Barrier height enhancement by annealing Cr Ni Co alloy Schottky contacts on LEC GaAs. *Solid-state electronics*, *35*(10), 1423-1426.

Vural, Ö., Şafak, Y., Türüt, A., & Altındal, Ş. (2012). Temperature dependent negative capacitance behavior of Al/rhodamine-101/n-GaAs Schottky barrier diodes and Rs effects on the C–V and G/ω–V characteristics. *Journal of Alloys and Compounds*, *513*, 107-111.

Yu, K. M., Cheung, S. K., Sands, T., Jaklevic, J. M., Cheung, N. W., & Haller, E. E. (1986). Schottky barrier degradation of the W/GaAs system after high-temperature annealing. *Journal of applied physics*, *60*(9), 3235-3242.

Zhang, P., Valfells, Á., Ang, L. K., Luginsland, J. W., & Lau, Y. Y. (2017). 100 years of the physics of diodes. *Applied Physics Reviews*, *4*(1), 011304.

BÖLÜM 19

ARALIK DEĞİŞİMİNİN OPERATÖR GENELLEŞTİRME VE YAKLAŞIM ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Nazmiye GÖNÜL BİLGİN[1]

Esat BARS[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye GÖNÜL BİLGİN, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, ORCID:0000-0001-6300-6889, nazmiyegonul@beun.edu.tr

2 Öğretmen Esat Bars2, MEB Hatay Bezge İmam Hatip Ortaokulu, ORCID:0000-0003-1756-653X, esatbars1532018@gmail.com

Giriş

Yaklaşım kuramı; materyalleri polinomlar, operatörler ve fonksiyoneller olan günlük hayatta ortaya çıkan matematiksel problemlere çözüm arama aşamasında ilk başvurulan alanlardan biridir. Çünkü gündelik yaşamın zor problemlerinde, ortaya çıkan fonksiyonlarda, bir o kadar zor olup o fonksiyonlar yerine daha kolay çalışılabilecek fonksiyon ya da operatörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Yaklaşım kuramında yapılan polinom ve operatör tanımlamaları sayesinde hem farklı disiplinlerle ortak çalışma yapmak için uygulama alanı ortaya çıkmakta hem de teori bir adım daha öteye taşınmaktadır.

Bu düşünceden yola çıkarak aralık değişiminin operatör ve yaklaşım özellikleri üzerindeki etkilerini incelemek üzere oluşturacağımız operatör genelleştirmelerine geçmeden önce bu operatörle ilgili yapılan çalışmalara kısaca değinip değişken sınırlı aralık üzerinde çalışacağımız Gadjiev Ibragimov operatörüne ilişkin literatürdeki iki modifikasyondan bahsedelim.

(Ibragimov ve Gadjiev, 1970) tarafından tanımlanan bu operatör ile ilgili birçok önemli araştırma yapılmıştır. Bazıları şu şekilde verilebilir: (Coşkun, 2011) de operatörün ağırlıklı uzaylarda yaklaşımı ile ilgilenmiştir. (Gönül ve Coşkun, 2013) de operatörün [0,A] aralığında bir modifikasyonu tanımlanmış, (Deniz ve Aral, 2015) ve (Acar, 2017) de operatörün Durmeyer genellemeleri incelenmiştir. (Gönül Bilgin ve Coşkun, 2018) de operatörün literatürdeki bazı modifikasyonları karşılaştırılmıştır.

Gadjiev Ibragimov operatörüne ilişkin bir genelleme (Bozma ve Bars, 2022) de $\left[0,\frac{n+1}{n+2}\right]$ aralığı üzerinde aşağıdaki şekilde verilmiştir.

$$\tilde{L}_n(f,x) = \sum_{\theta=0}^{\infty} f\left(\frac{\theta+n+1}{\beta_n+n+2}\right) D_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} \tag{1.1}$$

(1.1) eşitliği ile verilen operatör için aşağıdaki eşitlikler geçerlidir (Bozma ve Bars, 2022).

1. $\tilde{L}_n(1,x) = 1,$
2. $\tilde{L}_n(t,x) = \frac{na_nx}{\beta_n+n+2} + \frac{n+1}{\beta_n+n+2},$
3. $\tilde{L}_n(t^2,x) = \frac{{a_n}^2n(n+m)x^2}{(\beta_n+n+2)^2} + \frac{na_nx(2n+3)}{(\beta_n+n+2)^2} + \frac{n+1}{(\beta_n+n+2)^2} + \frac{(n+1)^2}{(\beta_n+n+2)^2}.$

(1.1) eşitliği ile verilen operatörün $f: L_1\left[0,\frac{n+1}{n+2}\right] \to C\left[0,\frac{n+1}{n+2}\right]$ olmak üzere Kantorovich tipli bir genellemesi

$$\tilde{\tilde{L}}_n(f,x) = (\beta_n + n + 2)\sum_{\theta=0}^{\infty} D_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+1}{\beta_n+n+2}}^{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+n+2}} f(p)dp \quad (1.2)$$

şeklinde tanımlanmıştır. (1.2) operatörü için aşağıdaki eşitlikler sağlanır(Bozma ve Bars, 2022b).

1. $\tilde{\tilde{L}}_n(1,x) = 1,$

2. $\tilde{\tilde{L}}_n(t,x) = \frac{na_n x}{\beta_n+n+2} + \frac{2n+3}{2(\beta_n+n+2)},$

3. $\tilde{\tilde{L}}_n(t^2,x) = \frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^2}x^2 + \frac{(2n^2a_n+4na_n)}{(\beta_n+n+2)^2}x + \frac{3n^2+9n+7}{3(\beta_n+n+2)^2}.$

2. Operatörün Yapısı

Bu bölümde aralık değişimi ile kurulmuş operatörün yaklaşım özellikleri incelenecektir.

Tanım 2.1

a_n ve β_n; $\lim_{n\to\infty}\beta_n = \infty$, $\lim_{n\to\infty}\frac{a_n}{\beta_n} = 0$, $\lim_{n\to\infty}\frac{n+2}{\beta_n+2n+3} = 0$ ve $\lim_{n\to\infty}\frac{a_n}{\beta_n+2n+3}n = 1$ koşullarını sağlayan gerçel sayı dizileri olsun.

$K_{n,\theta}(x)$ ise θ ve n parametrelerine bağlı aşağıdaki koşulları sağlayan fonksiyon olsun.

$i)$ Her $n = 0,1,2,\ldots$ her $\theta = 0,1,2,\ldots$ ve her sonlu $x \in \left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]$ olmak üzere

$(-1)^\theta K_{n,\theta}(x) \geq 0$ dır.

$ii)$ Her $x \in \left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} = 1$ eşitliği geçerlidir.

$iii)$ Her $x \in \left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$K_{n,\theta}(x) = -nxK_{n+m,\theta-1}(x)$

eşitliği sağlanacak ve $n+m$ bir doğal sayı olacak biçimde bir m tam sayısı vardır.

Bu bilgiler yardımıyla Gadjiev Ibragimov operatörüne ilişkin bir genelleme

$$\mathfrak{G}_n^*(f,x) = \sum_{\theta=0}^{\infty} f\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} \tag{2.1}$$

şeklinde tanımlanır.

Önerme 2.1

$\mathfrak{G}_n^*(f,x)$ operatörü için aşağıdaki eşitlikler geçerlidir.

$i)$ $\mathfrak{G}_n^*(1,x) = 1,$

$ii)$ $\mathfrak{G}_n^*(t,x) = \dfrac{na_n x}{\beta_n+2n+3} + \dfrac{n+2}{\beta_n+2n+3},$

$iii)$ $\mathfrak{G}_n^*(t^2,x) = \dfrac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n+2n+3)^2} + \dfrac{na_n x(2n+5)}{(\beta_n+2n+3)^2}$

$+\dfrac{n+2}{(\beta_n+2n+3)^2} + \dfrac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}.$

Kanıt

$i)$ $\mathfrak{G}_n^*(1,x) = \displaystyle\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} = 1$

olduğu operatörün tanımından kolayca elde edilir.

$ii)$ $\mathfrak{G}_n^*(t,x) = \displaystyle\sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$

$= \displaystyle\sum_{\theta=1}^{\infty} \left(\frac{-nx}{\beta_n+2n+3}\right) K_{n+m,\theta-1}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{(\theta-1)!} + \frac{n+2}{\beta_n+2n+3}$

$= \left(\dfrac{na_n x}{\beta_n+2n+3}\right) \displaystyle\sum_{\theta=1}^{\infty} K_{n+m,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{(\theta-1)!} + \frac{n+2}{\beta_n+2n+3}$

olur. Burada

$(\theta \to \theta+1)$ dönüşümü yapılır ve $n+m \in \mathbb{N}$ olduğu düşünülürse

$$\mathfrak{G}_n^*(t,x) = \frac{na_n x}{\beta_n + 2n + 3} + \frac{n+2}{\beta_n + 2n + 3}$$

eşitliği elde edilir. Son olarak

$$iii)\ \mathfrak{G}_n^*(t^2,x) = \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{\theta + n + 2}{\beta_n + 2n + 3}\right)^2 K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$= \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{\theta^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+ \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{2\theta(n+2)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+ \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{(n+2)^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$= \sum_{\theta=2}^{\infty} \left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n+2m,\theta-2}(x) \frac{(-a_n)^{\theta-2}}{(\theta-2)!}$$

$$+ \frac{1}{\beta_n + 2n + 3} G_n(t,x) + \frac{(n+2)^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}$$

$$+ \sum_{\theta=1}^{\infty} \left(\frac{2(n+2)a_n nx}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n+m,\theta}(x) \frac{(-a_n)^{\theta-1}}{(\theta-1)!}$$

eşitlikleri yazılabilir. Burada

$(\theta \to \theta + 1)$ $(\theta \to \theta + 2)$ dönüşümleri yapılır ve $n + m\,, n + 2m \in \mathbb{N}$ olduğu dikkate alınırsa

$$\mathfrak{G}_n^*(t^2,x) = \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+ \frac{1}{\beta_n + 2n + 3} G_n(t,x) + \frac{(n+2)^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2}$$

$$+ \sum_{\theta=0}^{\infty} \left(\frac{2(n+2)a_n nx}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$= \frac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n+2n+3)^2} + \frac{na_n x(2n+5)}{(\beta_n+2n+3)^2} + \frac{n+2}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$+ \frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

eşitliği bulunur. Böylece kanıt tamamlanmış olur.

Teorem 2.1

$$\mathfrak{G}_n^*(f,x) = \sum_{\theta=0}^{\infty} f\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right) K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

operatörü ve her $f \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$$\lim_{n\to\infty} \|\mathfrak{G}_n^*(f,x) - f(x)\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

eşitliği geçerlidir.

Kanıt

Önerme 2.1 den

$$|\mathfrak{G}_n^*(1,x) - 1| = \left|\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} - 1\right| = 0$$

geçerli olduğundan

$$\lim_{n\to\infty} \left\|\tilde{G}_n(1,x) - 1\right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

bulunur. Benzer şekilde

$$|\mathfrak{G}_n^*(t,x) - x| = \left|\frac{na_n x}{\beta_n+2n+3} + \frac{n+2}{\beta_n+2n+3} - x\right|$$

$$= \left|x\left(\frac{na_n}{\beta_n+2n+3} - 1\right)\right| + \left|\frac{n+2}{\beta_n+2n+3}\right|$$

eşitliği yazılabileceğinden $x \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ ve $\lim_{n\to\infty} \frac{a_n}{\beta_n+2n+3} n = 1$ olduğundan

$$\max_{x \in \left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} |\mathfrak{G}_n^*(t,x) - x| = \leq \left|\frac{n+2}{2n+3}\right| \left|\frac{na_n}{\beta_n+2n+3} - 1\right|$$

$$+\left|\frac{n+2}{\beta_n+2n+3}\right|$$

eşitsizliği bulunur. Her iki tarafın limiti alınırsa

$$\lim_{n\to\infty}\|\mathfrak{G}_n^*(t,x)-x\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]}$$

$$\leq \lim_{n\to\infty}\left|\frac{n+2}{2n+3}\right| \lim_{n\to\infty}\left|\frac{na_n}{\beta_n+2n+3}-1\right| + \lim_{n\to\infty}\left|\frac{n+2}{\beta_n+n+2}\right| = 0$$

eşitsizliği doğru olacağından

$$\lim_{n\to\infty}\|\mathfrak{G}_n^*(t,x)-x\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

bulunur. Son olarak

$$|\mathfrak{G}_n^*(t^2,x)-x^2| = \left|x^2\left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^2}-1\right)+\frac{na_n(2n+5)x}{(\beta_n+2n+3)^2}\right.$$

$$\left.+\frac{n+2}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right|$$

eşitliği kullanılarak

$$\max_{x\in\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]}|\mathfrak{G}_n^*(t^2,x)-x^2| = \max_{x\in\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]}\left|x^2\left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^2}-1\right)\right.$$

$$\left.+\frac{na_n(2n+5)x}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{n+2}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right|$$

$$\leq\left(\frac{n+2}{2n+3}\right)^2\left|\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^2}-1\right|+\left|\frac{na_n(2n+5)}{(\beta_n+2n+3)^2}\right|\left|\frac{n+2}{2n+3}\right|$$

$$+\left|\frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right|$$

eşitsizliği bulunur. Böylece $\lim_{n\to\infty}\|\mathfrak{G}_n^*(t^2,x)-x^2\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$

eşitliği gösterilmiş olur. O halde her $f\in\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$$\lim_{n\to\infty}\|\mathfrak{G}_n^*(f,x)-f(x)\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

bulunur.

Teorem 2.2

Her $f \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$, yeterince büyük n sayısı ve (a_n), (β_n) dizilerinden bağımsız bir K sabiti için

$$\left\|\tilde{G}_n(f,x) - f(x)\right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} \leq K\omega\{f;\delta_n\}$$

eşitsizliği geçerlidir. Burada $\delta_n := \sqrt{\left(\frac{a_n n}{n} - 1\right)^2 + \left(\frac{n+2}{2n+3} - 1\right)^2}$ şeklindedir.

Kanıt

$$\left|\tilde{G}_n(f,x) - f(x)\right| \leq \sum_{\theta=0}^{\infty} \left|f\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right) - f(x)\right| K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

eşitsizliği geçerlidir. Süreklilik modülünün özelliklerinden$t = \frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}$ olarak seçilirse her $\delta_n > 0$ için

$$\left|f\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right) - f(x)\right| \leq \omega(f,\delta_n)\left(1 + \frac{\left|\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3} - x\right|}{\delta_n}\right)$$

yazılabilir. Doğrusallık ve pozitifliği kullanarak bu eşitsizlik operatör için uygulanırsa

$$\left|\tilde{G}_n(f,x) - f(x)\right| \leq \sum_{\theta=0}^{\infty} \omega(f,\delta_n)\left(1 + \frac{\left|\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3} - x\right|}{\delta_n}\right)$$

$$\times K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$= \omega(f,\delta_n)\left\{\frac{1}{\delta_n}\sum_{\theta=0}^{\infty}\left|\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3} - x\right| K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} + 1\right\}$$

eşitsizliği elde edilir. Burada Cauchy Schwarz eşitşizliğinden

$$\left|\tilde{G}_n(f,x) - f(x)\right| \leq \omega(f,\delta_n)\left\{\frac{1}{\delta_n}\left[\left|\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3} - x\right|^2 K_{n,\theta}(x)\right.\right.$$

$$\left.\left.\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\right]^{1/2}+1\right\}$$

eşitsizliğine ulaşılır. Diğer taraftan

$$\left|\tilde{G}_n(f,x)-f(x)\right| \leq \omega(f,\delta_n)\left\{\frac{1}{\delta_n}\left[\sum_{\theta=0}^{\infty}\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right)^2 K_{n,\theta}(x)\right.\right.$$

$$\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}-2x\sum_{\theta=0}^{\infty}\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right)K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$\left.\left.+x^2\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\right]^{1/2}+1\right\}$$

eşitsizliği geçerlidir. Buradan

$$\left|\tilde{G}_n(f,x)-f(x)\right| \leq \omega(f,\delta_n)\left\{\frac{1}{\delta_n}\left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right.\right.$$

$$+\frac{na_n x(2n+5)}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{n+2}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$\left.\left.+\left(\frac{n+2}{2n+3}\right)^2\right)-2\left(\frac{n+2}{2n+3}\right)\left(\frac{na_n x}{\beta_n+2n+3}+\frac{n+2}{\beta_n+2n+3}\right)^{1/2}+1\right\}$$

$$\leq \omega(f,\delta_n)\left\{\frac{1}{\delta_n}\frac{(n+2)^2}{(2n+3)^2}\left[\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^2}-2\frac{na_n}{\beta_n+2n+3}+1\right]\right.$$

$$\left.+\left(\frac{(n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}-2\left(\frac{n+2}{2n+3}\right)\frac{n+2}{\beta_n+2n+3}+1\right)^{1/2}\right\}$$

sonucuna ulaşılır. Burada

$$\delta_n := \sqrt{\left[\left(\frac{a_n n}{n}-1\right)^2+\left(\frac{n+2}{2n+3}-1\right)^2\right]}$$

olarak seçilirse kanıt tamamlanmış olur.

Tanım 2.2

$f: L_1\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right] \to C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ olmak üzere

$$\tilde{\tilde{G}}_n(f,x) = (\beta_n + 2n + 3)\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} f(p)dp$$

şeklinde tanımlı operatöre Gadjiev-Ibragimov tipli bir operatörün Kantorovich genellemesi denir. Burada $K_{n,\theta}(x)$; Tanım 2.1 deki koşulları sağlar.

Lemma 2.1

$L_1\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right] \to C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ olmak üzere

$$\tilde{\tilde{G}}_n(f,x) = (\beta_n + 2n + 3)\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} f(p)dp$$

operatörü için aşağıdaki eşitlikler sağlanır.

$i)$ $\tilde{\tilde{G}}_n(1,x) = 1,$

$ii)$ $\tilde{\tilde{G}}_n(t,x) = \dfrac{na_n x}{\beta_n + 2n + 3} + \dfrac{2n+5}{2(\beta_n + 2n + 3)},$

$iii)$ $\tilde{\tilde{G}}_n(t^2,x) = \dfrac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}x^2 + \dfrac{(2n^2 a_n + 6na_n)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}x + \dfrac{3n^2 + 15n + 19}{3(\beta_n + 2n + 3)^2}$

Kanıt

Operatörün tanımından kolayca

$$i)\ \tilde{\tilde{G}}_n(1,x) = (\beta_n + 2n + 3)\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} 1.dp = 1$$

eşitliği elde edilir.

$ii)$ Operatörün tanımı ve $(\theta \to \theta + 1)$ dönüşümü kullanılarak Önerme 2.1 i) ve ii) den

$$\tilde{\tilde{G}}_n(t,x) = (\beta_n + 2n + 3)\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} p\,dp$$

$$= \frac{na_n x}{\beta_n + 2n + 3} + \frac{2n+5}{2(\beta_n + 2n + 3)}$$

eşitliği kolayca bulunur.

$$iii)\ \tilde{\tilde{G}}_n(t^2,x) = (\beta_n + 2n + 3)\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+1}{\beta_n+n+2}}^{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+n+2}} p^2\,dp$$

$$= \frac{(\beta_n + 2n + 3)}{3}\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\left[\left(\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}\right)^3 - \left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right)^3\right]$$

$$= \frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}x^2 + \frac{(2n^2 a_n + 6na_n)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}x + \frac{3n^2 + 15n + 19}{3(\beta_n + 2n + 3)^2}$$

eşitliğine ulaşılır. Böylece lemma kanıtlanmış olur.

Teorem 2.3

$\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)$ operatörü ve her $f \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$$\lim_{n\to\infty}\left\|\tilde{G}_n(f,x) - f(x)\right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

eşitliği geçerlidir.

Kanıt

Kanıt için Lemma 2.1 de yer alan eşitliklerden yararlanılacaktır. İlk olarak

$$\left|\tilde{\tilde{G}}_n(1,x) - 1\right| = \left|\sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!} - 1\right| = 0$$

eşitliği geçerli olduğundan

$$\lim_{n\to\infty}\left\|\tilde{\tilde{G}}_n(1,x) - 1\right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

bulunur. Lemma 2.1 ii) den

$$\left|\tilde{\tilde{G}}_n(t,x) - x\right| = \left|\frac{na_n x}{\beta_n + 2n + 3} + \frac{2n+5}{2(\beta_n + 2n + 3)} - x\right|$$

$$\leq \left| x\left(\frac{na_n}{\beta_n + 2n + 3} - 1\right)\right| + \left|\frac{2n+5}{2(\beta_n + 2n + 3)}\right|$$

eşitsizliği yazılabilir. $x \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ ve $\lim_{n\to\infty} \frac{a_n}{\beta_n+2n+3} n = 1$ olmak üzere

$$\max_{x \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]} \left|\tilde{\tilde{G}}_n(t,x) - x\right| \leq \left|\frac{n+2}{2n+3}\right| \left|\frac{na_n}{\beta_n + 2n + 3} - 1\right|$$

$$+ \left|\frac{2n+5}{2(\beta_n + 2n + 3)}\right|$$

eşitsizliği geçerlidir. Her iki tarafın limiti alınırsa

$$\lim_{n\to\infty} \left\|\tilde{\tilde{G}}_n(t,x) - x\right\|_{C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

bulunur. Son olarak

$$\left|\tilde{\tilde{G}}_n(t^2,x) - x^2\right| = \left|\frac{{a_n}^2 n(n+m)x^2}{(\beta_n + 2n + 3)^2} + \frac{(2n^2 a_n + 6na_n)}{(\beta_n + 2n + 3)^2} x\right.$$

$$\left. + \frac{3n^2 + 15n + 19}{3(\beta_n + 2n + 3)^2} - x^2\right|$$

$$\max_{x \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]} \left|\tilde{\tilde{G}}_n(t^2,x) - x^2\right| \leq \left(\frac{n+2}{2n+3}\right)^2 \left|\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n + 2n + 3)^2} - 1\right|$$

$$+ \left|\frac{(2n^2 a_n + 6na_n)}{(\beta_n + 2n + 3)^2}\right| \left|\frac{n+2}{2n+3}\right| + \left|\frac{3n^2 + 15n + 19}{3(\beta_n + 2n + 3)^2}\right|$$

bulunur. Böylece

$$\lim_{n\to\infty} \left\|\tilde{\tilde{G}}_n(t^2,x) - x^2\right\|_{C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

olup Korovkin Teoreminden her $f \in C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$ için

$$\lim_{n\to\infty} \left\|\tilde{\tilde{G}}_n(f,x) - f(x)\right\|_{C\left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]} = 0$$

olduğu gösterilmiş olur.

Lemma 2.2

$\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)$ operatörü için aşağıdaki eşitlikler geçerlidir.

$$\boldsymbol{i})\ \tilde{\tilde{G}}_n(t^3,x)=\frac{{a_n}^3 n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+2n+3)^3}x^3+\left(\frac{3n^2{a_n}^2(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^3}\right.$$

$$\left.+\frac{42{a_n}^2 n(n+m)}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right)x^2+\left(\frac{(3n^3a_n+18n^2a_n)}{(\beta_n+2n+3)^3}\right.$$

$$\left.+\frac{110a_n n}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right)x+\frac{4n^3+30n^2+76n+65}{4(\beta_n+2n+3)^3},$$

$$\boldsymbol{ii})\ \tilde{\tilde{G}}_n(t^4,x)=\frac{{a_n}^4 n(n+m)(n+2m)(n+3m)}{(\beta_n+2n+3)^4}x^4$$

$$+\frac{(4n+16){a_n}^3 n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+2n+3)^4}x^3$$

$$+\frac{(6n^2+42n+75){a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^4}x^2$$

$$+\frac{(4n^3+36n^2+110n+114)a_n n}{(\beta_n+2n+3)^4}x$$

$$+\frac{(5n^4+50n^3+190n^2+325n+211)}{5(\beta_n+2n+3)^4}$$

Kanıt

$$i)\ \tilde{\tilde{G}}_n(t^3,x)=(\beta_n+2n+3)\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}}p^3.dp$$

$$=\frac{(\beta_n+2n+3)}{4}\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\left[\frac{(\theta+n+3)^2-(\theta+n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right]$$

$$\times\left[\frac{(\theta+n+3)^2+(\theta+n+2)^2}{(\beta_n+2n+3)^2}\right]$$

olur. Burada

$$\theta^3=\theta(\theta-1)(\theta-2)+3\theta^2-2\theta,\qquad \theta^2=\theta(\theta-1)+\theta$$

eşitlikleri yukarıda yerlerine yazılırsa;

$$\tilde{\tilde{G}}_n(t^3,x)$$
$$=\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\left[\frac{\left(4\theta(\theta-1)(\theta-2)+12n\theta(\theta-1)+42\theta(\theta-1)\right)}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right]$$
$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\left[\frac{(12\theta n^2+72\theta n+110\theta+4n^3+30n^2+76n+65)}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right]$$
$$=\frac{{a_n}^3n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+2n+3)^3}x^3+\left(\frac{3n^2{a_n}^2(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^3}+\right.$$
$$\left.\frac{42{a_n}^2n(n+m)}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right)x^2+\left(\frac{(3n^3a_n+18n^2a_n)}{(\beta_n+2n+3)^3}+\frac{110a_nn}{4(\beta_n+2n+3)^3}\right)x$$
$$+\frac{4n^3+30n^2+76n+65}{4(\beta_n+2n+3)^3}$$

bulunur. Böylece i) nin kanıtı biter.

$$ii)\ \tilde{\tilde{G}}_n(t^4,x)=(\beta_n+2n+3)\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}}p^4.dp$$
$$=\frac{(\beta_n+2n+3)}{5}\sum_{\theta=0}^{\infty}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}\left[\left[\frac{(\theta+n+3+\theta+n+2)}{\beta_n+2n+3}\right.\right.$$
$$\left.\times\frac{[(\theta+n+3)^4-(\theta+n+2)^4]}{(\beta_n+2n+3)^4}\right]-\left[\frac{(\theta+n+3)(\theta+n+2)}{(\beta_n+2n+3)^2}\right.$$
$$\left.\left.\times\frac{[(\theta+n+3)^3-(\theta+n+2)^3]}{(\beta_n+2n+3)^3}\right]\right]$$

eşitliğine ulaşılır. Burada

$$\theta^4=\theta(\theta-1)(\theta-2)(\theta-3)+6\theta^3-11\theta^2+6\theta$$
$$\theta^3=\theta(\theta-1)(\theta-2)+3\theta^2-2\theta$$
$$\theta^2=\theta(\theta-1)+\theta$$

eşitlikleri kullanılarak yukarıda yerlerine yazılırsa;

$$\tilde{\tilde{G}}_n(t^4,x)=\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{\theta(\theta-1)(\theta-2)(\theta-3)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{4n\theta(\theta-1)(\theta-2)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{16\theta(\theta-1)(\theta-2)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{6n^2\theta(\theta-1)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{42n\theta(\theta-1)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{75\theta(\theta-1)}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{4n^3\theta}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{36n^2\theta}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{110n\theta}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{114\theta}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$+\sum_{\theta=0}^{\infty}\frac{5n^4+50n^3+190n^2+325n+211}{(\beta_n+2n+3)^4}K_{n,\theta}(x)\frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

olur. Böylece gerekli düzenlemeler yapılarak istenen elde edilmiş olur.

Aşağıdaki Lemma da $\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)$ operatörünün ilk birkaç merkezi momenti verilmiştir.

Lemma 2.3

$\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)$ operatörünün ilk beş merkezi momenti için aşağıdaki eşitlikler geçerlidir.

$$i)\ \tilde{\tilde{G}}_n((t-x)^0,x)=1,$$

$$ii)\ \tilde{\tilde{G}}_n((t-x)^1,x)=\frac{na_n-\beta_n+n+2}{\beta_n+n+2}x+\frac{2n+3}{2(\beta_n+n+2)},$$

$$iii)\ \tilde{\tilde{G}}_n((t-x)^2,x)=\left(\frac{{a_n}^2n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^2}-\frac{2na_n}{\beta_n+n+2}+1\right)x^2$$

$$+\left(\frac{(2n^2a_n+4na_n)}{(\beta_n+n+2)^2}-\frac{2n+3}{\beta_n+n+2}\right)x+\frac{3n^2+9n+7}{3(\beta_n+n+2)^2},$$

$$iv)\ \tilde{\tilde{G}}_n((t-x)^3,x)=\left(\frac{{a_n}^3n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+n+2)^3}-\frac{3na_n}{\beta_n+n+2}\right.$$

$$\left.+\frac{3{a_n}^2n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^2}-1\right)x^3+\left(\frac{3n^2{a_n}^2(n+m)}{(\beta_n+n+2)^3}+\frac{30{a_n}^2n(n+m)}{4(\beta_n+n+2)^3}\right.$$

$$\left.+\frac{6n+9}{2(\beta_n+n+2)}+\frac{(6n^2a_n+12na_n)}{(\beta_n+n+2)^2}\right)x^2+\left(\frac{(3n^3a_n+12n^2a_n)}{(\beta_n+n+2)^3}\right.$$

$$\left.+\frac{50a_nn}{4(\beta_n+n+2)^3}+\frac{3n^2+9n+7}{(\beta_n+n+2)^2}\right)x+\frac{4n^3+18n^2+28n+15}{4(\beta_n+n+2)^3},$$

$$v)\ \tilde{\tilde{G}}_n((t-x)^4,x)=\left(\frac{{a_n}^4n(n+m)(n+2m)(n+3m)}{(\beta_n+n+2)^4}\right.$$

$$\left.-\frac{4{a_n}^3n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+n+2)^3}+\frac{6{a_n}^2n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^2}-\frac{4na_n}{\beta_n+n+2}+1\right)x^4$$

$$+\left(\frac{(4n+12){a_n}^3n(n+m)(n+2m)}{(\beta_n+n+2)^4}-\frac{12n^2{a_n}^2(n+m)}{(\beta_n+n+2)^3}\right.$$

$$\left.-\frac{30{a_n}^2n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^3}+\frac{(12n^2a_n+24na_n)}{(\beta_n+n+2)^2}-\frac{4n+6}{\beta_n+n+2}\right)x^3$$

$$+\left(\frac{(6n^2+30n+39){a_n}^2n(n+m)}{(\beta_n+n+2)^4}-\frac{(12n^3a_n+48n^2a_n)+50a_nn}{(\beta_n+n+2)^3}\right.$$

$$\left.+\frac{6n^2+18n+14}{(\beta_n+n+2)^2}\right)x^2+\left(\frac{(4n^3+24n^2+50n+36)a_nn}{(\beta_n+n+2)^4}\right.$$

$$\left.-\frac{4n^3+18n^2+28n+15}{(\beta_n+n+2)^3}\right)x+\frac{(5n^4+30n^3+70n^2+75n+31)}{5(\beta_n+n+2)^4}.$$

Teorem 2.4

Her $f \in \left[0, \frac{n+2}{2n+3}\right]$, yeterince büyük n sayısı ve (a_n), (β_n) dizilerinden bağımsız bir K sabiti için

$$\left\| \tilde{\tilde{G}}_n(f,x) - f(x) \right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} \leq K\omega\{f;\delta_n\}$$

eşitsizliği geçerlidir. Burada

$$\delta_n := \left\{ \left(\frac{a_n\, n}{(\beta_n+2n+3)} - 1 \right)^2 + \left(\frac{n a_n}{(\beta_n+2n+3)} - 1 \right) + \frac{n+1}{(\beta_n+2n+3)} \right\}^{\frac{1}{2}}.$$

Kanıt

$$\left| \tilde{\tilde{G}}_n(f,x) - f(x) \right| \leq (\beta_n + 2n + 3) \sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$\times \int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} |f(p) - f(x)| dp$$

eşitsizliği geçerli olduğundan süreklilik modülünün özellikleri kullanılarak her $\delta_n > 0$ için

$$|f(p) - f(x)| \leq \omega(f,\delta_n) \left(1 + \frac{(p-x)^2}{\delta^2} \right)$$

eşitsizliği yazılabilir. Doğrusallık ve pozitifliği kullanarak bu eşitsizlik yukarıda yerine yazılırsa

$$\left| \tilde{\tilde{G}}_n(f,x) - f(x) \right| \leq (\beta_n + 2n + 3) \sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$\times \int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} |f(p) - f(x)| dp$$

$$\leq \omega\{f;\delta\}(\beta_n + 2n + 3) \sum_{\theta=0}^{\infty} K_{n,\theta}(x) \frac{(-a_n)^\theta}{\theta!}$$

$$\times \int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} \left(1 + \frac{(p-x)^2}{\delta^2} \right) dp$$

olur. Böylece

$$\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} \left(1+\frac{(p-x)^2}{\delta^2}\right)dp = \left(\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}-\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right)$$

$$+\frac{1}{\delta^2}\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}}(p^2-2px+x^2)dp$$

eşitliği geçerli olur. Burada ikinci kısmı hesaplamak için

$\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}=a$ olarak tanımlansın.

$$\left(\frac{p^3}{3}-xp^2+x^2p\right)\Bigg|_a^{a+\frac{1}{\beta_n+2n+3}} = \frac{a^2}{\beta_n+2n+3}+\frac{a}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$+\frac{1}{3(\beta_n+2n+3)^3}-\frac{2ax}{\beta_n+2n+3}-\frac{x}{(\beta_n+2n+3)^2}+\frac{x^2}{\beta_n+2n+3}$$

eşitliği yazılabilir. a nın eşiti yerine yazılırsa

$$\left(\frac{p^3}{3}-xp^2+x^2p\right)\Bigg|_a^{a+\frac{1}{\beta_n+2n+3}} = \frac{\left(\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}\right)^2}{\beta_n+2n+3}+\frac{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$+\frac{1}{3(\beta_n+2n+3)^3}-\frac{2x\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}{\beta_n+2n+3}-\frac{x}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$+\frac{x^2}{\beta_n+2n+3}$$

$$=\frac{\theta^2+2\theta n+4\theta+n^2+4n+4}{(\beta_n+2n+3)^3}+\frac{\theta+n+2}{(\beta_n+2n+3)^3}$$

$$+\frac{1}{3(\beta_n+2n+3)^3}-\frac{2\theta x+2nx+4x}{(\beta_n+2n+3)^2}-\frac{x}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$+\frac{x^2}{\beta_n+2n+3}$$

olur. Böylece

$$\int_{\frac{\theta+n+2}{\beta_n+2n+3}}^{\frac{\theta+n+3}{\beta_n+2n+3}} \left(1+\frac{(p-x)^2}{\delta^2}\right) dp = \frac{1}{\beta_n+2n+3} + \frac{1}{\delta^2}\left[\frac{x^2}{\beta_n+2n+3}\right.$$

$$+\frac{\theta+n+2}{(\beta_n+2n+3)^3} + \frac{1}{3(\beta_n+2n+3)^3} - \frac{2\theta x+2nx+4x}{(\beta_n+2n+3)^2}$$

$$\left.-\frac{x}{(\beta_n+2n+3)^2} + \frac{\theta^2+2\theta n+4\theta+n^2+4n+4}{(\beta_n+2n+3)^3}\right]$$

eşitliği elde edilir. Böylece

$$\left|\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)-f(x)\right| \leq \omega\{f;\delta\} + \omega\{f;\delta\}\frac{1}{\delta^2}\left\{\left(\frac{{a_n}^2 n(n+m)}{(\beta_n+2n+3)^2}\right.\right.$$

$$\left.-\frac{2a_n\, n}{(\beta_n+2n+3)}+1\right)x^2\Bigg\} + \left(\frac{2a_n n^2+5a_n\, n}{(\beta_n+2n+3)^2} - \frac{2n+5}{(\beta_n+2n+3)}\right)x$$

$$\left.+\frac{3n^2+15n+19}{3(\beta_n+2n+3)^2}\right\}$$

eşitsizliğine ulaşılır. Dolayısıyla

$$\left\|\tilde{\tilde{G}}_n(f,x)-f(x)\right\|_{C\left[0,\frac{n+2}{2n+3}\right]} \leq K(\omega\{f;\delta_n\}\frac{1}{{\delta_n}^2}$$

$$\left\{\left(\frac{a_n\, n}{(\beta_n+2n+3)}-1\right)^2 + \left(\frac{na_n}{(\beta_n+2n+3)}-1\right) + \frac{n+1}{(\beta_n+2n+3)}\right\}\Bigg)$$

eşitsizliği bulunur. Burada δ_n seçimiyle istenen gösterilmiş olur.

3. Sonuç

Aralık değişimi neticesinde operatörün kuruluş özellikleri de şekillendiğinden, yaklaşım özelliklerinde bir kayıp yaşanmamıştır. Tanımladığımız operatör literatür de bu anlamda var olan çalışmalarla birlikte düşünüldüğünde, operatörün çalışmak için oldukça uygun olduğu ve operatör teorisini çalışmalarında kullanan diğer branşlar için tercih edilebilir yapıda olduğunu söyleyebiliriz. Sonuç olarak hazırladığımız bu çalışma kullanılarak birçok yeni araştırma yapılabilir. Büyükyazıcı, 2006,2012; Herdem ve Büyükyazıcı,2018,2021;

çalışmalarındaki operatörün q versiyonu; Bilgin ve Eren,2021,2023; çalışmalarındaki (p,q) şeklinde tanımlı operatör, Bilgin ve Çetinkaya,2018; Bilgin ve Özgür, 2019; çalışmalarında kurulan iki ve üç boyutlu operatörler, Aslan ve İzgi,2021 de tanımlanan GBS operatörü dikkate alınarak tanımladığımız operatör farklı perspektiflerden değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

[1] E. Deniz, A. Aral, Convergence properties of Ibragimov-Gadjiev-Durrmeyer operators, Creat. Math. Inform., 24(1) 17-26, 2015.

[2] G. Bozma, E. Bars, On the approximation with an Ibragimov-Gadjiev type operator, Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural and Medical Sciences, 9(20), 74-83, 2022.

[3] T. Coşkun, On a construction of positive linear operators for approximation of continuous functions in the weighted spaces, Journal of Computational Analysis and Applications, 13(4), 2011.

[4] İ. Büyükyazıcı, E. İbikli, Inverse theorems for Bernstein-Chlodowsky type polynomials, Journal of Mathematics of Kyoto University, 46(1), 21-29, 2006.

[5] İ. Büyükyazıcı, Direct and converse theorems for generalized Bernstein polynomials based on the q-integers, Journal of Applied Functional Analysis, 7(1-2) 81-91, 2012.

[6] I. I. Ibragimov, A. D. Gadjiev, On a certain family of linear positive operators, Soviet Math. Dokl. English Trans, 11, 1092-1095, 1970.

[7] N. Gonul, E. Coskun, Weighted approximation by positive linear operators, Proceedings of IMM of NAS of Azerbaijan, 36, 41-50, 2012.

[8] N. Gönül, E. Coşkun, Approximation with modified Gadjiev-Ibragimov operators in C[0,A], Journal of Computational Analysis and Applications, 15(1), 868-879, 2013.

[9] N. G. Bilgin, M. Cetinkaya, Approximation by three-dimensional q-Bernstein-Chlodowsky polynomials, Sakarya University Journal of Science, 22(6), 1774-1786, 2018.

[10] N. G. Bilgin, M. Eren, A generalization of two dimensional Bernstein-Stancu operators, Sinop University Journal of Science, 6(2), 130-142, 2021.

[11] N. G. Bilgin, M. Eren, Results on bivariate modified (p, q)-Bernstein type operators, Gazi University Journal of Science, 36(2), 1-1, 2023.

[12] N. G. Bilgin, N. Coşkun, Comparison result of some Gadjiev-Ibragimov type operators, Karaelmas Journal of Science and Engineering, 8(1), 188-196, 2018.

[13] N. G. Bilgin, N. Ozgur, Approximation by two dimensional Gadjiev-Ibragimov type operators, Ikonion Journal of Mathematics, 1(1), 1-10, 2019.

[14] R. Aslan, A. İzgi, Approximation by one and two variables of the Bernstein-Schurer-Type operators and associated GBS operators on symmetrical mobile interval, Journal of Function Spaces, 2021.

[15] S. Herdem, İ. Büyükyazıcı, Ibragimov–Gadjiev operators based on q-integers, Advances in Difference Equations 2018:304,1-10, 2018.

[16] S. Herdem, İ. Büyükyazıcı, Weighted approximation by q-Ibragimov-Gadjiev operators, Mathematical Communications, 25(2), 201-212, 2020.

[17] T. Acar, Rate of convergence for Ibragimov-Gadjiev-Durrmeyer operators, Demonstratio Mathematica, 50(1), 119-129, 2017.

BÖLÜM 20

ANTALYA İLİNDE DOĞAL VE YENİLEBİLİR BAZI MAKROMANTAR TÜRLERİNİN ELEMENT DÜZEYLERİ

Emre Cem Eraslan[1],
*Hasan Akgül**[1],
Mustafa Sevindik[2]

1 Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye.
2 Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Fen ve Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Osmaniye, Türkiye.

*Sorumlu yazar email: hakgul@akdeniz.edu.tr

1. GİRİŞ

Mantarlar, doğada her yerde bulunabilen ve orman ekosistemlerinde önemli roller üstlenen çok çeşitlilikte olan organizmalardır (Petkovšek ve Pokorny 2013). Tarihin eski zamanlardan itibaren mantarların insanlar tarafından tatları, dokuları, aromaları ve besleyici özelliklerinden dolayı doğal gıda materyali olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Akgül vd. 2021; Sevindik 2021; İşlek vd. 2021). Ayrıca mantarların besin değerlerinin yanında doğada organik madde yıkımında rol aldıklarından kullandıkları substrat içeriğine bağlı olarak bünyelerinde ve bulundukları ortamda element içerinde farklılığa sebep olurlar ve tarımsal kültür bitkileri, meyveler ve sebzelere oranla daha fazla element konsantrasyonuna sahiptirler (Akgül vd. 2016).

Yenilebilir mantarların özellikle de doğada yetişenlerin bileşimleri, mineral ve besin değerleri hakkındaki araştırmalar sebzeler, mevveler ve bitkiler ile karşılaştırıldığında son yıllara kadar sınırlı sayıda olduğu rapor edilmesine rağmen bazı mantar türlerinin, bünyelerinde hem önemli besin elementlerini hem de ağır metalleri biriktirmektedirler (Akgül vd. 2017; Kalač 2013).

Yeryüzünde şu an da tahminen 14.000 mantar türü olduğu bu türlerin yaklaşık %50'sinin değişen yenilebilirlik potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir ve 3000 tür içeren yaklaşık 31 cinsin başlıca yenilebilir mantarlar olduğu rapor edilmiştir. Aynı zamanda 80'den fazla ülkede 1000'den fazla mantar türü gıda olarak tüketilmektedir (Halbwachs vd. 2016; Sevindik vd. 2017). Ülkemizde ise 5865 makromantar türü olduğu bunların 2728'i Ascomycota bölümüne, 2782'si Basidiomycota bölümüne ait olduğu raporlanmıştır (Sesli vd. 2020). Ayrıca 300 civarında türün yenilebilir, 100 civarında türün ise zehirli olduğu belirtilmiştir (Pekşen 2015).

Mantarların besinsel özelliklerinin dışında antioksidan, antimikrobiyal, antikanser, antiviral, antiinflamatuar, antibakteriyal, nematosidal, kardiyovasküler ve bağışıklık uyarıcı biyolojik aktivitelere de sahiptirler (Sevindik vd. 2018a; İnci vd 2022; Sevindik vd. 2018b; Sevindik vd. 2017; Sevindik vd. 2018c; Bal vd. 2019; Eraslan vd. 2021; Sevindik vd. 2018d; Sevindik vd. 2021a; Alves vd. 2012; Suay vd. 2000; Villares vd. 2012; Murcia vd. 2002; Chellal and Lukasova 1995; Janakat vd. 2004; Fortas and Dib-Belahouel 2007; Al-Marzooky 1981; Deshmukh vd. 2018).

2. MANTARLARDA MİNERAL MADDELER

Mantarlarda bir tür içindeki her bir mineral içeriğinde geniş değişkenlik olduğu 1970'li yıllarda yapılan ilk analizlerle belirlenmiştir. Gövdelerindeki element içerikleri türlere bağlı olmasına rağmen cinsler içinde benzerliklerde bildirilmiştir fakat kesin bilgi sınırlıdır. 1980'lerde gerçekleştirilen öncü çalışmalarda substrat içeriği element alımında önemli bir

faktör olduğu gibi tek tek elementlerin alımında da büyük farklılıklar vardır (Kalač 2019).

Mantarlar, kutuplar, sıcak çöller, aşırı tuzlu topraklar vb. gibi düşmanca habitatlar da ve karasal ve sucul her türlü ortamda bulunabilen organizmalardır (Gaad 2017). Mantarlar da bitkiler ve mikroplar gibi toprak mineral ayrıştırılmasında ve element döngüsüne katkıda bulunurlar. Miselleri ile organik ve mineral toprakları kolonize ederek çeşitli kimyasal bileşikler üretirler (Örneğin, organik asitler). Asitler, mineral yüzeylerden ana mineraller gibi besin maddelerini filtre eder ve serbest hale gelen elementler daha sonra konukçu bitkilere taşınabilir. Ayrıca hifler dışında ormanların geniş alanlarına yayılmış kök benzeri yapılara sahip rizomorflar da mineral elementlerin alımına katılırlar (Kalač 2019).

Doğal yetişen mantarlar, toprağın yüzey tabakasını kaplayan geniş miselyum ağı nedeniyle kısa bir süre içinde büyük miktarlarda su ve mineralleri bünyesine alabilirler (Mazurkiewicz ve Podlasińska 2014).

İnsan beslenmesinde istenen P, K, Ca, Mg, Na, Fe, Mn, Zn ve Cu gibi minerallerin yenilebilir doğal mantarlarda bol olduğu; bu arada önceki çalışmalarda As, Hg, Cd ve Pb gibi istenmeyen yüksek seviyelerde toksik elementlerin de var olduğu bildirilmiştir (Falandysz ve Borovička 2013). Mantarın biyobirikim kapasitesi genellikle mantarın yaşam tarzından, meyve veren vücudun yaşından, spesifik tür ve elementten ve pH, organik madde ve kirlilik gibi çevreden etkilenir (Falandysz ve Borovička 2013).

Bazı elementler hayati öneme sahip olmalarına ve canlı sistemlerde önemli roller oynamalarına rağmen, aşırı tüketildiklerinde toksik etkilere neden olabilirler (Olumuyiwa vd. 2007; Tüzen vd. 2007). Mineral maddeler Kalać (2019)'a göre 6 grup halindedir.

1. Önemli temel elementler: K, P, Mg, Ca, Na;

2. Temel eser elementler: B, Co, Cu, Cr, Fe, Mn, Mo, Ni, Se ve Zn;

3. Zararlı sağlık etkisi olan eser elementler: Ag, As, Ba, Be, Cd, Hg, Pb ve Tl;

4. Nadir Dünya elementleri: Ce, Dy, Er, Eu, Gd, Ho, La, Lu, Nd, Pr, Sc, Sm, Tb, Tm, Y ve Yb;

5. Besinsel olarak gerekli olmayan elementler: Al, Au, Bi, Ga, Ge, Hf, In, Li, Rb, Re, Sb, Sc, Sr, Te, Th, Ti, U, V ve Zr;

6. Platin grubu elementleri: Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru.

Antalya ili Ülkemizin nüfus yoğunluğunun en yüksek olduğu 5. ildir ve mantar sektöründe yapılan üretimin yarısından fazlası bu ilde yapılmaktadır (Sığırcı vd. 2014; Çandır 2014).

Kalsiyum Elementi:

Kalsiyum elementinin atom ağırlığı 40'tır ve insan vücut ağırlığının yaklaşık olarak %2'sini oluşturmakla beraber bu miktar doğumdan 20 li yaşlara kadar 180 mg kalsiyum birikmesiyle meydana gelir. Kalsiyum %99 ile en çok kemiklerde bulunur. Birçok hücresel fonksiyonlar, belli nöromusküler aktivite kalsiyuma iyon yoğunluğuna bağlıdır. Bu miktar hücre geçirgenliğinde ve bazı enzim aktivitelerinde çok önemlidir. Mantarlardaki kalsiyum içeriği sebzelerin çoğunda bulunandan oldukça düşüktür (Kalać 2019, Tayfur 1991).

Kadmiyum Elementi:

Tüm biyolojik süreçler üzerinde olumsuz etkiler gösteren, çevre ve gıda kalitesi üzerinde çok zararlı etkiler bulunan en eko toksik metallerden biri kadmiyum elementidir (Kabata-Pendias ve Szteke 2015). Bu element cıvadan (Hg) sonra ikinci riskli mantar eser elementi olarak kabul edilen ve çok zehirli bir metaldir (Hogan 2010).

Krom Elementi:

Krom elementi biyoelement olarak kabul edilir. Çünkü doğada her yerde bulunabilmekle birlikte hava, su, toprak ve biyolojik materyallerde oluşabilir (Macfie vd. 2010). Temiz olmayan yerlerde gelişen doğal mantarlar önemli miktarda gövdelerinde bu elementi, genetik özelliklerine, alanın kirliliğine bağlı olarak biriktirebilirler (Vázquez vd. 2016).

Nikel Elementi:

Atmosferde fuel-oil ve türevlerinin yakılması, Ni madenlerinin işlenmesi veya rafine edilmesi, kömürün yakılması sonucu nikel sülfat emisyonu ortaya çıkar. Nikelin kullanım alanlarının başında demir üretimi veya diğer metallerin alaşımlarında, bu metallerin elektrolizle kaplanması için katalizör olarak, para basılmasında, pillerde ve bazı bataryalarda, renkli camların boyanmasında kullanılır (Boğa 2007). Mantarlar bu elementi farklı kısımlarında çok farklı miktarlarda biriktirebilirler (Kalać 2019).

Demir Elementi:

Periyodik elementler tablosunda 8. grubun bir metali olan demir (Fe), litosferin önemli bir bileşenidir ve birçok iz elementin davranışında özel bir rol oynar ve bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda makro ve mikro besinler arasında ara konumdadır (Kabata-Pendias ve Szteke 2015). Demirin mantarların meyve veren gövdeleri içindeki dağılımı, bazı türlerde şapkalarındaki içerik saplardan daha yüksek olmasına rağmen bu durum birçok türde benzer olarak görünmektedir (Muszyznska et al., 2017).

Bu derlemede Antalya ilinde en çok bilinen ve tüketilen *Agaricus arvensis, Boletus edulis, Cantharellus cibarius, Hydnum repandum* ve *La-*

ctarius deliciosus mantar türlerinin Ca, Cd, Cr, Cu, Fe mineral madde içeriklerinin daha önce başka yazarlar tarafından yapılmış olan çalışmalar ve literatür aralığı ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Tablo 1. *Agaricus arvesis türünün mg/kg cinsinden mineral madde konsantrasyonları*

	Michelot vd. 1998	Sarıkürkçü vd. 2011	Rzymski vd. 2017	Tüzen vd. 2007	Vetter 1990	Mleczek vd. 2021	Keskin vd. 2021	Kautmanová vd. 2021	Uzun vd. 2011
Ca	1280				1142	340	91.5		460
Cd	43	54.2		2.5	17.30	1.19	0.16	38.87	0.32
Cr	0.94	5.5	0.23		1.27		0.16	1.1	
Cu	352	187	47	44.8	153.4	23.8	29.14	255.6	71
Fe	62.8	1056	64	740	258	103	54.4	220	32

Agaricus arvesis türünün daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (Tablo 1) Ca elementi miktarı en düşük 91.5 mg/kg en yüksek 1280 mg/kg olarak, en düşük Cd miktarı en düşük 0.16 mg/kg en yüksek 54.2 mg/kg olarak, Cr elementi en düşük 0.16 mg/kg en yüksek 5.5 mg/kg olarak, Cu elementi en düşük 23.8 mg/kg en yüksek 352 mg/kg olarak, Fe elementi en düşük 32 mg/kg en yüksek 1056 mg/kg olarak belirlemişlerdir.

Literatür aralıklarına göre *A arvesis*'in Ca içerikleri Keskin vd. 2021 hariç diğer tüm araştırmacıların sonuçlarına göre literatür aralığı içindedir. *A. arvesis*'in Cd içerikleri sonuçlarına göre Uzun vd., Keskin vd., Mleczek vd., Tüzen vd. hariç literatür aralığı içerisindedir. *A. arvesis*'in Cr içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içindedir. *A. arvesis*'in Cu içerikleri Michelot vd., Sarıkürkçü vd., Vetter vd., Kautmanová vd.'nin sonuçları literatür aralığının çok üzerinde, Rzymski vd., Tüzen vd., Mleczek vd., Keskin vd.'nin sonuçları literatür aralığının çok altında, Uzun vd.'nin sonucu ise literatür sınırındadır. *A arvesis*'in Fe içerikleri Sarıkürkçü vd. sonucu literatür aralığının üzerinde, diğer tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir.

Tablo 2. *Boletus edulis türünün mg/kg cinsinden mineral madde konsantrasyonları*

	Su vd. 2018	Zhang vd. 2010	Falandysz vd. 2008	Frankowska vd. 2010	Falandysz vd. 2011	Liu vd. 2016	Çağlar ırmak vd. 2002	Dimitrijevic vd. 2016
Ca	282		55	94		973	11.95	112.86
Cd	11.5	3.3	4.0	5.5	5.5	1.1		1.83
Cr	18		0.14					1.04
Cu	47	25	26	47	54	44	7.86	15.47
Fe	853	53		79	110	351	7.39	55.21

Boletus edulis türünün daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (Tablo 2) Ca elementi miktarı en düşük 11.95 mg/kg en yüksek 973 mg/kg olarak, en düşük Cd miktarı en düşük 1.1 mg/kg en yüksek 11.5 mg/kg olarak, Cr elementi en düşük 0.14 mg/kg en yüksek 18 mg/kg olarak, Cu elementi en düşük 15.47 mg/kg en yüksek 47 mg/kg olarak, Fe elementi en düşük 7.39 mg/kg en yüksek 853 mg/kg olarak tespit etmişlerdir.

Literatür aralıklarına göre *B. edulis*'in Ca içerikleri tüm araştırmacıların sonuçlarına göre literatür aralığı içerisindedir. *B. edulis*'in Cd içerikleri Su vd.'nin sonucu literatür aralığı üzerinde, diğer tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. *B. edulis*'in Cr içerikleri Su vd.'nin sonucu literatür aralığı içerisinde, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığı altındadır. *B. edulis*'in Cu içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı altındadır. *B. edulis*'in Fe içerikleri Çağlarırmak vd.'nin sonucu literatür aralığının altında, Su vd.'nin sonucu literatür aralığı üzerinde, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir.

Tablo 3. *Cantharellus cibarius türünün mg/kg cinsinden mineral madde konsantrasyonları*

	Drewnowska ve Falandysz 2015	Ouzouni vd. 2009	Mleczek vd. 2013	Mazurkiewicz ve Podlasinska 2014	Dospatliev ve Ivanova 2017	Falandysz ve Drewnowska 2015	Konuk vd. 2007	Falandysz vd. 2017
Ca	560		68		459.6	180	4.57	
Cd	0.20	0.38				0.39	0.036	0.26
Cr	0.15	1.57		1.01		0.16	0.69	
Cu	36	32.49		38.8	27.57	43	0.05	37
Fe	120	118.2	98.1		82.29	72	8.54	

Cantharellus cibarius türünün daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (Tablo 3) Ca elementi miktarı en düşük 4.57 mg/kg en yüksek 560 mg/kg olarak, en düşük Cd miktarı en düşük 0.036 mg/kg en yüksek 0.39 mg/kg olarak, Cr elementi en düşük 0.15 mg/kg en yüksek 1.57 mg/kg olarak, Cu elementi en düşük 0.05 mg/kg en yüksek 43 mg/kg olarak, Fe elementi en düşük 8.54 mg/kg en yüksek 120 mg/kg olarak bulmuşlardır.

Literatür aralıklarına göre *C. cibarius'*un Ca içerikleri Konuk vd.'nin sonucu literatür aralığının altında, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. *C. cibarius'*un Cd içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. *C. cibarius'*un Cr içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığının altındadır. *C. cibarius'*un Cu içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığının altındadır. *C. cibarius'*un Fe içerikleri Konuk vd.'nin sonucu literatür aralığının altında, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir.

Tablo 4. *Hydnum repandum türünün mg/kg cinsinden mineral madde konsantrasyonları*

	Demirbaş 2001	Yamaç vd. 2007	Tüzen vd. 1998	Sesli ve Tüzen 1999	Ouxouni vd. 2007	Dursun vd. 2006	Sarıkürkçü vd. 2020	Keskin vd. 2022
Ca	68.5					7859.2		138.9
Cd	0.76	0.26	3.42	3.61	0.21	0.7	0.35	
Cr	1.68	5.24			2.44	25.9		0.22
Cu	6.84	23.80	5.15	16.3	24.3	12.5	11.30	14.37
Fe	33.5	502	72.5	125	317	1889.6	163	42.1

Hydnum repandum türünün daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (Tablo 4) Ca elementi miktarı en düşük 68.5 mg/kg en yüksek 7859.2 mg/kg olarak, en düşük Cd miktarı en düşük 0.21 mg/kg en yüksek 3.61 mg/kg olarak, Cr elementi en düşük 0.22 mg/kg en yüksek 25.9 mg/kg olarak, Cu elementi en düşük 5.15 mg/kg en yüksek 24.3 mg/kg olarak, Fe elementi en düşük 33.5 mg/kg en yüksek 1889.6 mg/kg olarak belirlemişlerdir.

Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Ca içerikleri Dursun vd.'nin sonucu literatür aralığının çok üzerinde, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Cd içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Cr içerikleri Dursun vd.'nin sonucu literatür aralığı içerisinde, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığının altındadır. Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Cu içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığının altındadır. Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Fe içerikleri Dursun vd.'nin sonucu literatür aralığının üzerinde, diğer tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir.

Tablo 5. *Lactarius deliciosus türünün mg/kg cinsinden mineral madde konsantrasyonları*

	Aloupi vd. 2012	Haro vd. 2020	Kosanic vd. 2016	Rubio vd. 2018	Erdoğan vd. 2006	Sesli ve Dalman 2006	Konuk vd. 2007	Keskin vd. 2021
Ca		430					124	92.5
Cd	0.15		0.54	0.006	0.65		0.030	0.91
Cr	0.04		1.11	0.16			0.36	
Cu	6.9	8.05	15.49	1.64	7.93	75.6	0.018	6.04
Fe	29.8	1190	216.83	10.9	110	900	7.6	44.2

Lactarius deliciosus türünün daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (Tablo 5) Ca elementi miktarı en düşük 92.5 mg/kg en yüksek 430 mg/kg olarak, en düşük Cd miktarı en düşük 0.006 mg/kg en yüksek 0.91 mg/kg

olarak, Cr elementi en düşük 0.04 mg/kg en yüksek 1.11 mg/kg olarak, Cu elementi en düşük 0.018 mg/kg en yüksek 15.49 mg/kg olarak, Fe elementi en düşük 7.6 mg/kg en yüksek 900 mg/kg olarak bildirmişlerdir.

Literatür aralıklarına göre *L. deliciosus*'un Ca içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. Literatür aralıklarına göre *H. repandum*'un Cd içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı içerisindedir. *L. deliciosus*'un Cr içerikleri tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığı altındadır. *L. deliciosus*'un Cu içerikleri Sesli ve Dalman'nın sonucu literatür aralığının içerisinde, diğer araştırmacıların sonuçları literatür aralığının altındadır. *L. deliciosus*'un Fe içerikleri Rubio vd. ve Konuk vd.'nin sonuçları literatür aralığının altında, Haro vd.'nin sonucu literatür aralığının üzerinde, diğer tüm araştırmacıların sonuçları literatür aralığının içerisindedir.

Tablo 6. *Mantarların element düzeylerinin literatür aralık değerleri*

Elementler	Svoboda ve Chrastny 2008; Zhu vd. 2011; Mallikarjuna vd. 2013; Kalać 2019	
	En düşük değer	**En yüksek değer**
Ca	50 mg/kg	1000 mg/kg
Cd	0.01 mg/kg	8.27 mg/kg
Cr	10.7 mg/kg	42.7 mg/kg
Cu	71 mg/kg	95 mg/kg
Fe	14.6 mg/kg	835 mg/kg

3. SONUÇ

Mantar türlerinin birçoğu yüksek besin değerleri, organik bileşik ve biyoelement içerikleri nedeniyle fonksiyonel gıda olarak kabul edilirler. İnsan sağlığı üzerinde çok fazla yararlı etkileri olan ve bazı hastalıkların riskini azaltan doğal besin kaynakları olan mantarların daha önce yapılmış olan araştırmalarda görüldüğü üzere çok çeşitli aralıklarda mineral madde birikimleri bilinmektedir. Bu içerik farklılıkları mantarın yetiştiği alanların kirli ve temiz olmasına, türlerin genetik yapılarının farklılıklarına, ekolojik ve antropolojik etkilere, toprağın element birikimine, mantarın yetiştiği alanda maden ve endüstriyel kuruluşların olup olmamasına ve zirai ilaç kalıntılarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak daha önce yapılmış çalışmalar ve elementlerin literatür aralıklarının sunduğu bilgiler ışığında Antalya ilinde yetişen *Agaricus arvensis, Boletus edulis, Cantharellus cibarius, Hydnum repandum* ve *Lactarius deliciosus* mantarlarının kirli olmayan habitatlardan tüketilmeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Akgül, H., Sevindik, M., Coban, C., Alli, H., & Selamoglu, Z. (2017). New Approaches in Traditional and Complementary Alternative Medicine Practices: *Auricularia auricula* and *Trametes versicolor*. *J Tradit Med Clin Natur*, *6*(2), 239.

Akgül, H., Aslan, A., Akata, I., Günal, S., Bal, C., & Baba, H. (2021). Phenolic Content and Biological Activities of *Trametes hirsuta*. *Fresenius Environmental Bulletin*, *30*, 4130-4135.

Akgül, H., Sevindik, M., Akata, I., Altuntaş, D., Bal, C., & Doğan, M. (2016). *Macrolepiota procera* (Scop.) Singer. Mantarının Ağır Metal İçeriklerinin ve Oksidatif Stres Durumunun Belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, *20*(3), 504-508.

Al-Marzooky MA (1981) Truffles in Eye Disease. In: *Proceedings of International Conference on Islamic Medicine*, Kuwait

Aloupi, M., Koutrotsios, G., Koulousaris, M., & Kalogeropoulos, N. (2012). Trace Metal Contents in Wild Edible Mushrooms Growing on Serpentine and Volcanic Soils on The Island of Lesvos, Greece. *Ecotoxicology and environmental safety*, *78*, 184-194.

Alves, M. J., Ferreira, I. C., Martins, A., & Pintado, M. (2012). Antimicrobial Activity of Wild Mushroom Extracts Against Clinical Isolates Resistant to Different Antibiotics. *Journal of Applied Microbiology*, *113*(2), 466-475.

Bal, C., Sevindik, M., Akgül, H., & Selamoglu, Z. (2019). Oxidative Stress Index and Antioxidant Capacity of *Lepista nuda* Collected from Gaziantep/Turkey. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, *37*(1), 1-5.

Boğa, A. (2007). Ağır Metallerin Özellikleri ve Etki Yolları. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana*, 16, 218.

Chellal, A., & Lukasova, E. (1995). Evidence for Antibiotics in Two Algerien Truffles *Terfezia* and *Tirmania*. *Pharmazie*, *50*(3), 228-229.

Çaglarlrmak, N., Unal, K., & Otles, S. (2002). Nutritional Value of Edible Wild Mushrooms Collected from the Black Sea Region of Turkey. *Micologia Aplicada International*, *14*(1), 1-5.

Çandır, A. (2014). Antalya Ticaret Borsası, Antalya.

Dan, Z., Aneta, F., Grayna, J., Anna, K. K., Magorzata, D., Daria, W., ... & Jerzy, F. (2010). Metals of King Bolete (*Boletus edulis*) Bull.: Fr. Collected at the Same Site Over Two Years. *African Journal of Agricultural Research*, *5*(22), 3050-3055.

Demirbaş, A. (2001). Concentrations of 21 Metals in 18 Species of Mushrooms Growing in The East Black Sea region. *Food chemistry*, *75*(4), 453-457.

Deshmukh, S. K., Prakash, V., & Ranjan, N. (2018). Marine fungi: A Source of Potential Anticancer Compounds. *Frontiers in microbiology*, *8*, 2536.

Dimitrijevic, M. V., Mitic, V. D., Cvetkovic, J. S., Stankov Jovanovic, V. P., Mutic, J. J., & Nikolic Mandic, S. D. (2016). Update on Element Content Profiles in Eleven Wild Edible Mushrooms from Family *Boletaceae*. *European Food Research and Technology*, *242*(1), 1-10.

Dospatliev, L., & Ivanova, M. (2017). ICP Determination of Pb, Mn, Cu, Zn, Fe, K, Na, P, Mg and Ca in Edible Wild Mushroom *Cantharellus cibarius*. *Appl. Res. Technics Technologies & Education*, *5*, 66-71.

Drewnowska, M., & Falandysz, J. (2015). Investigation on Mineral Composition and Accumulation by Popular Edible Mushroom Common Chanterelle (*Cantharellus cibarius*). *Ecotoxicology and environmental safety*, *113*, 9-17.

Dursun, N., Özcan, M. M., Kaşık, G., & Öztürk, C. (2006). Mineral Contents of 34 Species of Edible Mushrooms Growing Wild in Turkey. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *86*(7), 1087-1094.

Eraslan, E. C., Altuntas, D., Baba, H., Bal, C., Akgül, H., Akata, I., & Sevindik, M. (2021). Some Biological Activities and Element Contents of Ethanol Extract of Wild Edible Mushroom *Morchella esculenta*. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, *39*(1), 24-28.

Erdoğan, S., Yilmaz-Ersela, F., & Merdivan, M. (2006). Macro and Micro Element Contents in Fruiting Bodies of Wild Edible Mushrooms from Muğla in Southwest Anatolia, Turkey.

Falandysz, J., & Borovička, J. (2013). Macro and Trace Mineral Constituents and Radionuclides in Mushrooms—Health Benefits and Risks, *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 97, no. 2, pp. 477–501.

Falandysz, J., & Drewnowska, M. (2015). Macro and Trace Elements in Common Chanterelle (*Cantharellus cibarius*) Mushroom from The European Background Areas in Poland: Composition, Accumulation, Dietary Exposure and Data Review for Species. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, *50*(5), 374-387.

Falandysz, J., Chudzińska, M., Barałkiewicz, D., Drewnowska, M., & Hanć, A. (2017). Toxic Elements and Bio-metals in Cantharellus mushrooms from Poland and China. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(12), 11472-11482.

Falandysz, J., Frankowska, A., Jarzyńska, G., Dryżałowska, A., Kojta, A. K., & Zhang, D. (2011). Survey on Composition and Bioconcentration Potential of 12 Metallic Elements in King Bolete (*Boletus edulis*) Mushroom that Emerged at 11 Spatially Distant Sites. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, *46*(3), 231-246.

Falandysz, J., Kunito, T., Kubota, R., Bielawski, L., Frankowska, A., Falandysz, J. J., & Tanabe, S. (2008). Multivariate Characterization of Elements Accumulated in King Bolete *Boletus edulis* Mushroom at Lowland and High Mountain Regions. *Journal of Environmental Science and Health Part*

A, *43*(14), 1692-1699.

Fortas, Z., & Belahouel-Dib, S. (2007). Extraction des Substances Bioactives des Terfez d'Algérie et Mise en évidence de leur Activité Antimicrobienne. *Rég. Arid*, *1*, 280-282.

Frankowska, A., Ziółkowska, J., Bielawski, L., & Falandysz, J. (2010). Profile and Bioconcentration of Minerals by King Bolete (*Boletus edulis*) from the Płocka Dale in Poland. *Food Additives and Contaminants: Part B*, *3*(1), 1-6.

Gadd, G. M. (2017). The Geomycology of Elemental Cycling and Transformations in The Environment. *Microbiology spectrum*, *5*(1), 5-1.

Halbwachs, H., Simmel, J., & Baessler, C. (2016). Tales and Mysteries of Fungal Fruiting: How Morphological and Physiological Traits Affect a Pileate Lifestyle. *Fungal Biology Reviews*, *30*(2), 36-61.

Haro, A., Trescastro, A., Lara, L., Fernández-Fígares, I., Nieto, R., & Seiquer, I. (2020). Mineral Elements Content of Wild Growing Edible Mushrooms from The Southeast of Spain. *Journal of Food Composition and Analysis*, *91*, 103504.

Hogan, M. (2010). Heavy Metal. Encyclopedia of Earth. National Council for Science and the Environment, Washington, DC., USA.

İnci, Ş., Sevindik, M., Kırbağ, S., & Akgül, H. (2022). Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activity of *Hymenochaete rubiginosa*. IJNPR Vol.13(1), 67-71.

İşlek, C., Saridogan, B. G. O., Sevindik, M., Akata, I. (2021). Biological Activities and Heavy Metal Contents of Some *Pholiota* Species. Fresenius Environmental Bulletin, 30(06), 6109-6114.

Janakat, S., Al-Fakhiri, S., & Sallal, A. K. (2004). A Promising Peptide Antibiotic from Terfezia Claveryi Aqueous Extract Against *Staphylococcus aureus* in vitro. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *18*(10), 810-813.

Kabata-Pendias, A., & Szteke, B. (2015). Trace Elements in Abiotic and Biotic Environments. *Taylor & Francis,* 468.

Kalač, P. (2013). A Review of Chemical Composition and Nutritional Value of Wild-Growing and Cultivated Mushrooms. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *93*(2), 209-218.

Kalač, P. (2019). Mineral composition and radioactivity of edible mushrooms. *Academic Press.*

Kautmanová, I., Brachtýr, O., Gbúrová Štubňová, E., Szabóová, D., Šottník, P., & Lalinská-Voleková, B. (2021). Potentially Toxic Elements in Macromycetes and Plants from Areas Affected by Antimony Mining. *Biologia*, *76*(7), 2133-2159.

Keskin, F., Sarikurkcu, C., Akata, I., & Tepe, B. (2021). Metal Concentrations of Wild Mushroom Species Collected from Belgrad Forest (Istanbul, Turkey) with Their Health Risk Assessments. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(27), 36193-36204.

Keskin, F., Sarikurkcu, C., Demirak, A., Akata, I., & Sihoglu Tepe, A. (2022). Wild Mushrooms from Ilgaz Mountain National Park (Western Black Sea, Turkey): Element Concentrations and Their Health Risk Assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, *29*(21), 31923-31942.

Konuk, M., Afyon, A., & Yagiz, D. (2007). Minor Element and Heavy Metal Contents of Wild Growing and Edible Mushrooms from Western Black Sea Region of Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, *16*(11A), 1359.

Kosanić, M., Ranković, B., Rančić, A., & Stanojković, T. (2016). Evaluation of Metal Concentration and Antioxidant, Antimicrobial and Anticancer Potentials of Two Edible Mushrooms *Lactarius deliciosus* and *Macrolepiota procera. Journal of food and drug analysis*, *24*(3), 477-484.

Liu, Y., Chen, D., You, Y., Zeng, S., Li, Y., Tang, Q., ... & Chen, D. (2016). Nutritional Composition of Boletus Mushrooms from Southwest China and Their Antihyperglycemic and Antioxidant Activities. *Food chemistry*, *211*, 83-91.

Macfie, A., Hagan, E. and Zhitkovich, A. (2010). Mechanism of DNA− Protein Cross-Linking by Chromium. *Chemical research in toxicology*, 23(2), 341-347.

Mallikarjuna, S.E., Ranjini, A., Haware, D.J., Vijayalakshmi, M.R., Shashirekha, M.N. and Rajarathnam, S. (2013). Mineral Composition of Four Edible Mushrooms. *Journal of Chemistry*, vol *2013*, 805284.

Mazurkiewicz, N., & Podlasińska, J. (2014). Bioaccumulation of Trace Elements in Wild-Growing Edible Mushrooms from Lubuskie Voivodeship, Poland," *Chemistry and Ecology*, vol. 30, no. 2, pp. 110–117.

Michelot, D., Siobud, E., Doré, J. C., Viel, C., & Poirier, F. (1998). Update on Metal Content Profiles in Mushrooms—Toxicological Implications and Tentative Approach to The Mechanisms of Bioaccumulation. *Toxicon*, *36*(12), 1997-2012.

Mleczek, M., Budka, A., Kalač, P., Siwulski, M., & Niedzielski, P. (2021). Family and Species as Determinants Modulating Mineral Composition of Selected Wild-growing Mushroom Species. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(1), 389-404.

Mleczek, M., Siwulski, M., Stuper-Szablewska, K., Sobieralski, K., Magdziak, Z., & Goliński, P. (2013). Accumulation of elements by Edible Mushroom Species II. A Comparison of Aluminium, Barium And Nutritional Element Contents. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, *48*(4), 308-317.

Murcia, M. A., Martinez-Tome, M., Jiménez, A. M., Vera, A. M., Honrubia, M.,

& Parras, P. (2002). Antioxidant Activity of Edible Fungi (Truffles and Mushrooms): Losses During Industrial Processing. *Journal of food protection*, *65*(10), 1614-1622.

Muszyńska, B., Piotrowska, J., Krakowska, A., Gruba, A., Kała, K., Sułkowska-Ziaja, K., ... & Opoka, W. (2017). Study of Physiologically Active Components in Different Parts of Fruiting Bodies of Varieties of *Agaricus bisporus* (White mushroom). *European Food Research and Technology*, *243*(12), 2135-2145.

Olumuyiwa, S.F., Oluwatoyin, O.A., Olanrewaja, O. and Steve, R.A. (2007). Chemical Composition and Toxic Trace Element Composition of Some Nigerian Edible Wild Mushroom. *International Journal Of Food Science And Technology*, 43(1), 24-29.

Ouzouni, P. K., Petridis, D., Koller, W. D., & Riganakos, K. A. (2009). Nutritional Value and Metal Content of Wild Edible Mushrooms Collected from West Macedonia and Epirus, Greece. *Food Chemistry*, *115*(4), 1575-1580.

Ouzouni, P. K., Veltsistas, P. G., Paleologos, E. K., & Riganakos, K. A. (2007). Determination of Metal Content in Wild Edible Mushroom Species from Regions of Greece. *Journal of Food Composition and Analysis*, *20*(6), 480-486.

Pekşen, A. (2015). Mantar Zehirlenmeleri ve Başlıca Zehirli Mantarlar. *Ordu'da Gıda Güvenliği Dergisi,* 25, 11-17.

Petkovšek, S. A. S., & Pokorny, B. (2013). Lead and Cadmium in Mushrooms from The Vicinity of Two Large Emission Sources in Slovenia. *Science of the Total Environment*, *443*, 944-954.

Rubio, C., Martínez, C., Paz, S., Gutiérrez, A. J., González-Weller, D., Revert, C., ... & Hardisson, A. (2018). Trace Element and Toxic Metal Intake from The Consumption of Canned Mushrooms Marketed in Spain. *Environmental monitoring and assessment*, *190*(4), 1-10.

Rzymski, P., Mleczek, M., Siwulski, M., Jasińska, A., Budka, A., Niedzielski, P., ... & Budzyńska, S. (2017). Multielemental Analysis of Fruit Bodies of Three Cultivated Commercial *Agaricus* Species. *Journal of Food Composition and Analysis*, *59*, 170-178.

Sarikurkcu, C., Akata, I., Guven, G., & Tepe, B. (2020). Metal Concentration and Health Risk Assessment of Wild Mushrooms Collected from The Black Sea Region of Turkey. *Environmental Science and Pollution Research*, *27*(21), 26419-26441.

Sarikurkcu, C., Copur, M., Yildiz, D., & Akata, I. (2011). Metal Concentration of Wild Edible Mushrooms in Soguksu National Park in Turkey. *Food Chemistry*, *128*(3), 731-734.

Sesli, E., & Dalman, Ö. (2006). Concentrations of Trace Elements in Fruiting Bodies of Wild Growing Fungi in Rize Province of Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, *18*(3).

Sesli, E., & Tüzen, M. (1999). Levels of Trace Elements in The Fruiting Bodies of Macrofungi Growing in the East Black Sea region of Turkey. *Food Chemistry*, *65*(4), 453-460.

Sesli, E., Asan, A., Selçuk, F., Abacı Günyar, Ö., Akata, I., Akgül, H., Yoltaş, A. vd. (2020). Türkiye Mantarları Listesi. ANG Vakfı Yayınları. İstanbul.

Sevindik, M., Akgül, H., Akata, I., & Selamoglu, Z. (2017). *Geastrum pectinatum* as an Alternative Antioxidant Source with Some Biochemical Analysis. *Medical Mycology: Open Access*, *3*(2), 1-4.

Sevindik, M., Akgül, H., Bal, C., & Selamoglu, Z. (2018a). Phenolic contents, Oxidant/Antioxidant Potential and Heavy Metal Levels in *Cyclocybe cylindracea*. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, *52*(3), 437-441.

Sevindik, M., Akgül, H., Korkmaz, A. I., & Sen, I. (2018b). Antioxidant Potantials of *Helvella leucomelaena* and *Sarcosphaera coronaria*. *J Bacteriol Mycol Open Access*, *6*(2), 00173.

Sevindik, M., Akgül, H., Selamoglu, Z., Braidy, N. (2021). Antioxidant, Antimicrobial and Neuroprotective Effects of *Octaviania asterosperma* in vitro. Mycology, 12(2), 128-138.

Sevindik, M., Baba, H., Bal, C., Colak, O., & Akgül, H. (2018c). Antioxidant, Oxidant and Antimicrobial Capacities of (*Physarum album* Bull.) Chevall. *JBMOA*, *6*(6), 317-320.

Sevindik, M., Bal, C., & Akgül, H. (2018d). Comparison of Antioxidant Potentials of The Wild and Cultivated forms of Edible *Pleurotus ostreatus* and *Agaricus bisporus* Mushrooms. *Turkish Journal of Life Sciences*, *3*(2), 263-266.

Sevindik, M., Özdemir, B., Braidy, N., Akgül, H., Akata, İ., & Selamoğlu, Z. (2021a). Potential Cardiogenic Effects of Poisonous Mushrooms. *Mantar Dergisi*, *12*(1), 80-86.

Sevindik, M., Rasul, A., Hussain, G., Anwar, H., Zahoor, M. K., Sarfraz, I., ... & Selamoglu, Z. (2018). Determination of Anti-oxidative, Anti-Microbial Activity and Heavy Metal Contents of *Leucoagaricus leucothites*. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*.

Sığırcı, M., Ramazanoğlu, L., Dallı, A. ve Ünlü, A. (2014). 1. Yemeklik Mantar Çalıştayı, 12-13 Mayıs, 2014, *Bitkisel Üretim Genel Müdürlüğü*, *Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı*, Antalya.

Su, J., Zhang, J., Li, J., Li, T., Liu, H., & Wang, Y. (2018). Determination of Mineral Contents of Wild *Boletus edulis* Mushroom and its Edible Safety Assessment. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, *53*(7), 454-463.

Suay, I., Arenal, F., Asensio, F. J., Basilio, A., Angeles Cabello, M., Teresa Díez, M., ... & Francisca Vicente, M. (2000). Screening of Basidiomycetes for

Antimicrobial Activities. *Antonie van Leeuwenhoek*, *78*(2), 129-140.

Svoboda, L. and Chrastný, V. (2008). Levels of Eight Trace Elements in Edible Mushrooms from A Rural Area. *Food Additives and Contaminants*, 25(1), 51-58.

Tayfur, M. (1991). Kalsiyum. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, *20*(2), 251-255.

Tüzen, M., Özdemir, M., & Demirbaş, A. (1998). Study of Heavy Metals in Some Cultivated and Uncultivated Mushrooms of Turkish Origin. *Food Chemistry*, *63*(2), 247-251.

Tüzen, M., Sesli, E., & Soylak, M. (2007). Trace Element Levels of Mushroom Species from East Black Sea Region of Turkey. *Food Control*, *18*(7), 806-810.

Uzun, Y., Genccelep, H., Kaya, A., & Akcay, M. E. (2011). The Mineral Contents of Some Wild Edible Mushrooms. *Ekoloji Dergisi*, *20*(80).

Vázquez, E. L., García, F. P., & Canales, M. G. (2016). Major and Trace Minerals Present in Wild Mushrooms. *American-Eurasian J Agric Environ Sci*, *16*(6), 1145-1158.

Vetter, J. (1990). Mineral Element Content of Edible and Poisonous Macrofungi. *Acta Alimentaria*, *19*(1), 27-40.

Villares, A., García-Lafuente, A., Guillamón, E., & Ramos, Á. (2012). Identification and Quantification of Ergosterol and Phenolic Compounds Occurring in *Tuber* spp. truffles. *Journal of food composition and analysis*, *26*(1-2), 177-182.

Yamaç, M., Yıldız, D., Sarıkürkcü, C., Çelikkollu, M., & Solak, M. H. (2007). Heavy Metals in Some Edible Mushrooms from The Central Anatolia, Turkey. *Food Chemistry*, *103*(2), 263-267.

Zhu, F., Qu, L., Fan, W., Qiao, M., Hao, H. and Wang, X. (2011). Assessment of Heavy Metals in Some Wild Edible Mushrooms Collected from Yunnan Province, China. *Environmental monitoring and assessment*, 179(1), 191-199.