

“

# FEN BİLİMLERİ

ALANINDA ULUSLARARASI ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

*Aralık 2024*

EDİTÖRLER

PROF. DR. GÜNAY ÖZTÜRK

PROF. DR. ALPASLAN DAYANGAÇ

”

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief** • C. Cansın Selin Temana

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design** • Serüven Yayınevi

**Birinci Basım / First Edition** • © Aralık 2024

**ISBN** • 978-625-5955-26-5

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

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

**Serüven Yayınevi / Serüven Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

**Telefon / Phone:** 05437675765

**web:** www.seruvenyayinevi.com

**e-mail:** seruvenyayinevi@gmail.com

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# FEN

Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeler

ARALIK 2024

EDİTÖRLER

PROF. DR. GÜNAY ÖZTÜRK  
PROF. DR. ALPASLAN DAYANGAÇ



## İÇİNDEKİLER

### KOPERNİK DEVRİMİ ÜZERİNE

*Murat YILDIZ*..... 1

### SIVI KRİSTALLERİN TASARIMINDA KULLANILAN ORGANİKLERİN YAPISAL VE ELEKTRONİK ÖZELLİKLERİ

*Muhammed Samed GÜVEN*..... 17

*Mustafa KARAKAYA* ..... 17

### HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE SFİNGOLİPİD METABOLİZMASI

*Yağmur KİRAZ* ..... 29

### PENDİMETHALİN *HERBİSİTİNİN CARTHAMUS TINCTORIUS* L. (DİNÇER) KÖK UCU HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ MİTOTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

*Neslihan TAŞAR*..... 49

*Gülçin Beker AKBULUT* ..... 49

### FUNGUSLARIN BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

*Tuğba NAFİZOĞLU*..... 63

*Şeyda ALBAYRAK* ..... 63

### HÜCRESEL ADAPTASYON MEKANİZMALARI

*Gulsah Yıldız Deniz* ..... 81

MİKROKAPSÜLENMİŞ FAZ DEĞİŞİM MALZEMELERİ  
*Ruhan ALTUN ANAYURT* ..... 89

BENZOİN SENTEZİNDE ORGANOKATALİZÖR OLARAK  
KULLANILAN BENZİMİDAZOL KAYNAKLI N-HETEROSİKLİK  
KARBEN (NHC) ÖNCÜLLERİNİN ETKİNLİKLERİ  
*Ülkü Yılmaz* ..... 105

GRAFEN KATKILI POLİMER KOMPOZİTLERİN CEVAP YÜZEY  
YÖNTEMİ İLE İLETKENLİĞİNİN OPTİMİZASYONU  
*Güzin PIHTILI YILDIZ* ..... 119

HEİSENBERG'TE FİZİK VE FELSEFE İLİŞKİSİ  
*Murat YILDIZ*..... 135

AGAT OLUŞUM MEKANİZMALARI VE AGAT TÜRLERİ  
*Meltem GÜRBÜZ* ..... 153  
*Başak BEKTAŞ* ..... 153

OPTOELEKTRONİK ORGANİKLERDE LİNEER OLMAYAN OPTİK  
ETKİLER İÇİN HESAPLAMALAR  
*Muhammed Samed GÜVEN*..... 181  
*Mustafa KARAKAYA* ..... 181

SERBEST RADİKALLER, ANTİOKSİDANLAR VE ANTİOKSİDAN  
KAPASİTE TAYİN YÖNTEMLERİ  
*Ayşe Nihan AÇIKKAPI*..... 197

# BÖLÜM 1

## KOPERNİK DEVRİMİ ÜZERİNE

*Murat YILDIZ*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr. Murat Yıldız, Karamanoğlu Mehmetbey Ü. Fizik Böl.,  
ORCID ID: 0000-0003-2746-4190

1543 yılında Kopernik' in astronomi devrimi ile başlayan dünya merkezli evrenden güneş merkezli evren anlayışına geçiş belki de kendini her şeyin merkezinde hisseden biricik insanoğlunun tanrısının kendine verdiği yüce değerden, bağlılığından uzaklaşıyor hissi verdiğinden o yıllarda bu bilimsel çalışmalara aşırı bir tepki doğurmuştu. Aristo' dan bu yana dünya merkezli evren insanlığa kendini hem sosyolojik bakımdan hem de tanrıyla ilişkisi bakımından daha güvende hissettiriyordu. Evet, bir bilimsel kuramın insanların hayatında sadece bilimsel değişiklikler yaratmıyor birçok psikolojik, sosyolojik felsefik gibi açılardan değişiklikler yaratıyor. Modernizmin başlangıcı da sayılabilecek bu olay nasıl olurda bu kadar değişikliğe yol açabiliyor diye sormadan edemiyor insan. Günümüzde ilköğretim ve ortaöğretim okullarında sıradan olan ve her zaman temin edilebilen bir teleskop ile Galileo' nun yıllarca gözlem yaptığı teleskop karşılaştırıldığı zaman daha iyi olduğu görülebilir ve o gün için ortaya çıkan büyük buluşların ne büyük emekler içerdiği ve bu emeklerin toplumun geleceğindeki yarattığı etkilerin teknik ve bilimsel çalışmalar yüzünden olduğu üzerine tekrar tekrar düşünmemiz ve düşündürtmemiz icap eder. Thales, Anaksagoras, Anaximendires, parmenides, Sokrates, Platon, Aristo, Hypatia, Batlamyus, Farabi, Heysem, İbni Sina, Biruni, İbni Rüşd, Bacon' lar, Descartes, Kopernik, Galileo, Newton, ..Einstein gibi bilim adamları, düşünürler bizim evreni anlama biçimimizi sürekli değiştirmişler ve bu devler birbirinin omuzlarında yükselerek günümüzdeki bilgi yığınına birbirleriyle çatışarak, anlaşarak hem yükseltmişler hem değiştirmişler aynı zamanda onlarla hiç görüşmesek de yaşayan bizleri hamur gibi halden hale sokmuşlar. Bilim geçmişten günümüze hem düşünce hem teknik hem sosyolojik hem de felsefi olarak içinde yaşadığımız dünyayı derinden etkilemeye devam ediyor, son olarak 2024 fizik Nobel ödülleri yapay zekâ üzerine verilmesi ve önümüzdeki on yıllarda etkisini artırmaya ve insanoğlunu hangi yöne evrilteceği daha şimdiden merak konusu olmaya devam ediyor. Bu kitap bölümünü Thomas S. Kuhn' un “Kopernik Devrimi ( Batı düşüncesinin gelişiminde gezegen astronomisi)” (Kuhn, 2007) adlı kitabını göz önüne alarak aradan geçen yılların değerlendirilmesi ve günümüz bakış açısıyla yeniden ele almak istedim. Giriş bölümünden sonra astronomik, bilimsel ve düşünsel olarak ayrı ayrı üzerine düşünülecek ve sonuç bölümü ile noktalanacak.

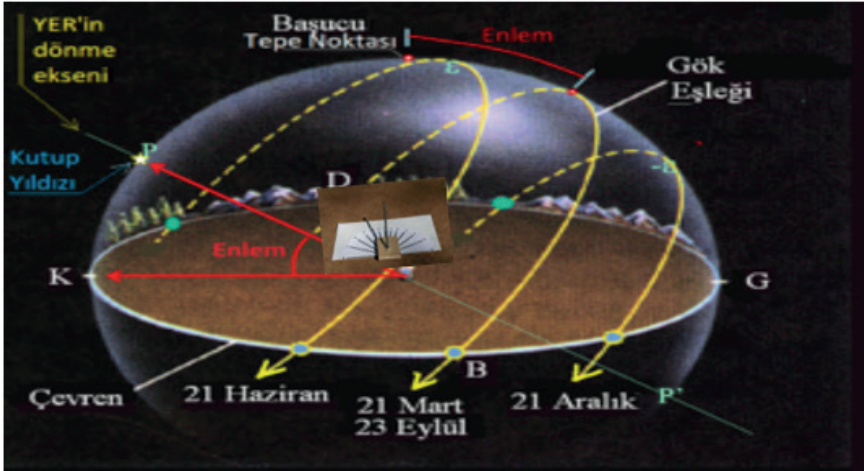
### **Güneş ve Dünya anlayışı**

İlkel zamanlarda insanoğlunun evren anlayışı yaşadığı coğrafya ve gökyüzü ile birebir alakadardı. Mısırlıların çizmiş olduğu haritalarda Nil nehrinin etkilerinin, tanrılarının, gökyüzünü anlamlandırma kabiliyetlerinin etkisi görülmektedir. Hint ve Babil toplumlarının evren algısı yine bir anlamlandırma arayışı olarak görülebilir. İnsanın varlığını devam ettirmesi için kendine ve çevresine bir anlam yüklemesi gerekiyor ve toplumun oluşturulmasında din, akrabalık, milliyet gibi kavramların yanında doğayla, evren-



le de bir bağ kurduğu tarihsel gözlemlerden anlaşılabilir. Günümüzde bu kavramlar tekrar sorgulanabilir. Yani ne kadar insanın anlam arayışında bu düşünceler etkili diye. Günümüzde modernleşen insanın dünyasında bireyselleşmenin arttığı ve birleştirici unsurların gerektiği kadar önemsenmediği müşahade edilebilir özellikle batı toplumlarında. Bilimin ilerlemesi ile evren anlayışımızda deneyin, gözlemin etkisi ve teknolojinin gelişmesi ile de artık psikolojik etkiden çok veri ile doğrulanan bir anlayışa doğru da evrildiğimiz gözlemlenebilir. Günümüz toplumunun artık eski çağlara göre daha gerçekçi olduğu söylenebilir. Bu cümlelerden sonra biraz güneşin ve dünyanın birlikte hareketlerini eski çağlardan günümüze doğru irdeleyelim.

Güneş saati deneylerinde bilindiği gibi kısa veya uzun boylu çubuklardan yararlanılmaktadır. Eski çağlarda özellikle mısırlılarda kullanılan bu çubuk gnomon olarak adlandırılmaktadır. Bu çubukların kullanımı genellikle düz bir zeminde yere dik olarak yerleştirilip güneşin gnomon üzerindeki etkisi ile oluşan gölgelerin analiz edilmesi ile elde edilen sonuçlardan mevsimler, doğa olayları, özellikle mısırdaki Nil nehri ile alakalı izlenimler değerlendiriliyordu. Tabii ki gnomon'un kullanımında en kısa gölgenin gösterdiği yön ise kuzey idi. Gnomon ile birlikte saat, dakika kavramları ortaya su saatlerinin yardımıyla ortaya çıktı. Gnomon ölçümlerinin bahar, yaz ve kış verileri farklı farklı idi. Güneşin yıllık devinimleri üzerine daha ayrıntılı düşünülmesi ile birlikte mısırlılar zamanında günümüzün 365 gün yaklaşık 6 saatlik kavramını aşmak için beş günlük bir tatil dönemi eklemişlerdir. Bu zaman dilimi çeşitli zamanlarda eklemelerle çıkarmalarla dönüştürerek, evrilerek günümüze gelmiştir.



Şekil 1: Gnomon ve yaz, kış, bahar ılımları

Eski çağlarda yıldızların gözlenmesi ışık kirliliğinin daha az olması ve yıldızlardaki değişimin güneşe kıyasla daha az olması daha net gözlem sonuçları alınması bakımından daha başarılı idi. Günümüzde ki insanlar gökyüzünü yorumlama ve kullanma bakımından eski çağ insanlarına nazaran daha başarılı dememiz biraz zor gözüküyor. Okullarımızda öğrenim gören birçok çocuğumuzun, geceleri kutup yıldızını göstermesi çok kolay olmayacaktır. Kuzey göklerinde büyük ayı takımyıldızında tavayı bulduğumuz zaman büyük tavanın tasındaki iki yıldızdan yukarıya doğru bakıldığında kutup yıldızı bulunabilecektir. Ama zamanımızdaki büyük değişimler böyle bir ilgiyi veya çevreyi algılama isteğimizi minimuma doğru indirmekte ve bazı güzelliklerinde farkına varmamızı da engellemektedir.

Milattan önce 3000 yıllarında yıldızların gözlemlenmesi ve gökyüzü, evren algıları üzerine çalışmalar olmasına rağmen mısırlılardaki gökyüzü ve evren tecrübeleri ile yunanlılardaki karşılaştırıldığı zaman, mısırlıların gökyüzü olaylarında, evren algılarında daha tanrısal bir bakışa sahip oldukları görülmekte neden niçin sorularına verdikleri yanıtlar bu bakış açısıyla oluşturdukları görülürken yunanlılarda neden niçin sorularına doğadan edindikleri gözlemler ile hava, ateş, toprak, su bağlamında cevap verdikleri görülmektedir. Yunanlıların bu düşünce biçimine evrilmeleri dikkat çekici ve bu bilimi daha doğru bir yörüngeye oturttukları görülmektedir. Bu çalışmalar mutlak anlamda doğru bir bakış açısı sunmadığını da belirtirken çalışmaların ekseninin bugünkü bizim anladığımız bilim düşüncesine yaklaşıma başladığının bir göstergesi olduğundan dolayı değerli görülebilir. Yine Aristo'nun fizik kitabı dikkatlice okunduğu zaman birçok fizik yaklaşımının günümüz modern fiziği ile uyuşmadığını gözleyebiliriz, fakat burada belirtmek istediğim durum, bu fikirlerin daha bilimsel düşünce tarzının oluşmaya başladığını ve doğa, gökyüzü, evren olaylarının artık metafiziksel yaklaşımdan ziyade gözlem, geometri, matematik üzerinde düşünülen ve insanın evrimi ile ortaya çıkan, daha insani olan bir düzleme inmiş olmasını çok önemli buluyorum (Aristoteles, 2014).

Bu gözlem ve deneye bağlı durum bugünkü batı düşüncesinin de temelinde yer alan astronomik gelişmelerinin artık kozmoloji anlayışını da değiştirmeye başlamıştır. Kitapta iki küreli evren olarak adlandırılan terimde insanlar için iç küre, yıldızlar için de bir dış küre önerilmiştir (Kuhn, 2007, s. 64). Özellikle küre önerilmesinin sebebi eski çağlardan bu yana kürenin simetrik olması ve mükemmel bir geometrik şekil olmasının yanında Platon'un da bahsettiği Tanrıya yakışan cismin kusursuz küre olması gerektiğini söyler. Bu benzetim kozmolojik bakış için bir temeldir. Babillerin yaklaşımına ek bir küre daha gelmiş ve dış küre 23 saat 56 dakika da bir devir yaparak çemberler meydana getirerek yeni düşüncelere ufuk açacaktır. İki küreli evren yaklaşımı gerçekten yıldız olaylarının açıklanmasında çok başarılı idi. Bu modelin en önemli yanı, güneş ve yıldızları gözlemlemek isteyen bir kişi

için güneşin 365 gün 6 saat zaman aralığında doğuya doğru, yıldızların ise 23 saat 56 dakika da bir batı yönüne gitmelerini çok ekonomik bir şekilde tasvir edebilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu model kolay kullanımı sayesinde günümüzde haritacılık, denizcilik gibi alanlarda kullanılmaktadır. Kopernikçi evren anlayışına göre iki küreli evren anlayışı daha sade olduğu için bazı referans kitaplarında giriş cümlesi dünyanın hala merkezi olarak ele alınacağı belirtilmektedir. Bu da modelin basit ve kolay kullanıma sahip olduğunu gösterir. Bu tasarruf ilkesi belki de gökyüzüne baktığımız zaman her şeyin bizim etrafımızda ve merkezinde bizim olduğumuz ve tanrının muhteşem yarattığı bu güzel büyük gökyüzünü bize verdiği için şükrettiğimiz bir duygu olması hala kalplerimizde değişmeden durduğunu gösteriyor. Bu modelin etkileri üzerine düşünüldüğü zaman tarihteki birçok bilimsel keşfin temelinde olduğu gözlemlenebilir. Kıtaların, adaların keşfi bu keşifler sonucunda ticaret yollarının ortaya çıkışı, kültür aktarımlarının meydana gelmesi, savaş sonuçlarındaki etkisi, dünyanın fiziksel ve geometrik yapısı gibi birçok etkisi olduğu aşikârdır. Kopernikçi evrenin atasının veya çıkış noktasının iki evren modelinin olduğu asla unutulmamalıdır. Çünkü Koperniğe bir ilham gelmemiştir. Bütün devrimler öncekileri anlayarak yeniden farklı ve özgün düşünmeyle başlar. Yine ikili evren modeline benzer birçok model ortaya çıkmıştır. Demokritos gibi atomcular dünyayı da atomlardan oluşan ve diğer gök cisimlerinin de atomlardan oluştuğu ve devinen cisimler olarak yorumladılar, bunun yanında sonsuz bir evren tasavvuru içindeydiler. Pisagor gibi düşünürler dünya, güneş ve diğer yıldızların birlikte bir ateşin çevresinde döndüğünü öne sürdüler. Sisamlı Aristarkos güneşin diğer yıldızların merkezinde olduğunu ve dünyanın güneşin etrafında olduğunu söylüyordu (Kuhn, 2007, s. 88). Bu açıdan bakıldığı zaman Aristarkos aslında Koperniğe en çok yaklaşan düşünürdü. Gerçekte 6-4. yüzyıllar arasında yaşayan bu düşünürlerin isabetli görüşleri, sezgileri insanı hayrete düşürüyor yine Karl Popper'ın Bitmeyen Arayış kitabında belirttiği gibi “zira metafizik fikirler çoğunlukla bilimsel fikirlerin öncüleri idi.”



Şekil 2: iki küreli evrende yaklaşık gezegen yörüngeleri. (Kuhn, 2007, s. 101)

Gezegenerlere gelince Kopernik' in başlıca devrimi gerçekleştirilmesine olanak sağlayan iki küreli evren modelini sorgulamaya sebep olmuştur. Gezen hareketlerindeki düzensizlikler güneye kuzeye sapmalarından dolayı düzensizliklerini araştırmaya doğru itmiştir. Ay üzerine düşünüldüğü zaman periyotlarının hesaplanması ve kolayca modellenmesi uygarlığın gelişmesinde, zaman aralıklarını ölçmede bir referans olmuştur. Ayın bu davranışları milattan önce 3000 yıllarından başlayarak gözlemlenmiş ve milattan önce sekizinci yüzyıl ve üçüncü yüzyıl arasında iki küreli evren modeline dahil edilmiştir. Gezegenlerin gerileme ve yörüngelerindeki ilerleme davranışları yıldızların hareketlerinden farklı olan veya ayırt edilebilen özellikleridir. Bu çalışmaların biraz daha sistematik hale geliş zamanı milattan önce sekizinci yüzyıl ve üçüncü yüzyıl arasında olmasına rağmen Batlamyus gezegen düzensizliklerinden hala şikâyetçi idi. Gezegenlerin düzensizlik sorunu Kopernikle çözülebilen yay dereceleri ve dakikaları ile birlikte ortaya çıkan incelikli hesaplamalara aittir. Şekil 2' deki güneş, gezegenlerin ve yıldızların yerleşimleri Romalı bir mimarın akıllıca örneği olan çömlekçilerin kullandığı çarkın üzerinde karıncaların kanala salınması ve merkeze en yakın olanın turunu en önce tamamlar düşünce deneyi ile ortaya çıkmış ve bu tasarı on yedinci yüzyıla kadar geçerliliğini korumuştur. Burada güneş, Merkür ve Venüsün hareketlerini açıklamak çok zor olmuştur. Bu şekil iki küreli evren veya dünya merkezli evren düşüncesinin yapısal şeklidir.

### Eş Merkezli Küreler Kavramı

M.Ö. Eudoksos dünyanın merkezinde olduğu güneşin çevresinde döndüğü bir küre ile yine dünyanın merkezinde olduğu, dış küre yüzeyinde yıldızların bulunduğu ve iç küre eksenini ve dış küre eksenini arasında 23,5 derecelik bir açı olduğu bir model ileri sürdü. Eş Merkezli Küreler sistemi gezegenlerin parlaklıklarının değişimini açıklayamadığı için eleştiriye maruz kalmış ve eski çağlarda yaklaşım metotlarının terk edildiği ve yerine yenilerinin hızlı bir şekilde geldiği görülebilir. Bu belki bu M.Ö. 8-3 yüzyılların düşünce çeşitliliğinin, özgürlüğünün, diğer alanlarda olan verimliliğin bir ölçüsünü gösterebilir. Günümüze kadar geçen zamanlar göz önüne alındığı zaman bazı dönemlerin bilimsel olarak verimli olduğu bazı evrelerin kısır olduğu görülebilir. Bu evreler üzerine merceklerle bakıldığı zaman aslında sorunun bireyselliğin ön plana geçebildiği, toplumların içinde yaşadığı toplumda bireysel gelişimine ön yargısız bakabildiği zamanlarda verimin gerçekten yükseğe çıktığı görülebilir. 17. Yüzyıla kadar kozmolojik açıdan Batlamyus' u saymazsak devrimci bir astronom ortaya çıkmamıştır. " Revolutionibus Orbium Coelestium' un başlığındaki çemberler (orbs) ya da küreler gezegenlerin kendileri değil içine gezegenlerin ve yıldızların yerleştirildiği eş merkezli kürelerdir." (Kuhn, 2007, s. 110)

Gezegenlerin devriminin ayrıntılarını açıklamak için eş merkezli kürelerin yerini alan bu düzeneğin kökeni henüz tam olarak bilinmiyor. Bu açık-

lama teorisi dış tekerleme eğrileri ve taşıyıcı çemberler olarak bilinmektedir. Her bir gezegene ait dış tekerleme eğrileri ve taşıyıcı çemberler açıklama için gereklidir. Bu açıklama yöntemi Venüs için bile ( ki sayısız düzensizlik içerir) iyi nitel bir açıklama getirmektedir.

### **Batlamyus Astronomisi**

Yukarıdaki yaklaşım metotlarında belirtilen gezegen hareketlerini, yö-rüngelerini açıklamadaki eksikliğini M.S. 150 yılı dolaylarında Batlamyus' un bu konuda çalışma yapmasına neden oldu. Özellikle gezegenlerin deviniminde gerileme ve tutulum çevresindeki birbirini izleyen zamanlardaki düzensizlikler gibi problemler üzerine Batlamyus' un yaklaşımı dış tekerleme eğrilerinin sayısının artırılması oldu. Batlamyus' un sisteminin ele alındığı el- mecisti' de bazı gezegenler için büyük bir kesinlikte dikkate değer sonuç- lar ortaya çıkarmıştır. Fakat kullandığı ana yöntemde dünya merkezli evren anlayışı Kopernik' in önerdiği güneş merkezli evren anlayışına kadar bu ha- taları bazı yönlerden minimuma götürse de sistemi tanımlamada başarılı olamamıştır. Batlamyus'un önerdiği birçok dış tekerleme eğrileri ve taşıyıcı çemberler bir noktada yetersiz kalmakta olmasına rağmen yaklaşık 1500 yıl neden bu kadar yürürlükte kaldı veya niçin kullanılmakta ısrar edildi. Aslına bakılıra birçok etken var.

Bunu Aristo ile başlayarak düşünmeye çalışalım. Aristonun etkisinin özellikle Hıristiyanlığın gelişimine bağlı olarak milattan önce önermiş oldu- ğu mükemmel kürelerin en içte dünya sonra Merkür, Venüs daha sonra gü- neş olmak üzere sıralamış ve en dışta ise yıldızlar küresinin olduğunu be- lirterek, evreni sonlu kabul etmiş, Tanrının kusursuzluğu ile bağdaştırarak birçok farklı dininde kitaplarına uygun bir varsayım yapması belkide 2000 yıl boyunca değiştirilemez bir kozmolojik anlayışın temele oturması ve kati bir kabul boyutuna işi götürmüştü. Ariston'un özellikle sadece doğa bi- limlerinde değil mantık, siyaset, ahlak gibi sosyal bilimlerde sayılabile- cek birçok alanda otorite olması kendinden sonra gelen düşünürlerin özgün düşünceler üretmesini de engellediğine inanıyorum veya bu sürecin daha da uzamasına sebep olduğu yönünde bir kanaatim var. Aristo' nun Gökyüzü Üzerine adlı eserinde belirttiği gibi “öyleyse, .... göğün ötesinde herhangi bir cisimsel kütle olmadığı buna olguların olanak vermediği de ortadadır. Dünya bütünlüğü içinde eldeki maddenin tam toplamından oluşur..... Ve şimdi bir- den dünya olmadığı hiçbir zaman olmamış olduğu ve olmayacağı sonucuna varabiliriz bu dünya tek başına bir bütündür. Ayrıca, .... Göğün ardında ne yer, ne boşluk olmadığını açıktır; çünkü bütün yerlerde kütlelerin varlığı olanak- lıdır. Boşluğun tanımı da şimdi cisim içermeyen olsa bile içerebilen şeydir. ... (Aristoteles, 2014) Aristo' nun bu fikirleri genel itibari mekanik bir açıklama çabası içinde olmaması ile yorumlayabiliriz. Açıklamalarının her şeyi açık- layabilen cinsten olması özellikle dinlerin kendi kitaplarındaki ilgili pasajları ile uyum içinde olması Aristo' nun kitaplarındaki bilgilerin Koperniğe kadar

ulaşmasını ve hatta bir yüzyıl daha çok etkili olmasını sağladı. Yine Arap astronom Fergani milattan sonra dokuzuncu yüzyılda gezegenlerin yarıçapları ve uzaklıkları üstüne çok güzel çalışmalar yapmış ve bu çalışmaların altında sekizinci yüzyıl ile başlayan ve onüçüncü yüzyıla kadar devam edecek olan hatta kayıp aydınlanma olarak da nitelendirilen çeviri hareketlerinde yunan dünyasının kitaplarının özellikle başta Aristo ve Platonun yer aldığı bilim kitaplarının etkisi görülmektedir. Koperniğe kadar dünya merkezli evren anlayışı üzerine yani Ariston' un yaklaşımı üzerine herhangi bir bariz eleştiri gelmemiştir. Aristo'nun dört element üzerine açıklamaları ve önerileri toprak, su ateş ve havanın ele alınması ile ay altı bölgesinin devinimini açıklaması bu maddelerin kendi doğal yerlerine ulaşmaya çalıştığı düşünceleri göz önüne alındığı zaman astronomik değerlendirmelerinin ikincil rol oynadığı yukarıda bahsettiğimiz kitabında *“Parçaların devinimi gibi, bir bütün olarak dünyanın doğal devinimi de evrenin merkezine doğrudur: şimdi merkezde bulunmasının nedeni budur. İkisinin de merkezi aynı nokta olduğuna göre, ağır kütlelerin ya da toprak parçalarının doğal deviniminin bu noktaya bu noktaya hangi biçimde yöneltildiği sorulabilecektir. Evrenin merkezi olarak mı yoksa dünyanın merkezi olarak mı? Devinimleri evrenin merkezine doğru olmalıdır. ...dünyanın ve evrenin merkezlerinin aynı olması bir rastlantıdır; çünkü ağır kütlelerde dünyanın merkezine doğru yönelirler ama yalnızca rastlantısal olarak çünkü dünyanın merkezinin evrenin merkezindedir...*

*Bu değerlendirmelerden dünyanın devinmediği ve herhangi bir yerde değilde merkezde yer aldığı açıktır. Ayrıca durağanlığın nedeni veya tartışmalarımızdan açıklığa kavuşuyor. Gözlendiği üzere tüm yönlerde merkeze doğru gitmek toprağın merkezden dışarı uç sınıra doğru gitmekle ateşin doğasına içkinse bir zorlama yoksa toprağın herhangi bir parçasının merkezden uzaklaşma olanaksızdır... Eğer hiçbir parça merkezden uzağa gidecek biçimde devinmiyorsa bir bütün olarak dünyanın kendisini hiç böyle devinemeyeceği açıktır; çünkü bütün için doğal olan parçanın doğal devinimini yöneldiği yerde olmaktadır...*

*Biçimi küresel olmalıdır. ... Bunun ne anlama geldiğini kavramak için dünyayı oluşma sürelerinde iken düşünmeniz gerekir. İlk şurası açıktır ki parçalar tüm yönlerden aynı biçimde bir noktaya merkeze doğru gidiyorsa sonuçta ortaya çıkan kütlelerin bütün yönlerde benzer olması gerekir, çünkü tüm çevreden eşit miktarda eklenirse uç sınır merkezden sabit uzakta olmalıdır. Böyle bir biçim küredir. Ancak dünyayı oluşturan parçalar tüm yönlerden merkeze doğru eşit biçimde gitmeseler bile bu durum uslamlamayı etkilemeyecektir. Her ikisinin eğilimi de merkeze kadar gitmekse daha büyük parça daha küçüğünü her zaman önünde iter daha ağır olanında daha küçüğünü her zaman önünde iter ve daha ağır olanın itmesi bu noktaya kadar sürer. ...*

*Bir başka kanıt da duyuların tanıklığından gelir 1-dünya küresel olmasaydı ay tutulmalarında ortaya çıkan Halkalı biçim görünmeyecekti... 2-yine Yıldız gözlemleri dünyanın küresel olduğunu gösterdiği gibi pek büyük bir boyutta*

olmadığını da gösterir; çünkü konumumuz kuzeye ya da güneye doğru küçük bir değişiklik gösterdiğinde Ufuk çemberi göze görünür bir ölçüde değişmektedir; öyle ki başımızın üzerinde yıldızların konumları hatırı sayılır bir biçimde değişir, kuzeye ya da güneye doğru gittiğimizde aynı yıldızları göremeyiz. Mısır'da ve Kıbrıs civarlarında görülen kimi yıldızlar daha kuzeydeki bölgelerde görülmezler. Kuzey ülkelerinde sürekli görünen yıldızların öteki ülkelerde batıkları gözlenir bu hem dünyanın küresel olduğunu hem de çevresinin büyük olmadığını gösterir yoksa bu kadar küçük bir konum değişikliğinin böylesine dolayışız bir etkisi olamazdı. O halde Herakles sütunları civarındaki bölgenin Hindistan çevresindeki bölgelerine bağlantılı olduğunu dolayısıyla denizinde tek olduğunu düşünenler sanki pek de inanılmayacak bir şey önermiyor gibi görünüyorlar. (Çev:Saffet Babür, 1997, s. 91)" görülebilir. Batlamyus' un uslamaması ile Aristo'nun uslamaması literatüre bakıldığı zaman aynıdır. Yine Aristocu bakış açısında evren dolu olarak zikredilir. Yani doğanın boşluktan nefret ettiği öne sürülür. Günümüzde bu tartışmalar incelendiği zaman bize çok absürd gelebilir fakat yaşanan çağ ve eldeki deneysel veriler göz önüne alındığı zaman gelişmiş düzeneklerin olmaması bu fikirlerin makul olduğu yönünde bir kanaat oluşturur.

Aristo'nun göklere bakış açısı bütün dini bakışlarda olduğu gibi fiziksel evren tanımlamasında mükemmelliğin ve dünyadaki yaşamın bağlı olduğu yer olarak tanımlanabilir. "Söylenenlerden neden önde gelen maddenin yani Gök maddesinin ebedi olduğu artmadan ya da azalmadan etkilenmediği yaşlanmaz değiştirilemez ve etkilenmez olduğu açıktır ayrıca bu uslamamanın deneyimi deneyimin de onu doğruladığını düşünüyorum bütün insanlarda tanrılara ilişkin bir kavram vardır ve barbarlar olsun Helenler olsun tümü de tanrısal olan en yükseğe koyarlar tanrılara inananların hepsi açıkça ölümsüzün ölümsüz olanına yakından bağlantılı olduğunu varsayarlar başka türlü olamaz diye düşünürler eğer tanrısal olan bir şey varsa ki vardır birincil isimsel söze ağırlıksız yok edilemez değiştirilemez ve benzeri olduğuna ilişkin olarak söylediklerimiz yerinde söylenmiş sözlerdir bunun doğru olduğu duyulardan gelen kanıttan en azından insanın inancıyla kabul etmesine güvence verecek kadar açıktır bütün geçmiş boyunca kuşaktan kuşağa geçen kayıtlara göre en dıştaki görün bütününde olsun buna özgü parçalar herhangi birinde olsun bir değişimine rastlayamayız çünkü ayrıca adı da günümüz eskilerden kalmış gibi görünüyor böylece bu birincil maddenin topraktan havadan ateşten ve sudan farklı bir şey olduğuna inandıklarından en yukarıdaki bölgeye ait her adını verdiler adını hep koştduğuna hep sonsuzca koştduğuna bakarak seçtiler (Çev:Saffet Babür, 1997, s. 22-25)" bu sözlerden bakış açısı görülebilir. Bu olay örgülerine böyle bir bakış astrolojiyi gündeme getirmiş olacağı kesindir, çünkü yukarıların yeryüzüne etkisi sadece gök olayları değil kader, şans, gibi birçok insanın hemen inanabileceği ve farazi olaylara bakarak hayatında olumlu veya olumsuzluklara farklı anlamlar yüklemeyi yapabilecektir. Bu olay örgüleri

astronomi ve astroloji arasında günümüzde bile ayrılmayan bir bağ kuruyor gözükmekte ve bilimsel olmayan meslek örgütü kurmuş bulunmaktadır. Astronomi ile uğraşan bazı gerçek bilim adamlarının Brahe, Kepler gibi Avrupalı astronomlar hem para konusunda rahattılar hem de toplumdaki saygınlıkları bakımından. Bilimin gelişmesinin toplumlar açısından ne kadar iyi olduğu, geleceğin bilinemezliği içinde insanları boğan sözde iyi bilenlerin derece derece etkilerini yitirmesi bir göstergedir.

Aristo' nun dünya görüşü üzerine özellikle fizik eseri okunduğu zaman ağır cisimlerin hafif olana göre daha hızlı düştüğü gibi birçok görüşü, günümüzde ilkokul çocuğunun bile reddedeceği görüşleri barındırması ve savın Galileo' ya kadar safça iman edilmesi tuhaftır. Tabii ki bunun deneyinin özel imkânlar istemesi ayrı konudur. Ama çağına göre hayli ileride olduğu sosyal bilimler açısından doğru olduğu hatta birçok kitabının hala geçerliliğini koruduğu söylenebilir ama bilimsel görüşlerinin çoğu, özellikle fizik kitabında, günümüzle hiç alakası olmayan fikirleri mevcuttur.

Aristo ve Ondan 500 yıl sonra gelen Batlamyus, ondan yaklaşık 1500 yıl sonra gelen Kopernik Astronominin temel taşları desek pek de abartmış olmayız. Aristo ve Batlamyus' un kozmolojik bakışları arasında çok sert birbirine muhalefetleri yoktur ama iki bin yıl sonra gelen Kopernik yerleşe gelen bütün sistemi alt üst etmişti. Geçen yüzyıllar göz önüne alındığı zaman Batlamyus ve Kopernik arasındaki 1500 yılda neler olup bittiği Aristo ve Batlamyus arasında geçen süreye nazaran daha uzun olup Müslüman dünyasında Batlamyus ve Aristo'nun kozmolojik bakışlarını ele alıp üst bir düşünce yapısına çıkarmamada yeni bir modelleme yapmasada bu bilginin daha ileriye taşınması için yeryüzünde bilgiyi Koperniğe doğru aktarma görevini üstlendiğini söyleyebiliriz. Batlamyus'un kitabını yukarıda bahsettiğimiz el-mecisti İslam coğrafyasındaki bilime verilen önem ve çeviri faaliyetlerinden gelen isimdir. Avrupalılar antik yunanın bilgisine Müslüman âlimlerin çeviri nüshalarından ancak ulaşabildiler. Özellikle Bağdat bölgesinde halife Memun' un himayelerinde gerçekleştirilen çeviri faaliyetlerinde hepsi özgün olmasa da özellikle Farabi, ibni Sina, heysem, ibni Rüşd, Harezmi, kindi, Fergani gibi bilinen ilk akla gelen isimleri belirtebiliriz fakat birçok Müslüman bilim adamı aslında batı rönesansının doğmasına vesile olmuşlardır. Sadece bilim adamları üzerinden değil aydınlanmayı yaşayan Müslüman dünyanın ticareti, entelektüel bilgi seviyesi batının batı olmasında etkili olmuştur. Aslında Müslüman dünyasının orta çağ karanlığına gömülürken batıda da uyanma başlamıştır diyebiliriz. Şunu da belirtmeden geçmek istemiyorum ki milattan önce sekizyüzlü yıllar ile üçyüzlü yıllar arasında yaşanan üst düzey yazma, okuma, düşünme faaliyetleri bu işin zirvesi desek abartmış olmayız.

Antik yunan ve Müslüman dünyasında meydana gelen astronomi faaliyetlerinden sonra Kopernik' in yapmış olduğu güneş merkezli evren devrimi kendisinden sonraki bilim, düşünce dünyasını değiştirmiştir. Ama Koper-



nik' in bu devrimi kolay olmamıştı. O günün otoritesi kilise idi. Kopernik çalışmalarını yayınlamadan önce papaya yazdığı bilgilendirme ve izin mektubu kayda değerdir. Katolik kilisesi o günün egemen bilgisel otoritesi idi. Bilim çalışmaları ve okulları kiliseye ait idi. Kopernikçi kuram bu şartlar altında evrildi. Kopernik' in kendisi de bir rahipti. Dünya devrimine ait bütün eserler yasaklı idi. Kutsal kitabın geçmiş ve gelecek tüm bilgileri içerdiğine inanılıyordu. Bununla alakalı milattan sonra 354-430 yılları arasında yaşayan Aziz Augustinus' şu sözlerine yer vermek yerinde olacaktır: *"Öyleyse bize dinle ilgili olarak neye inandığımız sorusu sorulduğunda, Yunanlıların fizik adını verdiği kişilerin yaptıkları gibi şeylerin doğasının derinliklerin yoklamak zorunda değildir, ne de Hıristiyanlar elementlerin gücü ve sayısı --gök cisimlerinin devinimi düzeni tutulmaları göklerin biçimi hayvanların bitkilerin taşların pınarların ırmakların dağların türleri ve duaları kronoloji ve uzaklıklar gelmekte olan fırtınaların belirtileri filozofların bulduğu ya da bulmayı düşündüğü binlerce başka şeyin gücü ve sayısı konusunda-- cahil olmasın diye tetikte olmaya gerek vardır Bir Hıristiyan için ister göğe ister yere ait olsun ister görebilsin ister görülemezsin bütün yaratılmış şeylerin tek nedeninin yaratıcının tek hakikaten iyiliği olduğuna kendisi dışında varlığını ondan almayan hiçbir şey olmadığına inanmak yeterlidir."* (Kuhn, 2007, s. 184) bu konu ile alakalı kutsal kitaplardan çeşitli dayanaklarını da ortaya koyarak pagan bir kültürden gelen bilimi dışlamak istiyor ve aynı zamanda astrolojinin gelecekte haber vermesi gibi Tanrının işine karışmak manasına gelen deterministik bakış açısını reddediyordu.

Hıristiyan Avrupa ispanya, Afrika ve Ortadoğu Müslümanları ile olan ilişkilerini geliştirdikçe Aziz Augustinos' un yukarıda belirtilen bakış açısı yavaş yavaş 1200' lü yıllarda her yerde olmasada değişmeye başlamıştı( 1210 yılında Paris' te Aristo' nun fiziği ve metafiziği il meclisi tarafından yasaklanmıştı.). Bin yıldır unutulmuş olan iki kürel evren modeli yavaş yavaş gün yüzüne çıkmaya başlamıştı. 1225-1274 yılları arasında yaşayan Aquinolu Aziz Thomas göksel bilgilerin Aristo' nun bakış açısıyla tekrar şöyle yorumlamıştır: *"Öyleyse gökleri oluşturan maddenin kendi doğası gereği değişebilir nesnenin en önemli türü olması ve doğanın özü bakımından değişmeyen nesnelere en yakın oluşu nedeniyle doğuştan ve bozulmadan etkilendiği açıktır. Hıristiyan evreninde gerçekten değişmeyen tek varlık dünyadaki ve göklerdeki tüm değişimin kendisini kendisine kaynaklanan tanrıdır. Göklerin yalnızca en az mutlak değişime tabi olmasının nedeni budur. Geçirdikleri tek değişim devinimdir ve bu değişiminden farklı olarak kendilerine özgü dualarını hiçbir biçimde değiş-tirmez. Üstelik tabii olabilecekleri devinim arasında, devinimler çemberseldir ve çembersel devinim bir bütün olarak küre yer değiştirmede için en az değişim getiren devinimdir."* (Kuhn, 2007, s. 188) Görüldüğü gibi artık kilise bazı olguların kabul edilmesi yönünde olaylara bakmaya başlamıştır. Belki bu zamana kadar Aristo bu kadar açık bir şekilde kilise tarafından tasvip görmemiştir

denilse yeridir. Aquinolu Aziz Thomas aslında bu yaptığı eylemle bir orta yol bulma arayışında olduğu söylenebilir. Bu ileri görüşlülüğü batı toplumunun önünü biraz daha erken açtığı veya Kopernik' e giden yolu daha da kısalttığı söylenebilir. Önemli bir figür olarak düşünülebilir. Aristo'nun bu söylemlerle meşrulaştırılmasının ardından Dante' nin İlahi Komedi' sında ki dekor bütünüyle Aristo'nun kozmoloji anlayışına uygundur. Dante' nin ziyafet adlı yapıtında meleklerin beredeyse Batlamyus'un yaklaşımlarını kullandıkları astronominin artık teoloji ile birlikte yol aldığı en net ifadeleridir.

1473-1543 yılları arasında yaşayan ve Rönesans ve reform hareketlerinin ortamında zaman geçiren Kopernik zamanında astronomi hakkında biraz bilgi verebiliriz. Bu yenilenme süreci Kopernik' in işini biraz kolaylaştırdı dersek abartmış olmayız. Kilise ve aristokrazi arasında yaşanan güç dağılımları artık kilisenin etkisini azaltıyordu. Ayrıca coğrafi keşif hareketlerinin başlamış olması astronomiye olan ilgiyi artırıyordu. Yine takvimlerdeki belirsizlik miktarı, takvim çeşitlerindeki uyumsuzluklar Kopernik' in bu konu ile ilgilenmesinin sebeplerinden küçük numuneler olarak verilebilir. Kopernik' in yolunu açan birçok etmenden birisi yeni Plâtonculuk akımı olarak söylenebilir. Yeni Plâtonculuk akımı matematiği çok önemsiyor ve tanrının, ruhun ve evrenin anahtarının matematikte olduğunu ve güneşin de çevresinde çocukları olan gezegenlerin tahtının etrafında güzelce dolaştıklarını vaaz ediyorlardı. Kopernikten sonra gelen Kepler de yeni Plâtoncu idi ve doğadaki kusursuzluğu, tanrının eseri olarak görüp mükemmel formüllerle izah etmek istiyordu ve Kopernik' ten sonra bunu başardı.

Kopernik çalışmalarına Aristo ve Batlamyus' un bu işi bıraktıkları noktaya çok yakın bir yerden başlamıştı. Kopernik' in ortaya çıkardığı Revolutionibus Orbium Coelestium eseri hem modern hem muhafazakâr hem de radikaldi. Tutucu olması yani muhafazakâr olması Batlamyus' un el mecmû kitabındaki çalışmalarını referans olarak almıştı ve bu çalışmaları anlamak sadece bu işi bilen kişilerin yapabileceği bir şeydi. Özellikle ön söz olarak yazdığı papaya ithafen yazdığı metinden alınan çok kısa giriş cümlesi şöyledir: *“En kutsal babamız evrendeki kürelerin dönüşleri hakkındaki bu kitapta dünya küresini devini atfettiğimi duyar duymaz belli kişilerin böylesi görüşleri savunduğum için derhal sahneden ıslıklanarak kovulmam gerektiğini haykıracaklarını gayet iyi tahmin ediyorum. Kendi çalışmamdan pek o kadar memnun olmadığım içindir ki başkalarından bu çalışmaya ilişkin yargıların hakkıyla tartmakta kusur edemem. Bir filozofun spekülasyonlarının kalabalığın yarısından çok farklı olduğunu bilsem de -çünkü bir filozofun amacı tanrının insan aklının yapmasına izin vermiş olduğu kadarıyla her şeyi de her şey aramaktır- büsbütün hataları düşüncelerden kaçınılması gerektiğini düşünüyorum. ...”* (Kuhn, 2007, s. 230) Okunduğu zaman çalışma ortamının hala ne kadar zor olduğu görülebilir. Kopernik bu kitabında ilk defa yetkin olduğu alanda o zaman kadar kesin olarak görülen bilimsel yaklaşımı kendi çalışmalarıyla

kendi gayretiyle reddetmiş ve güneş merkezli bir sistemi temellendirmiştir. Özgün bir eser oluşturabilmek için öncelikle kendinden önceki eserleri samimiyetle okuyup anlamak ve kendi yöntemlerini oluşturabilmek için yine samimi ve cesur hesaplamalar yapabilmek Kopernik' e bilimsel devrimin kapılarını araladı. Bu devrimin temelinde yeni Plâtonculuk akımının belkide etkisi olan matematik idi. Aslında matematiksel bir sistem kurmuştu. Kopernik güneş merkezli astronomi çalışmalarında gezegen problemlerini çözmüş olmakla birlikte Batlamyus ve Aristo'nun açıklayamadığı gezegen devinimlerini başarıyla açıklamış olduğu görülebilir. Güneş merkezli astronomik sistemin başarılı olmasının asıl sebebi kullanışlı olmasından daha ziyade estetik olması idi buda yeni Plâtoncuların matematik hakkındaki girişte verdiğimiz cümlelerle uyumlu olduğu görülecektir. Kopernik sisteminde tüm gezegenler güneş etrafında döndüğü için gezegenlere ait bağıl uzaklıklar, periyotlar hesaplanabilir. Bu modern yaklaşım Koperniği de ilk modern astronom haline getirmiştir. Genel tartışma olarak akıllara şöyle bir soruda gelmiştir: Kopernik eski çağ astronomlarının sonuncusu mu yoksa modern astronomların ilki mi? Bu bazen tartışma halinde önümüzde durmaktadır. Her şeyden önce güneş merkezli astronomi sisteminin sonuçlarının matematiksel olarak araştırması sonuçlandırması mevcut olarak kafamızı kaldırdığımız zaman deneysel olarak da kanıtlanabilmesi bu devrimin geçerliliğini ortaya koymuştur. Bu devrimin özümsemesi de hemen olmamıştır neredeyse yüz yıllık bir kabul sürecini gerektirmiştir. Bu devrimin içinde olduğu Revolutionibus Orbium Cealestium eseri basıldıktan sonra birçok kişi tarafından kuşkuyla karşılanmıştır. Ayrıca bu eserden türetilen cetvellerin artık vazgeçilmez olduğu kanıksanmaya başlanmıştı. Fakat eser görmezden geliniyordu çünkü devrimler sancılı olmaktadır. Hatta Kopernik' i yeren şiirler bile yazılmaya başlandı. Bunun sebepleri arasında o zamanki insanların astronomiyi astronomlardan değilde şairlerden ve popüler bilim yazarlarından öğrenmeleri gerekçe gösterilebilirdi. Protestanlardan ve Katoliklerden de itirazlar gelmeye devam ediyordu. 1616 yıllarında Revolutionibus Orbium Cealestium eseri Katolik ve Protestan dünyada yasaklı eserler arsında yerini almıştır.

Kopernik ten sonra gelen ve onaltıncı yüzyılın önde gelen astronomlarından Tycho Brahe yaşamı boyunca Kopernik' in fikirlerine muhalefet ettiği söylenebilir ve karşıtlık yeni teorinin benimsenmesini, kabul edilmesini geciktirmiştir. Tycho çıplak gözle yaptığı gözlemleriyle zamanının belkide günümüze kadar bilinen en büyük gözlemcidir. Aynı zamanda iyi bir astronomi aletleri tasarımcısıydı. Bu yeteneği onun gözlemlerlerinden elde edilen sonuçların çok hassasiyetli olmasına sonuç veriyor, elde ettiği verilerin güvenilirlik düzenini yükseltiyordu. Brahe' nin önerdiği sistemde dünya yıldızlar küresinin merkezinde idi fakat ay ile güneş Batlamyuscu yörüngelerinde daveran ederken diğer gezegenlerin dış tekerleme eğrilerinin merkezinde güneşin olduğunu varsaymıştı. Bu varsayım bir anlamda Kopernik' in getirdiği çözü-

me destek verdiği de söylenebilir. Bu varsayımda dünyanın yerine güneşi koyarsak Kopernik modeli elde edilebilir. Gezegen bağıl hareketleri iki sistemde de uyumludur. Burada iki model çok az farklarla birbirini tamamlamaktadır fakat Brahe' nin çağının düşünsel kalıplarından kurtulamadığı dünya merkezli modelden vazgeçmek istemediği görülebilir. Tabii ki Brahe' nin bu ciddi çalışmaları Kopernik' in modelinin bir anlamda kabul edilmesi için bir yol açmış ve Kepler' in hesaplamalarında büyük kolaylıklar sağlamıştır. 1572 yılında Brahe' nin yapmış olduğu gözlemler sırasında bir gök cisminin bir süre sonra kaybolduğu ve gözlemcinin bu durum karşısında dehşete düşmesinin sebebi mükemmel, değişmeyen göklerin kusurlu olduğunu bir anlamda Brahe söylemiş oluyordu ki bu bir kuyruklu yıldız idi. Aynı şiddette Brahe de Koperniğe yapılan saldırıların aynının kendisine yapıldığını şahsen yaşamıştı. Ve mükemmel göklerin değişmesi bir anlamda Kopernik' in devrimine yol açıyordu. Değişmezlik diye bir kavram yavaş yavaş kaimliğini yitirmeye başlıyordu.

Brahe nin Koperniğe yol açan çalışmalarından sonra 1571-1630 yılları arasında yaşayan Kepler' in, Kopernik' in sıkı bir takipçisi olduğu söylenebilir. Bunun temelinde yatan bakış açısı Kepler' in Rönesansçı ve sıkı bir yeni Plâtoncu olmasında saklıdır dersek pek abartmış olmayız. Kepler' in esas olarak yaptığı matematik tasavvurunun gücünü yeni astronomi modeline tam olarak uygulamak olduğu söylenebilir. Aslında kendi matematik uslamasını tam olarak Kopernik' te görmüyordu hatta eleştiriyordu. Kopernik' in Revolutionibus Orbium Cealestium eserinde modası geçmiş ve kullanılmaması gereken bazı yaklaşımlarından rahatsızlık duyuyordu. İlk olarak bu eksiklikleri Kepler gidermek için gayretle işe koyuldu. Kopernik' in gezegenlerin eşit olduğu fikirlerini değiştirerek modeli düzeltiyordu. Bu düzeltme işlemleri yaklaşık olarak on yıllık bir zamanını almıştı. Kepler bu çalışmaları esnasında Brahe' nin de hakkını kendisine teslim ediyordu. 1609 yılında Kepler gezegenler sorununu Mars üzerine yazdığı kitabında Kopernik modeline bağlı kalarak tamamen çözümlenmişti. Günümüz biliminde hala yerini koruyan Kopernik modeli ki, Kepler' in altı elipsli sistemi Kopernik' in ekonomik ve verimli sistemini ortaya çıkarmıştır. Kepler çılgın bir yeni Plâtoncu veya yeni Pytagorasçı idi ve Tanrının doğası Matematik diyerek tutku ile “Her gezegen, odak noktalarının birinde Güneş' in bulunduğu bir eliptik yörünge üzerinde hareket eder, Bir gezegeni Güneşe bağlayan sanal çizgi eşit zaman aralıklarında eşit alanlar tarar ve bir gezegenin yörüngesel periyodunun karesi, dolandığı elipsin ana eksen uzunluğunun küpü ile doğru orantılıdır” diyerek son sözü söylemiş oldu.

Son olarak Galileo Galilei' nin katkılarını belirttikten sonra kitap bölümümüzü sonuçlandıracağız. 1564-1642 yılları arasında yaşayan Galileo 1609 yılında göklere teleskop ile ilk bakan kişi olmuştu. Tabii ki teleskopun artık mükemmel olduğuna inanılan gök cisimlerinin kusurlu olduğunu, Kopernik'

in hala direnç gören sistemine her bakışta destek olduğu ve kanıtlamaya başladığı, bazı otoritelerin hemen bakmak istediği bazılarının ise kesinlikle bakmak istemediği, gerçeklerle yüzleşmek istemediği bir sihirli alet gibi görünmekteydi. Galileo ayı incelemiş kusurlarını görmüş dünya gibi yer şekillerinin olduğunun farkına varmış, güneşi incelemiş kutsal cismin lekelerini fark etmiş, jüpiteri incelemiş uydularını keşfetmiş dahası akıl dışı düşünceleri bir bir ezmeye başlamıştı. Belkide Galileo' nün astronomiye en büyük katkısı teleskop ile birlikte bu kutsal alanı popüler hale getirmişti. Günümüz dünyasında bu yazılanlar bazen bize garip gelse de. Aristo ve Batlamyus astronomisi yavaş yavaş gücünü kaybetmeye başladı ve Kopernik' in kuramı yüz yıl sonra mutlak manada olmasa da yeni sistem olarak kabul edilmeye başlandı. Newton' un getirdiği ters kare yasası ve gözlemlerdeki anlaşılamayan bazı noktaları açıklığa kavuşturmaya başlamıştı. Evet, bilim durmuyordu. Kopernik devrimi ilk önce Aristo evreni ve Batlamyus modelini açıklamaya çalışmıştı ama bazı açıklamaların yeterli olmadığını gördü ve eklemeler yapmaya başladı fakat olmuyordu, yetmiyordu tam açıklamaya. Buluşların, devrimlerin benzer yönleri.

Bilimsel devrimler bir anda kabul görmezler. Kuantum fiziğinin ortaya çıkışı düşünüldüğü zaman aynı sorunların ortaya çıktığı gözlemlenebilir. Deterministik bakış açısından sonra belirsizlik gibi bir kavramın hayal edilmesi bile Einstein gibi bir dâhiyi bile muhalefet durumuna düşürmüştü. Ama bilim Popper' ın da belirttiği gibi yanlışlanabilir bir bakış açısı ile düşünülmelidir. Günümüzde bu astronomik modellerin gelişimi düşünüldüğü zaman ne kadar zor, zahmetli bir değişim olduğu ve dünya için verilen mücadelelerden sonra Sagan' ın söylemiş olduğu soluk mavi noktada da yaşadığımız düşünülmürse... Evet, kolay bir yolculuk yok. Bilim yoluna devam ediyor.

### Kaynakça

Aristoteles, F. ç. (2014). *Fizik*. Ankara: Yapı Kredi Yayınları.

Çev:Saffet Babür, A. \*. (1997). *on the heavens*. Ankara: Dost Kitabevi.

Kuhn, T. S. (2007). *Kopernik Devrimi ( Batı düşüncesinin gelişiminde gezegen astronomisi*. (D. B. Çevirenler:Halit Turan, Dü.) Ankara: İmge yayınevi.

# BÖLÜM 2

## SIVI KRİSTALLERİN TASARIMINDA KULLANILAN ORGANİKLERİN YAPISAL VE ELEKTRONİK ÖZELLİKLERİ<sup>1</sup>

*Muhammed Samed GÜVEN<sup>2</sup>*

*Mustafa KARAKAYA<sup>3</sup>*

1 Bu çalışma Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA danışmanlığında Muhammed Samed GÜVEN' in "Organik Alan Etkili Transistör Materyallerinin Elektronik ve Yapısal Özellikleri" adlı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

2 Muhammed Samed GÜVEN, Sinop Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0009-0001-1166-5484, E-mail: muhammetsametguven@gmail.com

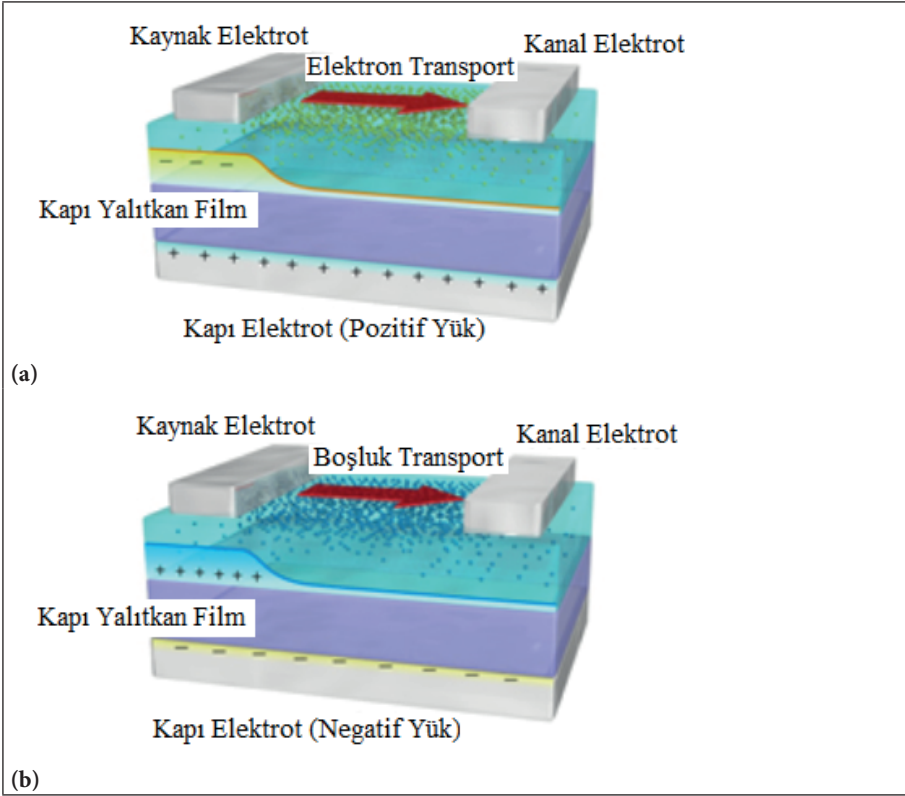
3 Prof. Dr. Mustafa KARAKAYA, Sinop Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6663-9008, E-mail: mkarakaya@sinop.edu.tr

## 1. GİRİŞ

Organik yarı iletken transistörlerin tasarımları ile fabrika süreçleri uygulamaların ve yeni elektronik cihaz yapılarının oluşturulmasına imkân sağlamıştır. Düşük üretim maliyeti sunan yüksek-hacim baskı teknikleri ile yenilikçi cihazlar üretilmiştir. Aynı zamanda esnek ekranlar, tek kullanımlık elektronik cihazlar, optik barkodların yerini alabilecek radyo-frekansı ile belirleme cihazları ve düşük maliyetli sensörler geliştirilmiştir (Türkan, 2014).

Alan etkili transistör (FET) yapıları ilk çalışma olarak Julius Edgar Lilienfeld (1930) tarafından ortaya atılmıştır. Alan etkili transistörlerde kapı elektrotuna uygulanan gerilim, akan yük taşıyıcılarının miktarını kontrol etmektedir. İlk yalıtımlı kapı alan etkili transistör, Atalla ve Kahng (1960) tarafından bir metal oksit yarı iletken kullanılarak tasarlanmıştır. Literatürde MOS transistörü veya MOSFET (metal oksit yarı iletken alan etkili transistör) olarak bilinen bu yapılar, en çok üretilen alan etkili transistör cihazlardır (Baker, 2011). Daha sonra 1957 yılında germanyum monoksitin geçit dielektrik olarak kullanıldığı ince film MOSFET için patent başvurusunda bulunan John Wallmark tarafından ince film transistör (TFT) kavramı ortaya atılmıştır ve 1962 'de Weimer tarafından geliştirilmiştir. OFET'lerde yarı iletken materyallerin temel özelliği, elektronların delokalizasyonunu sağlayan aromatik yapıların veya konjuge  $\pi$ -elektron sisteminin olduğu organiklerdir. Elektronik boşluk (hole) veya elektron taşınmasını kolaylaştıran elektron alma ve verme grupları eklenerek OFET materyallerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Rubren, tetrasen, pentasen gibi küçük moleküller ve politiyofenler, polifloren, polidiasetilen yapılar gibi polimerler dahil olmak üzere aktif yarı iletken katman olarak birçok aromatik ve konjuge malzeme kullanan OFET'ler geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. OFET'in temel bileşenleri Şekil 1.1'de verilmiştir. Temelde alan etkili transistör; kaynak-kanal elektrotu, kapı elektrotu, aktif katman ve kapı izolatöründen oluşan bir yapıya sahiptir. OFET durumunda aktif katman olarak organik yapılı bir yarı iletkenler kullanılır. Bir kapı voltajının uygulanması, organik yarı iletken/kapı izolatör ara yüzünde yük taşıyıcılarının birikmesine veya tersine dönmesine neden olur. Kapı gerilimi, kaynak ve kanal elektrotları arasındaki akımı kontrol eder. OFET'ler yarıiletken materyalin türüne bağlı olarak p-tipi (boşluk/hole transport) ve n-tipi (elektron transport) OFET'ler olarak geliştirilmiştir. Organik fotonik ve organik elektronik araştırma merkezlerinde yüksek performanslı OFET'lere uygun yeni tasarımlar ve malzemeler sentezlenmektedir.





Şekil 1.1 OFET'in elektron (a) ve boşluk transportunu (b) temsil eden yapısı  
(Chihaya Adachi and Hajime Nakanotani Lab., Kyushu University, 2023)

## 2. ORGANİK YARI İLETKENLER

OFET'lerin önemli katmanı olan organik yarı iletkenler, inorganik tiplerinden farklı olarak, tek bağ ve çiftli/üçlü bağ değişimi yoluyla moleküler omurga boyunca uzatılmış  $\pi$ -konjugasyonuna sahiptir. Çalışma prensibine göre, uyarılmış yük taşıyıcıları  $\pi$ -konjugasyon kanalları üzerinden hareket etmektedir. Kimyasal yapıları ve moleküler ağırlıkları bakımından moleküler yarı iletkenler, oligomerik yarı iletkenler ve polimerik yarı iletkenler olarak sınıflandırılan organik yarı iletkenler, OFET'lerde yük taşıma tabakası olarak görev yaparlar. Katı haldeki çoğu organik yarı iletkenlerin düzensiz ince filmler oluşturmasından dolayı organik yarı iletkenlerdeki yük taşınması oldukça karmaşıktır. Konjuge polimerlerden oluşan polimerik yarı iletkenler, genellikle çözeltiyle işlenebilir şekilde tasarlanır ve potansiyel olarak mükemmel geniş alanlı film formuna sahiptirler. Elektrotlu organik yarı iletkenlerin enerji seviyesine bağlı olarak, p tipi (boşluk), n tipi (elektron) veya ambipolar yük taşıyan malzemeler olarak çalışabilirler (Lee ve ark., 2016). Ambipolar maddeler hem elektron hem de boşluk taşıyıcılarını iletebilen maddelerdir.

Organik yarı iletken materyaller, endüstriyel tasarımlarda ve bilimsel araştırma-geliştirme çalışmalarında birçok elektronik cihazlar için ilgi görmüştür. Son yıllarda fonksiyonel organik alan etkili transistörler, özellikle bunlar arasında bellek fonksiyonlu OFET'ler hızla gelişmektedir. Zhu ve ark. (2020), bellek üzerinde OFET'lerin uygulamaları konusunda yayınladıkları çalışmada, ferroelektrik ve optoelektronik OFET belleklerin gelişimini incelemişlerdir. Optoelektronik OFET'lerin özelliği; kapı katmanındaki foto üretilen taşıyıcıların, iletken kanaldaki taşıyıcıları etkileyen ek bir dâhili elektrik alanı oluşturmasıdır. Işık yoğunluğunun ayarlanabilirlik özelliği nedeniyle foton depolama cihazlarıyla yüksek seviyeli depolama, giyilebilir sensörler gibi uygulamalar geliştirilmektedir (Wang ve ark., 2016; Yang ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2020).

OFET yarı iletken materyali olarak kullanılan oda sıcaklığında sıvı kristaller, polimerler ve konjuge küçük moleküllerin seçim kriterleri, bu moleküllerin en yüksek işgal edilmiş moleküler orbital (HOMO), en düşük işgal edilmemiş moleküler orbital (LUMO) enerji seviyelerine ve metallerin çalışma fonksiyonu yakınlıklarına bağlıdır. HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı, döngüsel voltametri verilerinden elde edilen organik yarı iletkenlerin bant aralığı olarak işlev görürler (Sworakowski, 2018; Yuvaraja ve ark., 2020). Organik foto transistörlerde ise yapısal olarak ışık absorpsiyonu iletken kanaldaki elektronik etkileri ayarlamaktadır ve bu etkiler ışık uyarıcı durumların elektrik sinyallerine dönüştürülmesine neden olur. Organik foto transistörlerin üretimi genellikle ışığın foto aktif organik tabaka ile doğrudan etkileşimini sağlamak için gereklidir. Foto aktif organik tabaka, geniş bir absorpsiyon spektrum ve gelişmiş yük taşıma özellikleri göstermelidir (Baeg ve ark., 2013; Wakayama ve ark., 2014). Geleneksel OFET cihazlarına benzer şekilde, organik foto transistörlerde cihaz geometriyi yine dört çeşit yapıda sınıflandırılabilir; üst kapı üst kontakt, üst kapı alt kontakt, alt kapı üst kontakt, alt kapı alt kontakt formunda. Işık bu sistemlerde, organik foto transistöre üst veya alt bölümden yansıtılmaktadır. Cihaz geometrisine ve ışık aydınlatmasının yönüne bağlı olarak, organik yarı iletken katmana ulaşan ışığın organik yarı iletken molekülleriyle güçlü etkileşime girmesi gereklidir. Ayrıca OFET kanalındaki iletkenliği yeterince modüle etmesi için kapı elektrotu ve kapı yalıtkanının yeterli şeffaflıkta olması gerekir (Gu ve ark., 2015). Organik foto transistörler çalışma yöntemine göre temelde fotovoltajik tip ve fotoiletken tip olarak ikiye ayrılır. Her iki çalışma tipi de foto akım ve optik güçle ilişkilidir (Kang ve ark., 2004; Yuvaraja ve ark., 2020). Bu transistör tipinde de OFET'lere benzer olarak hem yarı iletken hem de organik elektronik materyal olarak konjuge moleküllerin seçimi, tasarlanması ve geliştirilmesi büyük önem kazanmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamızda, OFET ve optoelektronik cihazlarda yarı iletken katman olarak oda sıcaklığındaki sıvı kristal sentezinde ve tasarımında kullanılan küçük organik moleküller seçilmiştir. Literatürden seçilen bu yapı,

4-[2,2,2-tris(bromometil)etoksi]ftalonitril (**1c**), yarı iletken yapıların sentezi ve tasarımında kullanılmak için geliştirilmiştir (Canım Kurbey ve ark., 2020). Sıvı kristallerin mezojenik faz özelliği, karakteristik yönelimlerinin düzenli yapıları kristaller ile düzensiz yapıları sıvılar arasında olmasıdır. Çalışmamızda, **1c** yapısında bromometil grubuna benzer olarak üç ikameli diğer halojenlerin, (flor ve klor) kullanımı ile sırasıyla **1a** ve **1b** yapıları optimize edilmiştir. **1a**, **1b** ve **1c** organik  $\pi$ -konjuge yapılarının potansiyel enerji yüzey (PES) taraması Hartree-Fock (HF) metodunda gerçekleştirilmiştir (Roothaan, 1951). PES taraması, seçili iç koordinatları içeren üç boyutlu, tek nokta enerji değerlendirmelerinden oluşan sistemli bir enerji değerlerinin görüntülenmesi diyebiliriz. Taramada moleküler yapı, Z-matris koordinatları kullanılarak tanımlanır. Her koordinat değişkeni için adım sayısı ve adım boyutu, değişkenin başlangıç değerinin ardından değişken tanımlama satırlarında belirtilir. **1a**, **1b** ve **1c**' nin optimizasyon hesaplamaları, elektronik özellikleri için veriler Yoğunluk Fonksiyon Teori ile elde edilmiştir (Ricca ve Bauschlicher, 1995).

Malzeme bilimi için hesaplamalı fizikte HF metodu, temel bir durumda organik, organometalik veya metal ligand yapıları sistemin dalga fonksiyonunun ve enerjisinin çözümlenmesi amacıyla kullanılan yaklaşık bir yöntemdir. Bu yaklaşım, sistemin tam dalga fonksiyonunun tek bir Slater determinantı veya spin orbitali ile yaklaşık olarak hesaplanabileceği varsayımına dayanmaktadır. Yani kuantumsal hesaplamalı metodlarda Varyasyonel Yöntemi kullanarak  $N$  spin orbitali için bir dizi  $N$ -bağlı denklem türetilebilir ve bu denklemlerin çözümü Hartree-Fock dalga fonksiyonunu ve sistemin enerjisini verir. Kuantumsal hesaplamalı metodları kullanan yazılımlarla giriş dosyası (input file) geliştirilen yapıların dalga fonksiyonu çözümlenmeleri ve minimum enerji değerlerine sahip geometrileri optimize edilmiş yapılarıdır (Bruus ve Flensburg, 2014). HF metodu literatürde öz tutarlı alan (SCF) metodu olarak ta adlandırılır. Kuantumsal kimya veya fiziksel kimya alanında Elektronik Yapı Metodları; Valans Bağı (değerlik bağı) Teorisi, Moleküler Orbital Teori, Yoğunluk Fonksiyon Teori ve Elektronik Bant Yapıları olarak sınıflandırılmıştır. HF Metodu; Yarı Deneysel Kuantum Kimyasal Metodlar, Møller-Plesset (MP) Perturbasyon Teorisi, Kuantum Monte Carlo gibi yaklaşımlarla birlikte Moleküler Orbital Teori sınıfında yer alır. HF yaklaşımında büyük geometrik yapılar ve yoğun moleküllerde hesaplama uygulamalarının güçlüğü dikkat çekmiştir.

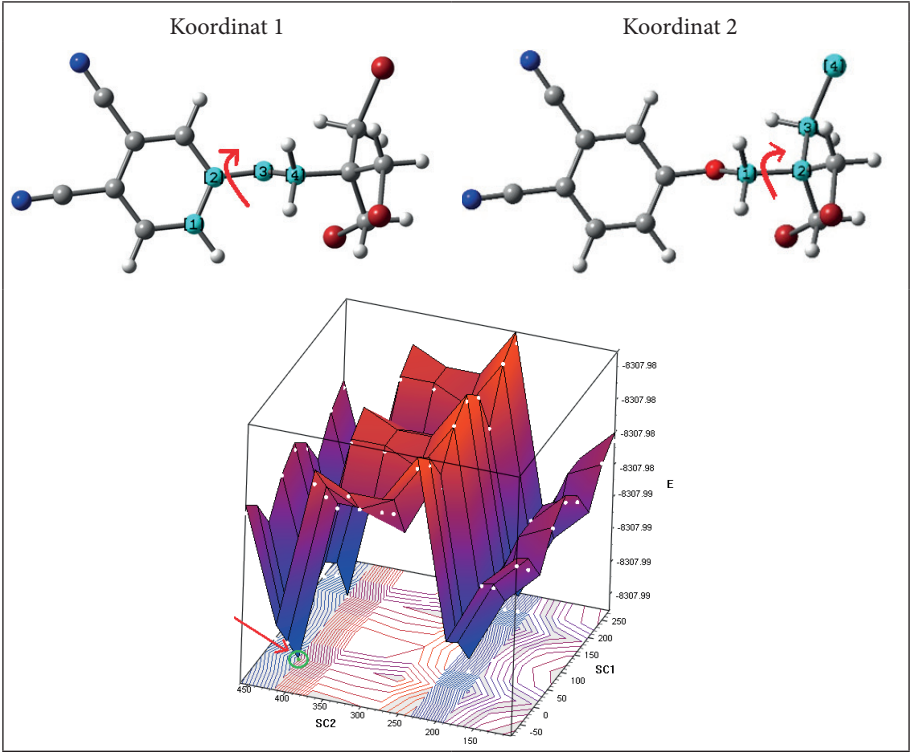
Alternatif olarak Elektronik Yapı Metodları sınıfında önemli bir çalışma alanı bulunan Yoğunluk Fonksiyon Teori, elektron sisteminin taban durum elektronik enerjisinin elektron yoğunluğunun ( $\rho_r$ ) bir fonksiyoneli olarak tanımlanmasıdır. Yoğunluk Fonksiyon Teori ilk olarak, Hohenberg ve Kohn (1964) tarafından çoklu elektronik dalga fonksiyonunun ve elektronik yoğunluğun eşdeğerliğini gösteren bir yaklaşımla başlamıştır. Bu yaklaşım, pozitif yüklü atom çekirdeğinin elektrostatik potansiyelindeki hareketli bir  $N$  elektronlu sistemin temel hal elektronik enerjisini  $E_0$  olarak tanımlar.  $\rho(r)$  uzayın-

da tek bir elektronik yoğunluk dağılımı, toplam elektronik enerjiyi minimum yapar ve fonksiyonel denklemin çözümü,  $E_0 = \min E[\rho(r)]$  bağıntısıyla bulunur. Sonraki dönemde Kohn ve Sham (1965) tarafından, çoklu elektronik dalga fonksiyonu için Schrödinger denkleminin çözümünde  $E_0 = \min E[\rho(r)]$  bağıntısı üzerinde bir algoritma önerilmiştir. Moleküler Orbital Teori'deki HF yaklaşımına göre Yoğunluk Fonksiyon Teori'nin önemli avantajları, daha hassas potansiyellerin geliştirilmesi ve periyodik tablonun çok daha fazlasını tutarlı sonuçlarla kapsamasıdır (Toulhoat, 2010; Karakaya, 2012).

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

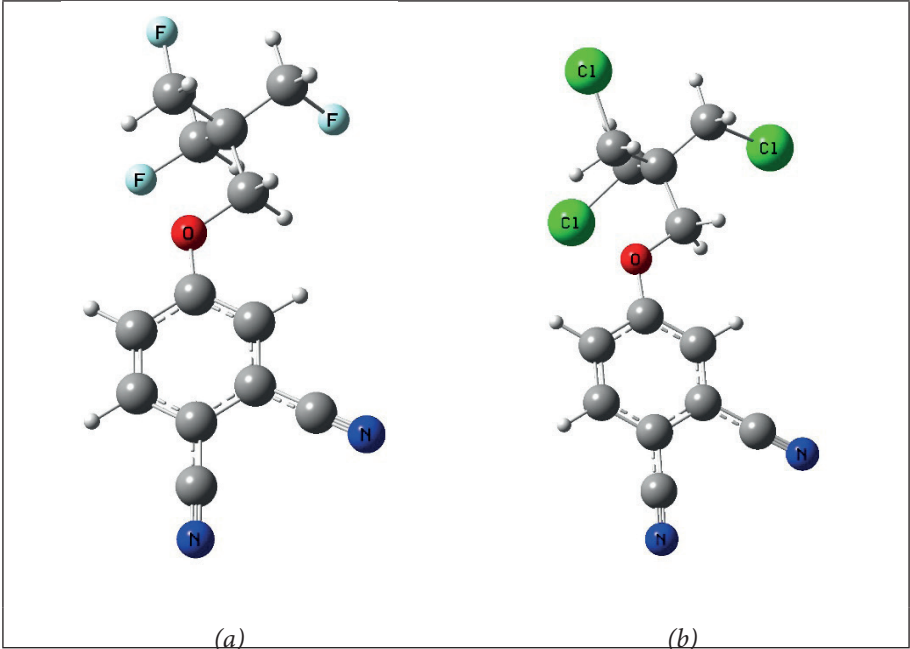
Çalışmamızda öncelikle bromometil ikameli yapının (**1c**) seçilen hassas C1=C2-O3-C4 (koordinat1) ve C4-C5-C6-Br1 (koordinat2) dihedral açıların potansiyel enerji taramaları gerçekleştirilmiştir. Hesaplama verileri ile oluşturulan üç eksenli enerji tarama grafiği ve seçilen torsiyon açılarını gösteren yapılar da Şekil 4.1'de verilmiştir. Şekilde optimizasyona en uygun, kararlı geometri yapı parametreleri de işaretlenmiştir.

Diğer halojen ikameli **1a** ve **1b** yapıları için de seçilen koordinatlarda torsiyonel yapı parametreleri yüksek derecede benzerlik içerdiği için yayınlanmamıştır. Optimizasyon hesaplamaları için **1a**, **1b** ve **1c** yapıları atomik koordinatları içeren input verileri geliştirilmiştir. Giriş verileri, atomik koordinatların tanımlanması, optimize edilen yapıların görüntülenmesi ve elektronik özellikler için enerji seviyelerinin elde edilmesinde Gauss View yazılım programı kullanılmıştır (Dennington ve ark., 2009).



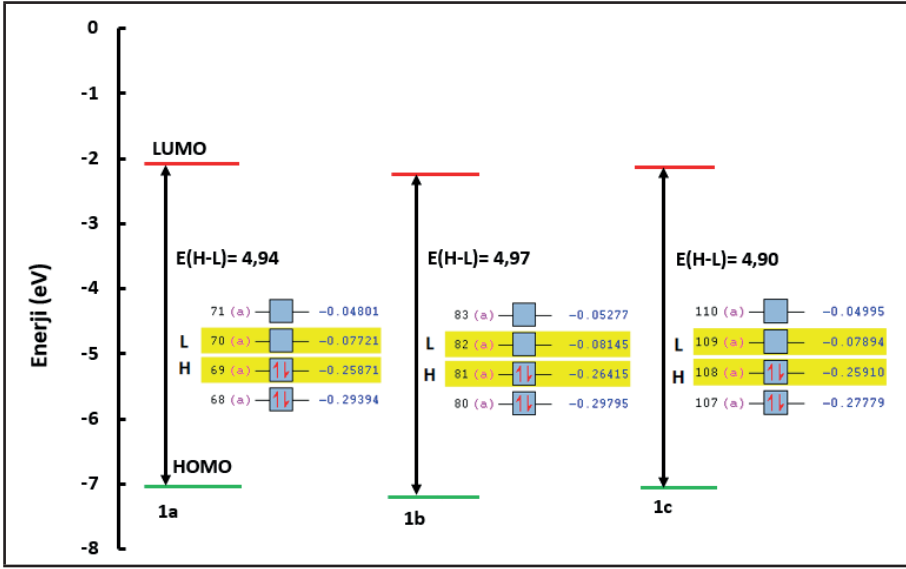
Şekil 4.1. *1c* yapısının seçilen dihedral açılar üzerinde enerji taraması (E: Enerji, a.b. biriminde; SC1: 1. tarama koordinatı; SC2: 2. tarama koordinatı)

Yapıların optimizasyonları, sınır moleküler orbital enerji seviyeleri Gaussian 09W yazılım programında elde edilmiştir (Frisch ve ark., 2013). Potansiyel enerji taraması sonrasındaki optimizasyon ve elektronik özellikleri içeren hesaplar Yoğunluk Fonksiyon Teoride gerçekleştirilmiştir. **1a** ve **1b** için optimize yapılar Şekil 4.2' de yer almaktadır. Sıvı kristal yarı iletkenlerin geliştirilmesinde etkili olan bu moleküller için en yüksek işgal edilmiş moleküler orbital (HOMO), en düşük işgal edilmemiş moleküler orbital (LUMO) enerji seviyeleri ve enerji boşlukları Şekil 4.3'te yer almaktadır. Orbitaler; kuantum fiziğinde bir dalga fonksiyonu şeklinde temsil edilen potansiyel elektron yoğunluğu olarak tanımlanır.



Şekil 4.2. Yoğunluk Fonksiyon Teori ile optimizasyonları elde edilen 1a ve 1b simülasyon yapıları

Hesaplamalarda **1c**'nin sınır orbital enerji boşluğu,  $E(H-L)$ , diğer yapılara göre düşüktür. Ayrıca **1c** yapısında HOMO enerji seviyesi klorometil ikameli moleküle (**1b**) göre yükselmektedir. Hidrokarbon sistemde birleşik aromatik halkaların artışı, en yüksek işgal edilen moleküler orbitalin (HOMO) enerji seviyesini yükselttiği ve  $\pi$ -konjugasyon etkisinin arttığı bilinmektedir. Genel olarak,  $\pi$ -konjugasyonunun genişlemesi ve uzaması OFET moleküllerinin ve polimerlerinin moleküler tasarımında etkili bir stratejidir.  $\pi$ -konjugasyon etkisi artan yapılar üstün elektriksel özelliklere sahiptir (Mei ve ark., 2013). Bu yorum ve değerlendirmeler **1c** yapısının sıvı kristal yarı iletken geliştirilmesinde etkili materyal olduğunu göstermektedir. OFET'lerde elektron transfer performanslarını değerlendirmek için yarı iletkenlerin elektron verme özellikleri çok önemlidir.



**Şekil 4.3.** 1a, 1b ve 1c'nin işgal edilmiş-dolu (HOMO) ve işgal edilmemiş-dolu olmayan moleküler orbital (LUMO) enerji seviyeleri ve enerji boşluk değerleri, E(H-L)

HOMO ve LUMO enerji aralığı düşük yarı iletkenlerin OFET'lerde kullanımı, boşluk ve elektronların taşıyıcı mobilitelerini artırmaktadır. Taşıyıcı mobilitenin artması, OFET'lerin içinde bulunduğu elektronik cihazların yüksek verimli olması anlamına gelir. Batarya sistemlerinde düşük E(H-L) değerine sahip OFET yarı iletkenlerinin kullanımı, çalışma voltajını azaltacağı için güç tüketimini azaltmakta ve verimli bir batarya ömrü sağlamaktadır. Yapıların OFET parametreleri ile mobilite ( $\mu_{FET}$ ) değerleri,

$$I_{DS} = \mu_{FET} (WC_i / 2L) (V_{GS} - V_{TH})^2 \quad (4.1)$$

denklemleri ile hesaplanır. Eşik voltajı  $V_{TH}$ 'nin düşük değerde olması OFET'ler için idealdir. Bu voltaj değeri OFET'in aktif duruma geçmesi için gerekli minimum değerdir. HOMO ve LUMO enerji aralığı düşük yarı iletkenlerin kullanıldığı OFET'lerde  $V_{TH}$  eşik voltajı küçük değerlerde olması beklenir. Bu denklemde  $L$  ve  $W$ , sırasıyla kanalların uzunluk ve genişlik değerleridir.  $C_i$ , sıvı kristalin birim alan başına kapasitans değeridir. Sabit değerde  $V_{GS}$  voltajında,  $I_{DS}$  akımı lineer olarak artar, bu da kanal üzerinde düzgün bir yük yoğunluğu dağılımı anlamına gelir (Canım-kurbey ve ark., 2020). Organik yarı iletkenlerin ve sıvı kristal yarı iletkenlerin elektronik özelliklerine ilişkin bu yaklaşımlara göre 1c yapısı, daha küçük bir enerji aralığında hesaplandığı için yarı iletken katmanlarının geliştirilmesinde diğer halojen ikameli yapılara göre daha idealdir.

## 5. SONUÇ

Bu çalışmada, organik alan etkili transistör ve optoelektroniklerde yarı iletken sıvı kristallerin tasarımında kullanılan halojen ikameli küçük organiklerin yapısal özellikleri, elektronik özellikleri incelenmiştir. Seçilen **1a**, **1b** ve **1c** yapıları için Yoğunluk Fonksiyon Teori 'de optimizasyonları, sınır orbital enerji seviyeleri elde edilmiştir. HOMO ve LUMO enerji aralığı düşük yarı iletkenlerin OFET'lerde kullanımı, boşluk ve elektronların taşıyıcı mobilitelelerini artırmaktadır. Taşıyıcı mobilitenin artması, OFET'lerin içinde bulunduğu elektronik cihazların yüksek verimli olması anlamına gelir. Batarya sistemlerinde düşük E(H-L) değerine sahip OFET yarı iletkenlerinin kullanımı, çalışma voltajını azaltacağı için güç tüketimini azaltmakta ve verimli bir batarya ömrü sağlamaktadır. Düşük değere sahip eşik gerilimi OFET'lerde verimliliği göstermektedir. HOMO ve LUMO enerji aralığı düşük yarı iletkenlerin kullanıldığı OFET'lerde eşik voltajı küçük değerlerde sonuçlanmalıdır. **1c** yapısı için hesaplanan daha düşük değerdeki sınır moleküler orbital enerji aralıkları bu yaklaşıma uygundur. Brom ikameli yapının yarı iletken katmanlarının geliştirilmesinde diğer halojen ikameli yapılara göre daha ideal olabileceği sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKÇA

- Atalla, M., & Kahng, D. (1960). Silicon-silicon dioxide field induced surface devices. *IRE-AIEE Solid State Device Research Conference*.
- Baeg, K.-J., Binda, M., Natali, D., Caironi, M., & Noh, Y.-Y. (2013). Organic electronics: Advanced materials for flexible devices. *Advanced Materials*, 25, 4267–4295.
- Baker, R. J. (2011). *CMOS: Circuit design, layout, and simulation*. John Wiley & Sons.
- Bruus, H., & Flensberg, K. (2014). *Many-body quantum theory in condensed matter physics: An introduction* (Corrected version ed.). Oxford University Press.
- Canımıkbey, B., Taşkan, M. C., Demir, S., Duygulu, E., Atilla, D., & Yuksel, F. (2020). Synthesis and investigation of the electrical properties of novel liquid-crystal phthalocyanines bearing triple branched alkylthia chains. *New Journal of Chemistry*, 44(18), 7424–7435. <https://doi.org/10.1039/D0NJ00678E>
- Chihaya Adachi and Hajime Nakanotani Lab., Kyushu University. (2023). [https://www.cstf.kyushu-u.ac.jp/~adachilab/lab/?page\\_id=3898](https://www.cstf.kyushu-u.ac.jp/~adachilab/lab/?page_id=3898) (Erişim tarihi: 13.11.2023).
- Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2009). *GaussView, version 5*. Semichem Inc.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., et al. (2013). *Gaussian 09, Revision D.01*. Gaussian, Inc.
- Gu, P., Yao, Y., Feng, L., Niu, S., & Dong, H. (2015). Conductive polymers for organic electronics. *Polymer Chemistry*, 6, 7933–7944.
- Hartree–Fock method. (n.d.). [https://en.wikipedia.org/wiki/Hartree%E2%80%93Fock\\_method](https://en.wikipedia.org/wiki/Hartree%E2%80%93Fock_method) (Erişim tarihi: 17.09.2024).
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Density functional theory (DFT). *Physical Review*, 136, B864.
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Organic\\_field-effect\\_transistor#History](https://en.wikipedia.org/wiki/Organic_field-effect_transistor#History) (Erişim tarihi: 10.01.2024).
- [https://www.tcichemicals.com/assets/brochure-pdfs/Brochure\\_F2039\\_E.pdf](https://www.tcichemicals.com/assets/brochure-pdfs/Brochure_F2039_E.pdf) (Erişim tarihi: 20.04.2024).
- Kang, H.-S., Choi, C.-S., Choi, W.-Y., Kim, D.-H., & Seo, K.-S. (2004). Flexible thin-film transistors. *Applied Physics Letters*, 84, 3780–3782.
- Karakaya, M. (2012). Yoğunluk fonksiyon teori (DFT) metodu ile kolin bileşiklerinin titreşim analizleri, optimize molekül yapıları, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR kimyasal kaymaları (Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta).
- Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133.
- Lee, W.-Y., Mei, J., & Bao, Z. (2016). OFETs: Basic concepts and material designs. In *Materials and Energy, The WSPC Reference on Organic Electronics: Organic Semiconductors* (pp. 19–83, Chapter 2). [https://doi.org/10.1142/9789813148611\\_0002](https://doi.org/10.1142/9789813148611_0002)

- Lilienfeld, J. E. (1930). Method and apparatus for controlling electric currents. Published 1930-01-28.
- Mei, J. G., Diao, Y., Appleton, A. L., Fang, L., & Bao, Z. (2013). Integrated materials design of organic semiconductors for field-effect transistors. *Journal of the American Chemical Society*, 135(18), 6724–6746. <https://doi.org/10.1021/ja400881n>
- Ricca, A., & Bauschlicher, C. W. Jr. (1995). Successive H<sub>2</sub>O binding energies for Fe(H<sub>2</sub>O)<sub>N</sub>. *Journal of Physical Chemistry*, 99(23), 9003–9007. <https://doi.org/10.1021/j100022a010>
- Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of Modern Physics*, 23(1), 69. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>
- Sworakowski, J. (2018). Synthetic metals. 235, 125–130.
- Toulhoat, H. (2010). Heterogeneous catalysis: Use of density functional theory. In *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (2nd ed., pp. 1–7). <https://doi.org/10.1016/B978-008043152-9.02243-0>
- Türkan, H. (2014). Esnek Alttaban Üzerinde Büyütülen Organik Alan Etkili Transistörler ve Elektriksel Karakterizasyonları.
- Wakayama, Y., Hayakawa, R., & Seo, H.-S. (2014). Organic materials for flexible electronics. *Science and Technology of Advanced Materials*, 15, 024202.
- Wang, H., Liu, H., Zhao, Q., Cheng, C., Hu, W., & Liu, Y. (2016). Three-component integrated ultrathin organic photosensors for plastic optoelectronics. *Advanced Materials*, 28, 624–630.
- Yang, H., Yan, Y., Wu, X., Liu, Y., Chen, Q., Zhang, G., Chen, S., Chen, H., & Guo, T. (2020). A multilevel vertical photonic memory transistor based on organic semiconductor/inorganic perovskite quantum dot blends. *Journal of Materials Chemistry C*, 8, 2861–2869.
- Yuvaraja, S., Nawaz, A., Liu, Q., Dubal, D., Surya, S. G., Salama, K. N., & Sonar, P. (2020). Organic field-effect transistor-based flexible sensors. *Chemical Society Reviews*, 49, 3423–3460. <https://doi.org/10.1039/c9cs00811j>
- Zhu, Z., Guo, Y., & Liu, Y. (2020). Application of organic field-effect transistors in memory. *Materials Chemistry Frontiers*, 4, 2845–2862. <https://doi.org/10.1039/D0QM00330A>

# BÖLÜM 3

## HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE SFİNGOLİPİD METABOLİZMASI

*Yağmur KİRAZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, İzmir Ekonomi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve  
Biyomühendislik Bölümü, Balçova/İzmir/Türkiye  
ORCID: 0000-0003-3508-5617

## 1. GİRİŞ

Sfingolipidler, çok çeşitli hastalıkların, metabolik bozuklukların ve kanserlerin patolojisinde önemli rolleri olduğu ortaya konulmuş olan hücrel makromoleküllerdir (Cowart, 2009). Hematolojik maligniteler bağlamında sfingolipid metabolizmasındaki değişikliklerin hastalığın ilerlemesine ve tedaviye dirence katkı sunduğu literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir. Majör bir sfingolipid olan seramidler, çoğalma, apoptoz ve ilaç duyarlılığı dahil olmak üzere hücrel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır ve bu özelliklerinin de onları terapötik müdahale için potansiyel bir hedef haline getirdiği bilinmektedir (Boini et al., 2016)(Chaurasia & Summers, 2015).

Seramidler, sfingozin ve sfingozin-1-fosfat gibi moleküllerin ait olduğu sfingolipidler, hücrel sinyallenmede ve çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik roller oynamaktadır. Lösemi ve lenfoma gibi hematopoietik kanserler bağlamında, sfingolipid homeostazının bozulması hastalığın patogenezi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Sfingolipidlerin bir alt sınıfı olan seramidlerin yüksek seviyeleri, çeşitli hematolojik malignitelerde gözlemlenmiştir ve artan hücre ölümü, azalmış proliferasyon ve kemoterapötik ajanlara karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Boini et al., 2016) (Summers & Nelson, 2005). Tüm bu literatür seramid metabolizmasının düzenlenmesinin hematolojik kanserlerin yönetiminde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka biyoaktif sfingolipid alttipi olan sfingozin-1-fosfatın rolü hematolojik malignitelerde de araştırılmıştır. Sfingozin-1-fosfatın çeşitli hematolojik kanser modellerinde hücre sağ kalımını, çoğalmasını ve ilaç direncini desteklediği gösterilmiş olup, bu hastalıklar bağlamında farklı sfingolipid türleri arasındaki karmaşık etkileşimin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekliliğini vurgulamaktadır (Chaurasia & Summers, 2015) (Boini et al., 2016).

Hematolojik malignitelerde sfingolipid metabolizmasının kritik rolünün tanınması, bu yolu düzenlemeyi amaçlayan hedefli tedavilerin araştırılmasına yol açmıştır. Bir yaklaşım, seramid sentazlar veya sfingozin kinazlar gibi sfingolipid sentezinde yer alan temel enzimlerin farmakolojik inhibitörlerinin geliştirilmesini içerir. Sfingolipid türlerinin dengesini bozarak, bu müdahaleler klinik öncesi çalışmalarda terapötik potansiyel göstermiş, apoptozu indüklemiş ve kanser hücrelerini geleneksel kemoterapilere duyarlı hale getirmiştir. Ek olarak, sentetik seramid analoglarının veya seramid bazlı nanopartiküllerin kullanımı, kanser hücrelerinde seramid seviyelerini seçici olarak artırmak ve hücre ölümüne karşı duyarlılıklarını güçlendirmek için bir strateji olarak araştırılmıştır (Hannun & Obeid, 1995; Novgorodov & Gudz, 2009). Genel olarak, hematolojik malignitelerde sfingolipid metabolizmasının rolüne ilişkin ortaya çıkan anlayış, bu yolun terapötik bir hedef olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Farklı sfingolipid türleri arasındaki karmaşık etkileşimleri ve hematolojik kanserlerde hastalık ilerlemesi ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini tam olarak açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 2. SFİNGOLİPİD METABOLİZMASI: GENEL BAKIŞ

Sfingolipidler, büyüme, yaşlanma, apoptoz, yapışma, göç, hücre trafiği, anjiyogenez ve inflamasyon dahil olmak üzere farklı hücresel işlevlerde önemli roller oynayan çeşitli yapısal ve biyoaktif lipitlerin heterojen bir grubunu oluşturmaktadır (Hannun & Obeid, 2018; Merrill & Carman, 2015). Sfingolipid metabolizmasının düzensizliğinin, Gaucher, Nieman-Pick veya Farber hastalığı gibi olmak üzere 40'tan fazla kalıtsal lizozomal depo hastalığında temel rol aldığı bilinmektedir (Dunn et al., 2019; Kolter & Sandhoff, 2006). Yakın zamanda literatür, bu hastalıkların sfingolipid yolağındaki ek bozukluklar ve genetik değişimlerden de kaynaklandığını belirlemiştir. Sfingolipid metabolizmasındaki değişikliklerin (genetik veya edinilmiş) vücudun hemen hemen tüm sistemlerindeki patolojik durumlarla ilişkilendirildiğini ve nöronal, solunum, glomerüler, kardiyovasküler ve epidermal olarak ilişkili bozukluklara neden olduğu söylenebilmektedir (Bejaoui et al., 2001; Moffatt et al., 2007; Tastemel Ozturk et al., 2023).

Sfingolipid metabolizmasının majör molekülü olduğu kabul edilen seramid, sfingolipid metabolizmasında merkezi konumda yer almaktadır. Sfingolipidlerin *de novo* sentez yolağında ilk adım olarak serin palmitoil transferaz (SPT), serin ve palmitatın 3-keto-dihidrosfingozin sentezlenmesi reaksiyonunu katalize etmektedir. Bu ilk adım bir dizi reaksiyon sonunda seramid ve ardından diğer tip sfingolipidlerin üretimiyle sonuçlanır. Bir aşağı yolakta seramid fosforile edilerek seramid kinaz (SK) enziminin etkisiyle seramid-1-fosfat (S1P) üretilmektedir; öte yandan sfingomiyelin (SM), sfingomiyelin sentazları (SMS) tarafından katalize edilen seramide fosfatidilkolinden (SF) alınan bir fosfokolin eklenmesiyle üretilmektedir (Causeret et al., 2000; Pewzner-Jung et al., 2006).

Bir diğer aşağı yolakta ise seramid, glukozilseramid sentaz (GSS) etkisiyle bir glikoz molekülü olarak glukozilseramid ve galaktosilseramide dönüştürülmekte ve böylelikle kompleks sfingolipidler üretilmektedir. Seramidi diğer sfingolipidlere dönüştüren tüm bu reaksiyonlar geri dönüşümlü reaksiyonlardır. Örneğin; glukozilseramid ve galaktosilseramidin seramide geri parçalanması, glukozidazlar ve galaktosidazlar aracılığıyla hidrolize edici bir reaksiyonla katalize edilmektedir. Ayrıca SM, asit SMase, nötr SMase ve alkali SMase dahil olmak üzere çeşitli sfingomiyelinazların (SMase) etkisiyle tekrar seramide dönüştürülebilmektedir (Hakomori, 2000; Tafesse et al., 2006). Seramid, birçok farklı seramidaz tarafından parçalanarak sfingozin oluşturabilmektedir. Bu adımdan sonra, sfingozin "kurtarma yoluna" girebilir ve sfingolipid yolağına geri dönüştürülebilir veya sfingozin kinazlar (SK-1 ve SK-2) enzimi tarafından fosforile edilerek sfingozin-1-fosfat (S1P) üretebilmektedir. Bu reaksiyon S1P fosfatazlar tarafından tersine çevrilebilmektedir. Dahası, S1P, S1P liyaz tarafından parçalanıp etanolamin fosfat ve heksadekenal oluşturmaktadır. Son geri dönüşüm adımı olarak, etanolamin fosfat ve heksadekenal palmi-

tata indirgenebilip belirtildiği gibi, sfingolipid de novo yolunun ilk adımında kullanılabilir (Bandhuvula & Saba, 2007; Galadari et al., 2006; Xu et al., 2006). Sfingolipidler, biyokimyasal etkileşimler yoluyla hücrel reaksiyonları düzenleyen karmaşık ve birbirine bağlı bir yolak olarak bilinmektedir. Bir hücrede, SMaseler aktive edildiğinde, bir yanıt olarak seramid üretilir, ancak bu seramid, seramidaz, CK, SK, GCS veya SMS gibi sorumlu enzimlerin etkisiyle C1P, S1P veya glukozilseramide dönüştürülebilir. Öte yandan, bu sfingolipidlerin seviyeleri beklenenden daha fazla etki seviyesinde bir yanıt oluşturabilmektedir. Bir örnek olarak; SM genellikle hücrelerde yüksek miktarda bulunduğu; hücre içi seramid seviyelerinde ciddi değişiklikleri yaratmak için SM'de ufak değişiklikler olması yeterli olmaktadır. Ek olarak, hücrelerdeki seramid konsantrasyonu, hücre içi sfingozin seviyelerinden daha yüksektir ve bu da dolaylı olarak seramid seviyelerindeki küçük değişikliklerin sfingozin seviyelerinde iki kat fazla değişiklik olarak yansıyabileceği durumla sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde, sfingozinde az miktarda fosforilasyon (%2-3), S1P seviyelerinde 2-3 katlık değişikliklere neden olabilmektedir. Bu nedenle, sfingolipid metabolizmasındaki bir enzimin hücrelerdeki bir değişikliğe yanıt olarak değişmesi söz konusu olduğunda, bu enzimin doğrudan ürünü dışında başka sphingolipid molekülleri de etkilenmektedir. Sonuç olarak, sinyali ileten, etkilenen ve rol alan gerçek sfingolipidin belirlenmesi, hücrelerdeki bu tür süreçlerde oldukça önem taşımaktadır (Bandhuvula & Saba, 2007; Brady, 1967; Kacher & Futerman, 2006; Le Barz et al., 2020; Leal et al., 2022; Xu et al., 2006).

### 3. HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE SFİNGOLİPİD METABOLİZMASININ DÜZENSİZLİĞİ

Sfingolipid metabolizması, yetişkin lösemilerinin yaygın ve agresif formlarında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. RAS-RAF-MEK-ERK kaskadı gibi sinyal yollarının anormal aktivasyonu, lösemik hücrelerde sfingolipid biyosentezinin düzensizliğiyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle, seramid sentazlar gibi seramid sentezinde yer alan enzimlerin aktivitelerinin farklı lösemilerde arttığı ve bunun pro-apoptotik seramid türlerinin birikmesine yol açtığı gözlemlenmiştir. Tam tersi bir mekanizma olarak, seramidin pro-sağkalım lipidi olan sfingozin-1-fosfata dönüşümünden sorumlu enzimlerin yukarı düzenlenmesinin, lösemide ilaç direncinin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (Zebisch et al., 2007). Bu bulgular, farklı sfingolipid metabolitleri arasındaki karmaşık etkileşimi ve hematolojik malignitelerdeki patogeneze ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır. Farklı sfingolipid türleri arasındaki karmaşık etkileşim ve bunların çoğalma, apoptoz ve ilaç duyarlılığı gibi hücrel süreçler üzerindeki etkileri, hematolojik malignitelerde terapötik müdahale için potansiyel bir hedef olarak sfingolipid metabolizmasının daha fazla araştırılmasının önemini vurgulamaya devam etmektedir.

Lösemi, biyoaktif SL fonksiyonlarının tanımlandığı ilk sistemlerinden bi-

ridir. İlk olarak sfingozinin pro-miyelositik HL-60 lösemik hücrelerde apoptozu regüle ettiğinin keşfedilmesi hematolojik malignitelerde sfingolipidlerin rolleri olduğuna ilişkin ilk kanıtlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Ohta et al., 1995). Bu ilk keşiften bu yana literatürde çok sayıda bulgu, hematolojik malignitelerde farklı sfingolipidlerin biyoaktif rollerini doğrulamıştır.

Son dönemlerde, CRISPR/Cas9 kullanılarak sfingolipid genleri için bir inhibitör taraması yapılarak 3-KDSR ekspresyonunun lösemik hücrelerde diğer kanser hücre tiplerine kıyasla önemli seviyede farklı olduğu bildirilmiştir. Akut miyeloid lösemik hücre hatları MV4-11 ve MOLM-13'te ve diğer lösemik hücrelerde, 3-KDSR uygulanarak sfingolipidlerin seviyelerinin modülasyonunun, ER stresini takiben katlanmamış protein yanıtını (UPR) sürdürmek için gerekli olduğu gösterilmiştir (Liu et al., 2022). UPR'nin, çeşitli lösemi tiplerine özgü ER'deki yanlış katlanmış veya açılmamış proteinlerin birikimine yanıt ortaya koyduğu ve ilaç direncine sebep olduğu bilinmektedir (Martelli et al., 2020; Schardt et al., 2011). Bu nedenle, KDSR ve UPR arasındaki bağlantının, bu tip lösemilerde terapötik direnci hafifletmek için umut verici bir hedef olabileceği düşünülmektedir.

SL'lerin lösemideki biyoaktif rollerine ek olarak, bu lipidlerin bazıları da potansiyel biyobelirteç görevi görmektedir. Farklı hematolojik maligniteleri olan hastalardan alınan serumlardaki SM seviyelerinin profillendiği bir çalışmada, toplam SM konsantrasyonunun malign ve normal serumlarda farklı olmadığı, ancak çeşitli SM türlerinin profilinin farklı olduğu bulunmuştur (Hori et al., 2021). Akut miyeloid lösemi, akut lenfositik lösemi, B hücreli lenfoma veya miyelodisplastik sendromlu hastaların serum örneklerinin hepsinde, normal örneklere kıyasla C16:0-SM, C16:1-SM ve C18:0-SM gibi çift zincirli yağ asitleri taşıyan daha fazla SM türü ve C15:0-SM, C21:0-SM ve C23:0-SM gibi tek zincirli yağ asitleri taşıyan daha az SM olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, farklı SM türlerinin oranının farklı lösemi veya hematolojik malignite türlerinin biyobelirteci olarak kullanılabileceğini ileri sürmektedir (Hori et al., 2021).

### 3.1. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (AML)

SL metabolizmasının AML üzerindeki etkilerinin anlaşılması, tedaviye dirençli AML vakaları için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutmaktadır. AML, normal kan yapımı süreçlerini bozan genetik mutasyonlarla meydana gelmekte ve miyeloid kök hücrelerin anormal şekilde çoğalmasına yol açan bir hastalık olarak bilinmektedir. AML hastalarının kemik iliği ve periferik kanında anormal miyeloid hücreler bulunmakta ve ilerleyen vakalarda kemik iliği yetmezliği de görülmektedir. SFK1 ve seramidazlar gibi sfingolipid metabolizmasında yer alan enzimlerin AML hücrelerinin çoğalmasını desteklediği ve hücre ölümüne direnci artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle SPHK1 ve seramidazların inhibisyonu, AML tedavisinde umut verici bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Bonhoure et al., 2006; Le Scolan et al., 2005; Paugh et al., 2008).

SPHK1, AML hücrelerinin proliferasyonunu (çoğalmasını) ve apoptoza direnç göstermesini sağlamaktadır. SPHK1 inhibitörlerinin, bu hücrelerin çoğalmasını azaltarak tümör gelişimini engelleyebildiği gösterilmiştir. Özellikle, SPHK1'in inhibisyonunun Mcl-1 adlı pro-sağkalım proteininin yıkımını tetiklediği ve bunun AML hücrelerinde ölümcül bir stres yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (Hengst et al., 2017; Lewis et al., 2022). SPHK1'in bu rolü, seramid birikimini artırarak hücre ölümü mekanizmalarını tetiklemektedir. Bu süreçte venetoklaks gibi anti-BCL2 inhibitörleri ile kombinasyon terapileri, venetoklaks dirençli AML hücrelerinde sinerjik bir etki göstermiştir. SPHK1'in normal kök hücrelere göre AML hücrelerinde daha fazla aktive olması, bu enzimin AML tedavisinde spesifik bir hedef olarak değer kazanmasını sağlamaktadır (Juárez-Salcedo et al., 2019; Wei et al., 2020).

SPHK1'in, AML'de çoklu ilaç direncinin (MDR) gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Doksorubisin ve etoposid gibi kemoteraplere direnç gösteren AML hücrelerinde SPHK1 aktivitesinin yüksek olduğu raporlanmıştır (Bonhoure et al., 2006). Bu ve farklı çalışmalarla gösterildiği üzere SPHK1'in inhibisyonu, dirençli AML hücrelerinde hayatta kalma oranını azaltırken, bu inhibitörlerin diğer kemoterapötiklerle kombinasyonu direnç mekanizmalarının üstesinden gelmede etkili olabilir.

FLT3-ITD mutasyonu, AML hastalarının yaklaşık üçte birinde görülen bir genetik mutasyon olup AML hücrelerinin proliferasyonunu ve sağ kalımını destekleyen bir mutasyon olduğu belirlenmiştir. FLT3 inhibitörleri, seramid üretimini teşvik ederek hücre ölümünü artırır ve FLT3-ITD AML hücrelerinde mitofaji (hücrelerin eskiyen mitokondrileri yok etme süreci) yoluyla AML hücrelerinin ölümüne neden olur. Bu durum, FLT3-ITD mutasyonuna sahip AML hastaları için seramid metabolizmasını hedef alan yeni tedavi stratejilerinin potansiyelini göstermektedir (Keiffer et al., 2020; Lyman et al., 1993; Stone et al., 2005).

Nanoliposomal C6-ceramide gibi yenilikçi tedaviler, AML gibi hematolojik malignitelerde tümör büyümesini yavaşlatan ceramid analoglarını içerir. C6-ceramid nanolipozomları, hücre ölümünü tetikleyen bir mekanizma ile AML hücreleri üzerinde güçlü anti-tümör etkiler göstermiştir. Klinik deneyler, ceramid bazlı bu tedavinin diğer kanser türlerinde de etkili olabileceğini ortaya koymuştur (Kester et al., 2015; G. Li et al., 2018).

SPHK1'in yanında, seramidaz enzimleri ve SPHK1 gibi sfingolipid metabolizmasıyla ilişkili diğer moleküller de AML'de ilaç direnci mekanizmalarında önemli roller oynamaktadır. Bu moleküllerin aktivitesini sınırlayan ilaçların kemoterapi ile kombinasyonları, sfingolipid metabolizmasının AML hücrelerinin hayatta kalma mekanizmalarını etkilediğini ve bu kombinasyonların tedaviye yeni bir boyut kazandırabileceğini göstermektedir. S1PR3 gibi S1P reseptörlerinin AML'deki işlevi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşma-



mış olmakla birlikte, yüksek S1PR3 ekspresyonunun AML hücrelerinde belirginleştiği ve AML gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. FTY720 (fingolimod) gibi S1P modülatörleri, AML kök hücrelerini azaltarak lösemik yükü azaltmıştır. Bu sonuçlar, klinik olarak başka hastalıklar için kullanılan bazı ilaçların AML tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (Cohen et al., 2010; C. Yang et al., 2021).

Sonuç olarak, sfingolipid metabolizması ve SPHK1, seramidaz gibi enzimler üzerine yapılan araştırmalar, AML tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek için umut vadetmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonu, AML hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını artırarak tedavi seçeneklerini genişletmektedir. Bu gelişmeler, sfingolipid yolaklarının hedeflenmesiyle ALL'de hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve tedavi direncini azaltmak için yeni stratejilerin kapısını aralamaktadır.

### 3.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) özellikle Philadelphia kromozomu taşıyan (Ph+) alt türündeki gelişim süreci yine diğer lösemi tiplerinde olduğu gibi sfingolipidlerin önemli rolleri olduğunun belirlendiği hastalıklardandır. Philadelphia kromozomu, kromozom 22'deki BCR bölgesi ile kromozom 9'daki ABL1 geninin yer değiştirmesiyle oluşan bir genetik değişikliktir (Ottmann & Pfeifer, 2009). Bu füzyon gen, BCR-ABL1 proteinini kodlayarak sürekli aktif durumda olan bir tirozin kinaz aktivitesine neden olmaktadır. BCR-ABL1'in farklı izoformları ALL'nin çeşitli alt tiplerinde bulunur: p185 proteini ALL ile ilişkilendirilirken p210 KML'de görülmektedir (Nowell & Hungerford, 1960; Reckel et al., 2017). Ph+ ALL, BCR-ABL1 varlığı nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir ve bu mutasyonun keşfi, ALL tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde, Ph+ ALL tedavisinde dasatinib gibi ikinci nesil TKI'ler, kemoterapi ile kombine edilerek uygulanmakta ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli de sıkça tercih edilmektedir (Foà et al., 2011).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, SL metabolizmasında yer alan SPHK1 ve SPHK2 enzimlerinin, Ph+ ALL hücrelerinin TKI tedavisine tepkisinde önemli rol oynadığını göstermiştir. SPHK1'in eksik olduğu fare modellerinde ALL gelişiminde gecikme görülmüş ve lösemiye yatkınlık azalmıştır. SPHK1 veya SPHK2'nin küçük molekül inhibitörleri (SKI-I, SKI-II ve ABC294640 gibi) kullanıldığında, Ph+ ALL hücrelerinde imatinib ile kombine edilerek sinerjik hücre ölümü indüklenmiştir (Wallington-Beddoe et al., 2014, 2019). Bu durum, SPHK1 ve SPHK2'nin Ph+ ALL tedavisinde optimize edilmesi gereken potansiyel hedefler olduğunu göstermektedir. SPHK2, özellikle c-MYC onkogeninin ekspresyonunu artırarak Ph+ ALL gelişiminde rol oynar. SPHK2'nin inhibisyonu veya eksikliği, c-MYC düzeylerinin azalmasına yol açarak ALL gelişimini sınırlamaktadır. Bu bulgular, SPHK2'nin hem Ph+ hem

de bağımsız ALL türlerinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir. Son araştırmalar, CERS6'nın, ALL hücrelerinin BCL2 inhibitörlerine direnç göstermesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Dirençli ALL hücre hatlarında CERS6'nın azaltılması, hücrelerin ABT-737'ye karşı duyarlılığını artırmıştır (Verlekar et al., 2018). CERS6, Fas ölüm reseptörüne bağlanarak ölüm sinyalinin engellemektedir. Bu enzim, ALL'de direnç geliştirme potansiyelini değerlendirmede biyomarker olarak kullanılabilir. Fenretinid (DES1 inhibitörü), özellikle pediatrik ALL'de araştırılan bir diğer tedavi yaklaşımıdır. ALL hücre hatlarında DES1 inhibisyonu, sitotoksik etki göstererek hücre ölümüne yol açmaktadır. DES1 inhibisyonunun neden olduğu dihidroseramid birikimi, bu sitotoksik etkiyi artırmaktadır. Fenretinid, diyet takviyesi olarak düşünülen bir molekül olup, çocuk ALL vakalarında tedavi potansiyeli taşımaktadır (B. Yang et al., 2006).

Sfingolipidlerin (SL) ve spesifik enzimlerin ALL üzerindeki etkileri araştırılmakta ve sfingolipid metabolizmasının modülasyonunun ALL tedavisinde etkili olabileceği anlaşılmaktadır. Örneğin, C16:0-seramid seviyelerinin yükselmesi, hücrelerde apoptoz direncini artırır. Ek olarak, dihidroseramid seviyelerinin düzenlenmesi de ALL tedavisinde dikkate alınması gereken faktörlerdendir (Verlekar et al., 2018). Sfingolipid metabolizmasının modülasyonu, özellikle BCR-ABL1 füzyon proteinine sahip ALL hastalarında hedeflenebilir. SPHK1, SPHK2, CERS6 ve fenretinid gibi SL yolağına özgü moleküller, ALL hücrelerinin kemoterapiye direnç mekanizmalarını kırma ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatma konusunda umut vaatmektedir.

Bir diğer kapsamlı çalışmada Ph+ALL hastalarının %60-75'inin imatinib gibi TKİ'lere direnç geliştirebildiğinden yola çıkılarak vesfingolipidlerin, özellikle seramid ve sfingozinin, hücre büyüme mekanizmaları üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak, direnç gelişimini önleme amacıyla sfingolipid metabolizmasının potansiyel rolü araştırılmıştır. Araştırma, imatinib tedavisinin sfingolipid de novo sentez yolunu teşvik ettiğini ve bu süreçte seramid, sfingozin, heksosilseramid ve sfingomiyelin düzeylerini artırdığını göstermiştir. Bu artış, imatinibin sitotoksik etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Yine aynı çalışma kapsamında yeni geliştirilen imatinib-dirençli SD-1R hücre hatında, sfingolipid yolaklarında sapmalar tespit edilmiş ve bu sapmaların direncin gelişmesine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Son olarak Glukozilseramid sentaz (GCS) inhibitörü olan eliglustat ile yapılan kombinasyon tedavisi, hücre içi seramid ve sfingozin seviyelerini belirgin ölçüde artırmış ve bu artış, imatinibe dirençli hücrelerin yeniden duyarlı hale gelmesini sağlamıştır (Kiraz, 2019).

Sfingolipid yolağının ve ilişkili enzimlerin inhibisyonu, ALL tedavisinde kombinasyon stratejileriyle tedaviye yeni bir boyut katmak için potansiyel taşır. Bu gelişmeler, hastaların yanıt oranlarını artırarak ve prognozlarını iyileştirerek ALL tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayabilir.

### 3.3. KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (KML)

Yukarıdaki bölümde de kısaca bahsedildiği üzere KML hastalığı BC-R-ABL1 varlığı ile karakterize bir malignitedir. KML tedavisinde birinci nesil TKI olan imatinib, hastalığın kronik fazında başarıyla kullanılsa da, uzun süreli kullanımlar direnç geliştirme eğilimini artırmaktadır. İmatinib ve diğer TKI'ler ile SL metabolizması arasında bir etkileşim gözlemlenmiştir (Baran et al., 2011). İmatinib uygulanan K562 gibi KML hücre hatlarında seramid birikimi gözlemlenmiş, ancak imatinib-dirençli hücrelerde seramid oluşumun engellendiği belirlenmiştir (Baran et al., 2007). Dirençli hücrelerde, SPHK1'in artan aktivitesiyle sitotoksik SL olan ceramid, hayatta kalmayı destekleyen S1P'ye dönüşmüştür. SPHK1'in kısmi inhibisyonu bu hücrelerin yeniden imatinibe duyarlı hale gelmesini sağlamıştır (Bonhoure et al., 2008). SPHK1/S1P yolunun BCR-ABL1 protein seviyelerini artırarak imatinibe direnci artırdığı gösterilmiştir. SPHK1'in azalmasıyla birlikte S1P seviyeleri de düşmüş, bu da protein fosfataz 2A aktivasyonu ve BCR-ABL1'in yıkımına yol açarak direnci tersine çevirmiştir (Q. F. Li et al., 2007). Glukozilseramid sentaz (GCS) enzimi, seramidi glukozilseramide dönüştürerek hücrelerin hayatta kalmasını destekler. İmatinib-dirençli K562 hücrelerinde GCS ekspresyonu artmış ve bu durum ilaca karşı direnç oluşturmuştur. GCS inhibitörleri, imatinibe dirençli hücrelerde ilaca duyarlılığı artırarak bu enzimin direnç mekanizmasındaki önemli rolünü ortaya koymuştur. Blast fazındaki KML hastalarından alınan CD34+ kök hücrelerde ceramid seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Wang et al., 2016). Seramid seviyelerinin artırılması (örneğin, C2-seramid veya PDMP gibi inhibitörlerle) apoptosis indüklemiş ve TKI duyarlılığını artırmıştır (Nica et al., 2008). Bu fazdaki hücreler üzerinde TKI'ler ve seramid artırıcı ajanların kombinasyonları sinerjik etkiler göstermiştir (Wang et al., 2016) SPHK1/S1P yolunun SIRT1 ekspresyonunu indüklediği, SIRT1 inhibisyonunun ise lösemik kök hücrelerde TKI tedavisine duyarlılığı artırdığı bulunmuştur. SPHK1 ve SIRT1 inhibitörlerinin kombinasyonu, T315I mutasyonu gibi TKI direnci sağlayan mutasyonlara sahip hücrelerde hücre büyümesini engelleyerek ölümcül bir sinerjik etki yaratmıştır (Y. Li et al., 2020).

Bu çalışmalardan görüldüğü üzere, KML tedavisinde TKI direncini aşmak için sfingolipid metabolizmasının potansiyel bir hedef olabileceği ortaya konulmuştur. SPHK1 ve GCS'nin inhibisyonu gibi sfingolipid yolağının farklı adımlarının hedeflenmesi, seramid seviyelerinin artırılması ve dirençli hücrelerin TKI'ye yeniden duyarlı hale getirilmesi tedavinin başarısını artırabilir. Ayrıca, SPHK1/S1P/SIRT1 ekseninin hedeflenmesi, özellikle TKI'ye direnç gösteren KML hücrelerinde yeni bir anti-lösemik tedavi stratejisi olarak değerlendirilebilir. Bu bulgular, KML tedavisinde direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için SL yolağına yönelik stratejilerin önemini vurgulamaktadır.

### 3.4. KRONİK LENFOBLASTİK LÖSEMİ (KLL)

KLL, kandaki CD5+ B hücrelerinin çoğalması ile karakterize edilir ve batı ülkelerinde görülen en yaygın lösemi türüdür. Hastaların %80'i TP53, NOT-CH1 veya SF3B1 gibi genlerdeki mutasyonlar gibi genetik anormalliklere sahiptir (Kipps et al., 2017). Tedavi seçenekleri arasında BCL2 inhibitörü Venetoclax, Bruton tirozin kinaz inhibitörü ibrutinib ve fludarabin, siklofosfamid, rituksimab kombinasyonu bulunmaktadır (Bewarder et al., 2021).

SL metabolizması, B-hücre reseptörü, interlökin-4 ve CD40 ligandı gibi sinyaller aracılığıyla KLL hücrelerinin hayatta kalmasını destekler. B-hücre reseptörü ile uyarıldığında, KLL hücrelerinde seramid seviyeleri azalır ve glukozilseramid oluşumu artar. Bu süreç, SL'lerin pro-sağkalımı destekleyen rolünü göstermektedir (Schwamb et al., 2012). S1PR1 (S1P reseptörü 1), lenfositlerin lenf nodlarından dolaşıma geçişini sağlar, ancak KLL hücrelerinde B-hücre reseptör aktivasyonu ve CD40 sinyallenmesi, hücrelerin dolaşıma geçmesini engeller. Bu durum, KLL hücrelerinin sitotoksik ilaçlara daha az maruz kalmasını sağlayarak hayatta kalma süresini uzatır (Fecteau & Kipps, 2012). Son yıllarda, doğal öldürücü T hücrelerinin KLL hücrelerine karşı anti-tümör etkileri incelenmiştir. KLL hastalarında CD1d ekspresyonunun ve NKT hücrelerinin sıklığının düşük olması, KLL hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına neden olur.  $\alpha$ -galaktosilseramid, KLL hücrelerinin NKT hücreleri tarafından yok edilmesini desteklerken; retinoik asit ve retinoik asit reseptör- $\alpha$  agonisti olan AM-580, B-hücre KLL hücrelerinde CD1d ekspresyonunu artırarak iNKT hücre aktivasyonunu teşvik eder (Fais et al., 2004). KLL tedavisinde nanoliposomal C6-seramid kullanımı, glikoliz seviyelerini azaltarak KLL hücrelerinin hayatta kalma mekanizmalarını zayıflatır. C6-seramid tedavisi, GAPDH ve fosforile STAT3 düzeylerini düşürerek anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu azaltır ve KLL hücrelerinin ölümünü tetikler (Ryland et al., 2013). Bu yaklaşım, KLL'de tedaviye direnç gösteren hücrelere karşı etkili olabilir. LMP indüklenmesi, KLL hücrelerinin apoptosisini teşvik eden bir diğer yaklaşımdır. aSMase (lizozomal asit sfingomiyelinaz) inhibitörü olan siramesine ile yapılan tedavi, lizozom zarını destabilize ederek hücre ölümüne yol açar. Endojen Sph seviyelerinin yüksek olması, KLL hücrelerini LMP'ye karşı hassas hale getirir. SL metabolizması, KLL hücrelerinde apoptosis direnci ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, fludarabin, rituksimab ve siklofosfamid gibi tedavilere direnç gösteren KLL hücrelerinde GCS'nin aşırı ekspresyonu ve ceramid seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir (Dielschneider et al., 2016). GCS inhibitörü PDMP kullanımı, fludarabin direncini azaltmış ve apoptozu artırmıştır (Huang et al., 2018). Ancak, bu sonuçların daha spesifik inhibitörler ve genetik manipülasyonlarla doğrulanması gerekmektedir.

Bu bulgular, KLL tedavisinde sfingolipid metabolizmasına yönelik stratejilerin umut verici olduğunu göstermektedir. SL metabolizmasının inhibisyonu, KLL hücrelerinin hayatta kalma sinyallerini zayıflatmakta, apoptoz diren-

cini azaltmakta ve immün yanıtı artırmaktadır. Özellikle GCS ve S1PR1 gibi hedeflerin modülasyonu, tedaviye dirençli hücrelerin ölümünü tetiklemek ve standart tedavilerin etkinliğini artırmak için potansiyel bir yol sunmaktadır. Nanoliposomal C6-seramide ve LMP indükleyici ajanlar gibi yenilikçi yaklaşımlar, KLL tedavisinde önemli gelişmeler sağlayabilir.

### 3.5. MULTİPL MİYELOM (MM)

Multipl Miyelom (MM) olarak bilinen ve plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize edilen kanser türünün patogenezi ve tedaviye direnç mekanizmalarının da sfingolipidler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sfingolipidlerin MM hücrelerinin göç, yapışma, hayatta kalma ve ilaç direnci üzerindeki etkileri de bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur. MM, anormal monoklonal immünooglobulinlerin üretimi ile tanınan bir plazma hücresi kanseridir. Mevcut tedavi seçenekleri, deksametazonun bir bağışıklık düzenleyici ajan (örneğin, lenalidomid) ve proteazom inhibitörü (örneğin, bortezomib) ile kombinasyonunu içermektedir (Cowan et al., 2022). S1P'nin MM hücre hatlarının göç, yapışma ve hayatta kalmasını artırdığı ve deksametazon tedavisine karşı direnç sağladığı gösterilmiştir. S1P'nin bu özellikleri, MM hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına katkıda bulunur (García-Bernal et al., 2013). ASMase enziminin MM hücrelerinde ve ekzozomlarında yukarı regüle olduğu bulunmuştur. Bu durum, MM'nin melphalan ve bortezomib gibi ilaçlara karşı gösterdiği dirençle ilişkilendirilmiştir. ASMase açısından zengin ekzozomlar, daha önce tedaviye duyarlı olan hücrelerde direnç gelişimine yol açmıştır. Bu durum, MM hücrelerinde ASMase'nin tedaviye yanıt mekanizmalarını değiştirdiğini göstermektedir (Wątek et al., 2019). Ayrıca, yeşil çay ekstraktındaki epigallocateşin gallat (EGCG) ile tedavi, ASMase aktivasyonunu tetikleyerek MM hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (Tsukamoto et al., 2012). Bu aktivasyonun, tirozin kinaz reseptörlerinin anti-apoptotik etkilerini engellediği gösterilmiştir.

SPHK1 ve SPHK2, MM hücre hatlarında yüksek oranda eksprese edilmektedir. SPHK1'in safingol ile inhibisyonu, EGCG ile kombinasyon halinde hücre ölümünü artırmış ve ölümle ilişkili protein kinaz 1'in (DAK1) aktivasyonunu sağlamıştır (Tsukamoto et al., 2015). Benzer şekilde, SPHK2 inhibisyonu da apoptozu yol açarak MM hücrelerinin hayatta kalma oranını azaltmıştır. Bortezomib ile SPHK2'nin kombinasyonu, endoplazmik retikulum stresi ve apoptozu sinerjik olarak artırmıştır (Venkata et al., 2014). C6-seramid MM hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek apoptoz indüklemektedir. MM hücre hatlarında C6-ceramid tedavisi, kaspaz aracılı apoptoz göstergesi olan PARP yıkımını ve kaspaz 3/9 aktivitesini artırmıştır (Cheng et al., 2018). C6-ceramidin nanoliposomal formunun MM hücrelerinde henüz araştırılmamış olmasına rağmen, diğer kanser türlerinde gözlemlenen olumlu etkilerinin MM'de de benzer sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. C16:0-seramid üretimi de, BCL-2/BCL-xL inhibitörü Navitoclax (ABT-263) tedavisiyle artmış ve apoptoz

tetiklenmiştir (Beverly et al., 2013).

Sonuç olarak multiple miyelomda sfingolipid metabolizmasının tümör hücrelerinin hayatta kalma, göç, yapışma ve tedaviye karşı direnç mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur. S1P'nin MM hücrelerinin hayatta kalma ve ilaca karşı direnç gösterme yeteneğini artırması, bu molekülü potansiyel bir hedef haline getirmektedir. ASMase ve ceramid metabolizmasının manipülasyonu, MM hücrelerinin tedaviye duyarlılığını artırma potansiyeli taşımaktadır. Özellikle yeşil çay ekstraktı EGCG ve safingol ile yapılan kombinasyon terapileri, anti-tümör etkilerini artırmaktadır. SPHK1 ve SPHK2'nin inhibisyonu ile birlikte C6-seramid tedavisi gibi yeni stratejiler, MM hücrelerinin büyümesini engelleme ve apoptosis indüksiyonu sağlama konusunda umut vaatmektedir.

#### 4. SONUÇ

Bu kitap bölümünde, hematolojik kanserlerde sfingolipidler ve sfingolipid metabolizmasını sağlayan enzimlerin çok sayıda rolü geniş bir kapsamda ele alınmıştır. Özellikle nanoliposomal seramidin AML başta olmak üzere farklı lösemi türlerinde terapötik değeri vurgulanmıştır. Asid ceramidaz, asid sfingomiyelinaz, sfingozin kinaz, glikosfingolipidler ve S1P gibi moleküllerin tekrarlayan ve çok yönlü rolleri myeloid ve lenfoid kökenli lösemilerde kapsamlıca ortaya konmuştur. Sfingolipidomdaki değişikliklerin (SL enzim ekspresyonu ve aktiviteleri ile SL seviyeleri) keşfinin, yeni terapötik hedefler sağladığı açıkça görülmektedir. Sfingolipid metabolizması inhibitörleri, sfingolipidler ile hematolojik kanserler arasındaki fonksiyonel bağlantıları anlamada ve bazılarının terapötik olarak test edilmesinde önemli roller oynamıştır. Bu alandaki araştırmalar hızla ilerlemekte olup, seramid bazlı klinik denemeler yapılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda da gelişen literatür gösterecektir ki sfingolipid bazlı tedaviler klinik olarak faydalı olacak ve bu bağlamdaki önemleri geniş bir biçimde ele alınacaktır..

## KAYNAKÇA

- Bandhuvula, P., & Saba, J. D. (2007). Sphingosine-1-phosphate lyase in immunity and cancer: silencing the siren. In *Trends in Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.03.005>
- Baran, Y., Bielawski, J., Gunduz, U., & Ogretmen, B. (2011). Targeting glucosylceramide synthase sensitizes imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells via endogenous ceramide accumulation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1016-y>
- Baran, Y., Salas, A., Senkal, C. E., Gunduz, U., Bielawski, J., Obeid, L. M., & Ogretmen, B. (2007). Alterations of ceramide/sphingosine 1-phosphate rheostat involved in the regulation of resistance to imatinib-induced apoptosis in K562 human chronic myeloid leukemia cells. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610157200>
- Bejaoui, K., Wu, C., Scheffler, M. D., Haan, G., Ashby, P., Wu, L., De Jong, P., & Brown, R. H. (2001). SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/85817>
- Beverly, L. J., Howell, L. A., Hernandez-Corbacho, M., Casson, L., Chipuk, J. E., & Siskind, L. J. (2013). BAK activation is necessary and sufficient to drive ceramide synthase-dependent ceramide accumulation following inhibition of BCL2-like proteins. *Biochemical Journal*. <https://doi.org/10.1042/BJ20130147>
- Bewarder, M., Stilgenbauer, S., Thurner, L., & Kaddu-Mulindwa, D. (2021). Current treatment options in cll. In *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers13102468>
- Boini, K. M., Xia, M., Koka, S., Gehr, T. W., & Li, P. L. (2016). Instigation of NLRP3 inflammasome activation and glomerular injury in mice on the high fat diet: Role of acid sphingomyelinase gene. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8023>
- Bonhoure, E., Lauret, A., Barnes, D. J., Martin, C., Malavaud, B., Kohama, T., Melo, J. V., & Cuvillier, O. (2008). Sphingosine kinase-1 is a downstream regulator of imatinib-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.95>
- Bonhoure, E., Pchejetski, D., Aouali, N., Morjani, H., Levade, T., Kohama, T., & Cuvillier, O. (2006). Overcoming MDR-associated chemoresistance in HL-60 acute myeloid leukemia cells by targeting shingosine kinase-1. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404023>
- Brady, R. O. (1967). Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. In *Clinical chemistry*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/13.7.565>
- Causeret, C., Geeraert, L., Van der Hoeven, G., Mannaerts, G. P., & Van Veldhoven, P. P. (2000). Further characterization of rat dihydroceramide desaturase: Tissue distribution, subcellular localization, and substrate specificity. *Lipids*. <https://doi.org/10.1007/s11745-000-0627-6>

- Chaurasia, B., & Summers, S. A. (2015). Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. In *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>
- Cheng, Q., Li, X., Wang, Y., Dong, M., Zhan, F. H., & Liu, J. (2018). The ceramide pathway is involved in the survival, apoptosis and exosome functions of human multiple myeloma cells in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.118>
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S., & Kappos, L. (2010). Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907839>
- Cowan, A. J., Green, D. J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D. G., Holmberg, L. A., Tuazon, S., Gopal, A. K., & Libby, E. N. (2022). Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *JAMA*, 327(5), 464. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- Cowart, L. A. (2009). Sphingolipids: players in the pathology of metabolic disease. In *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.09.004>
- Dielschneider, R. F., Eisenstat, H., Mi, S., Curtis, J. M., Xiao, W., Johnston, J. B., & Gibson, S. B. (2016). Lysosomotropic agents selectively target chronic lymphocytic leukemia cells due to altered sphingolipid metabolism. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.4>
- Dunn, T. M., Tiffit, C. J., & Proia, R. L. (2019). A perilous path: The inborn errors of sphingolipid metabolism. *Journal of Lipid Research*. <https://doi.org/10.1194/jlr.S091827>
- Fais, F., Morabito, F., Stelitano, C., Callea, V., Zanardi, S., Scudeletti, M., Varese, P., Ciccone, E., & Grossi, C. E. (2004). CD1d is expressed on B-chronic lymphocytic leukemia cells and mediates  $\alpha$ -galactosylceramide presentation to natural killer T lymphocytes. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.11723>
- Fecteau, J. F., & Kipps, T. J. (2012). Structure and function of the hematopoietic cancer niche: Focus on chronic lymphocytic leukemia. *Frontiers in Bioscience - Scholar*. <https://doi.org/10.2741/251>
- Foà, R., Vitale, A., Vignetti, M., Meloni, G., Guarini, A., De Propriis, M. S., Elia, L., Paoloni, F., Fazi, P., Cimino, G., Nobile, F., Ferrara, F., Castagnola, C., Sica, S., Leoni, P., Zuffa, E., Fozza, C., Luppi, M., Candoni, A., ... Baccarani, M. (2011). Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-351403>
- Galadari, S., Wu, B. X., Mao, C., Roddy, P., El Bawab, S., & Hannun, Y. A. (2006). Identification of a novel amidase motif in neutral ceramidase. *Biochemical Journal*. <https://doi.org/10.1042/BJ20050682>



- García-Bernal, D., Redondo-Muñoz, J., Dios-Esponera, A., Chèvre, R., Bailón, E., Garayoa, M., Arellano-Sánchez, N., Gutierrez, N. C., Hidalgo, A., García-Pardo, A., & Teixidó, J. (2013). Sphingosine-1-phosphate activates chemokine-promoted myeloma cell adhesion and migration involving  $\alpha 4\beta 1$  integrin function. *The Journal of Pathology*, 229(1), 36–48. <https://doi.org/10.1002/path.4066>
- Hakomori, S. itiroh. (2000). Traveling for the glycosphingolipid path. In *Glycoconjugate Journal*. <https://doi.org/10.1023/A:1011086929064>
- Hannun, Y. A., & Obeid, L. M. (1995). Ceramide: an intracellular signal for apoptosis. In *Trends in Biochemical Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)88961-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(00)88961-6)
- Hannun, Y. A., & Obeid, L. M. (2018). Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>
- Hengst, J., Dick, T., Sharma, A., Doi, K., Hegde, S., Tan, S.-F., Geffert, L., Fox, T., Sharma, A., Desai, D., Amin, S., Kester, M., Loughran, T., Paulson, R., Claxton, D., Wang, H.-G., & Yun, J. (2017). SKI-178: A multitargeted inhibitor of sphingosine kinase and microtubule dynamics demonstrating therapeutic efficacy in acute myeloid leukemia models. *Cancer Translational Medicine*. [https://doi.org/10.4103/ctm.ctm\\_7\\_17](https://doi.org/10.4103/ctm.ctm_7_17)
- Hori, A., Ishida, F., Nakazawa, H., Yamaura, M., Morita, S., Uehara, T., Honda, T., & Hidaka, H. (2021). Serum sphingomyelin species profile is altered in hematologic malignancies. *Clinica Chimica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.024>
- Huang, C., Tu, Y., & Freter, C. E. (2018). Fludarabine-resistance associates with ceramide metabolism and leukemia stem cell development in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26043>
- Juárez-Salcedo, L. M., Desai, V., & Dalia, S. (2019). Venetoclax: Evidence to date and clinical potential. *Drugs in Context*. <https://doi.org/10.7573/dic.212574>
- Kacher, Y., & Futerman, A. H. (2006). Genetic diseases of sphingolipid metabolism: Pathological mechanisms and therapeutic options. In *FEBS Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.041>
- Keiffer, G., Aderhold, K. L., & Palmisiano, N. D. (2020). Upfront Treatment of FLT3-Mutated AML: A Look Back at the RATIFY Trial and Beyond. *Frontiers in Oncology*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.562219>
- Kester, M., Bassler, J., Fox, T. E., Carter, C. J., Davidson, J. A., & Parette, M. R. (2015). Preclinical development of a C6-ceramide NanoLiposome, a novel sphingolipid therapeutic. In *Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0129>
- Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., O'Brien, S., Gribben, J., & Rai, K. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.96>
- Kiraz, Y. (2019). SENSITIZATION OF PHILADELPHIA POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA CELLS RESISTANT TO IMATINIB BY TARGETING

## SPHINGOLIPID METABOLISM [PhD Thesis]. İzmir Institute of Technology.

- Kolter, T., & Sandhoff, K. (2006). Sphingolipid metabolism diseases. In *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.05.027>
- Le Barz, M., Boulet, M. M., Calzada, C., Cheillan, D., & Michalski, M. C. (2020). Alterations of endogenous sphingolipid metabolism in cardiometabolic diseases: Towards novel therapeutic approaches. In *Biochimie*. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.10.003>
- Le Scolan, E., Pchejetski, D., Banno, Y., Denis, N., Mayeux, P., Vainchenker, W., Levade, T., & Moreau-Gachelin, F. (2005). Overexpression of sphingosine kinase 1 is an oncogenic event in erythroleukemic progression. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4832>
- Leal, A. F., Suarez, D. A., Echeverri-Peña, O. Y., Albarracín, S. L., Alméciga-Díaz, C. J., & Espejo-Mojica, Á. J. (2022). Sphingolipids and their role in health and disease in the central nervous system. In *Advances in Biological Regulation*. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2022.100900>
- Lewis, A. C., Pope, V. S., Tea, M. N., Li, M., Nwosu, G. O., Nguyen, T. M., Wallington-Beddoe, C. T., Moretti, P. A. B., Anderson, D., Creek, D. J., Costabile, M., Ali, S. R., Thompson-Peach, C. A. L., Dredge, B. K., Bert, A. G., Goodall, G. J., Ekert, P. G., Brown, A. L., D'Andrea, R., ... Pitson, S. M. (2022). Ceramide-induced integrated stress response overcomes Bcl-2 inhibitor resistance in acute myeloid leukemia. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013277>
- Li, G., Liu, D., Kimchi, E. T., Kaifi, J. T., Qi, X., Manjunath, Y., Liu, X., Deering, T., Avela, D. M., Fox, T., Rockey, D. C., Schell, T. D., Kester, M., & Staveley-O'Carroll, K. F. (2018). Nanoliposome C6-Ceramide Increases the Anti-tumor Immune Response and Slows Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.050>
- Li, Q. F., Huang, W. R., Duan, H. F., Wang, H., Wu, C. T., & Wang, L. S. (2007). Sphingosine kinase-1 mediates BCR/ABL-induced upregulation of Mcl-1 in chronic myeloid leukemia cells. *Oncogene*. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210587>
- Li, Y., Gao, Y., Liang, B., Nie, W., Zhao, L., & Wang, L. (2020). Combined effects on leukemia cell growth by targeting sphingosine kinase 1 and sirtuin 1 signaling. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9392>
- Liu, Q., Chan, A. K. N., Chang, W. H., Yang, L., Pokharel, S. P., Miyashita, K., Mattson, N., Xu, X., Li, M., Lu, W., Lin, R. J., Wang, S. Y., & Chen, C. W. (2022). 3-Ketodihydrosphingosine reductase maintains ER homeostasis and unfolded protein response in leukemia. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01378-z>
- Lyman, S. D., James, L., Bos, T. Vanden, de Vries, P., Brasel, K., Gliniak, B., Hollingsworth, L. T., Picha, K. S., McKenna, H. J., Splett, R. R., Fletcher, F. A., Maraskovsky, E., Farrar, T., Foxworthe, D., Williams, D. E., & Beckmann, M. P. (1993). Molecular cloning of a ligand for the flt3 flk-2 tyrosine kinase receptor: A proliferative factor for primitive hematopoietic cells. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90325-K](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90325-K)

- Martelli, A. M., Paganelli, F., Chiarini, F., Evangelisti, C., & McCubrey, J. A. (2020). The unfolded protein response: A novel therapeutic target in acute leukemias. In *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers12020333>
- Merrill, A. H., & Carman, G. M. (2015). Introduction to thematic minireview series: Novel bioactive sphingolipids. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.663708>
- Moffatt, M. F., Kabesch, M., Liang, L., Dixon, A. L., Strachan, D., Heath, S., Depner, M., Von Berg, A., Bufe, A., Rietschel, E., Heinzmann, A., Simma, B., Frischer, T., Willis-Owen, S. A. G., Wong, K. C. C., Illig, T., Vogelberg, C., Weiland, S. K., Von Mutius, E., ... Cookson, W. O. C. (2007). Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature06014>
- Nica, A. F., Chun, C. T., Watt, J. C., Jiffar, T., Kurinna, S., Jurasz, P., Konopleva, M., Andreeff, M., Radomski, M. W., & Ruvolo, P. P. (2008). Ceramide promotes apoptosis in chronic myelogenous leukemia-derived K562 cells by a mechanism involving caspase-8 and JNK. *Cell Cycle*. <https://doi.org/10.4161/cc.7.21.6894>
- Novgorodov, S. A., & Guduz, T. I. (2009). Ceramide and mitochondria in ischemia/reperfusion. In *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31819b52d5>
- Nowell, P. C., & Hungerford, D. A. (1960). Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/25.1.85>
- Ohta, H., Sweeney, E. A., Masamune, A., Yatomi, Y., Hakomori, S., & Igarashi, Y. (1995). Induction of Apoptosis by Sphingosine in Human Leukemic HL-60 Cells: A Possible Endogenous Modulator of Apoptotic DNA Fragmentation Occurring during Phorbol Ester-induced Differentiation. *Cancer Research*.
- Ottmann, O. G., & Pfeifer, H. (2009). Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.371>
- Paugh, S. W., Paugh, B. S., Rahmani, M., Kapitonov, D., Almenara, J. A., Kordula, T., Milstien, S., Adams, J. K., Zipkin, R. E., Grant, S., & Spiegel, S. (2008). A selective sphingosine kinase 1 inhibitor integrates multiple molecular therapeutic targets in human leukemia. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-138958>
- Pewzner-Jung, Y., Ben-Dor, S., & Futerman, A. H. (2006). When do Lasses (longevity assurance genes) become CerS (ceramide synthases)? Insights into the regulation of ceramide synthesis. In *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600010200>
- Reckel, S., Hamelin, R., Georgeon, S., Armand, F., Jolliet, Q., Chiappe, D., Moniatte, M., & Hantschel, O. (2017). Differential signaling networks of Bcr-Abl p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.36>

- Ryland, L. K., Doshi, U. A., Shanmugavelandy, S. S., Fox, T. E., Aliaga, C., Broeg, K., Baab, K. T., Young, M., Khan, O., Haakenson, J. K., Jarbadan, N. R., Liao, J., Wang, H. G., Feith, D. J., Loughran, T. P., Liu, X., & Kester, M. (2013). C6-ceramide nanoliposomes target the warburg effect in chronic lymphocytic leukemia. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084648>
- Schardt, J. A., Mueller, B. U., & Pabst, T. (2011). Activation of the unfolded protein response in human acute myeloid leukemia. In *Methods in Enzymology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385116-1.00013-3>
- Schwamb, J., Feldhaus, V., Baumann, M., Patz, M., Brodesser, S., Brinker, R., Claasen, J., Pallasch, C. P., Hallek, M., Wendtner, C. M., & Frenzel, L. P. (2012). B-cell receptor triggers drug sensitivity of primary CLL cells by controlling glucosylation of ceramides. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431783>
- Stone, R. M., DeAngelo, D. J., Klimek, V., Galinsky, I., Estey, E., Nimer, S. D., Grandin, W., Lebwohl, D., Wang, Y., Cohen, P., Fox, E. A., Neubergh, D., Clark, J., Gilliland, D. G., & Griffin, J. D. (2005). Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0891>
- Summers, S. A., & Nelson, D. H. (2005). A role for sphingolipids in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome. In *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.591>
- Tafesse, F. G., Ternes, P., & Holthuis, J. C. M. (2006). The multigenic sphingomyelin synthase family. In *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600021200>
- Tastemel Ozturk, T., Canpolat, N., Saygili, S., Bayrakci, U. S., Soylemezoglu, O., Ozaltin, F., & Topaloglu, R. (2023). A rare cause of nephrotic syndrome—sphingosine-1-phosphate lyase (SGPL1) deficiency: 6 cases and a review of the literature. *Pediatric Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05656-5>
- Tsukamoto, S., Hirotsu, K., Kumazoe, M., Goto, Y., Sugihara, K., Suda, T., Tsurudome, Y., Suzuki, T., Yamashita, S., Kim, Y., Huang, Y., Yamada, K., & Tachibana, H. (2012). Green tea polyphenol EGCG induces lipid-raft clustering and apoptotic cell death by activating protein kinase C $\delta$  and acid sphingomyelinase through a 67 kDa laminin receptor in multiple myeloma cells. *Biochemical Journal*, 443(2), 525–534. <https://doi.org/10.1042/BJ20111837>
- Tsukamoto, S., Huang, Y., Kumazoe, M., Lesnick, C., Yamada, S., Ueda, N., Suzuki, T., Yamashita, S., Kim, Y. H., Fujimura, Y., Miura, D., Kay, N. E., Shanafelt, T. D., & Tachibana, H. (2015). Sphingosine Kinase-1 Protects Multiple Myeloma from Apoptosis Driven by Cancer-Specific Inhibition of RTKs. *Molecular Cancer Therapeutics*, 14(10), 2303–2312. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0185>
- Venkata, J. K., An, N., Stuart, R., Costa, L. J., Cai, H., Coker, W., Song, J. H., Gibbs, K., Matson, T., Garrett-Mayer, E., Wan, Z., Ogretmen, B., Smith, C., & Kang, Y. (2014). Inhibition of sphingosine kinase 2 downregulates the expression of c-Myc and Mcl-1 and induces apoptosis in multiple myeloma. *Blood*, 124(12),

1915–1925. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-559385>

- Verlekar, D., Wei, S. J., Cho, H., Yang, S., & Kang, M. H. (2018). Ceramide synthase-6 confers resistance to chemotherapy by binding to CD95/Fas in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death and Disease*. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0964-4>
- Wallington-Beddoe, C. T., Powell, J. A., Tong, D., Pitson, S. M., Bradstock, K. F., & Bendall, L. J. (2014). Sphingosine kinase 2 promotes acute lymphoblastic leukemia by enhancing myc expression. *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2732>
- Wallington-Beddoe, C. T., Xie, V., Tong, D., Powell, J. A., Lewis, A. C., Davies, L., Pitson, S. M., Bradstock, K. F., & Bendall, L. J. (2019). Identification of sphingosine kinase 1 as a therapeutic target in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. In *British Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/bjh.15097>
- Wang, J., Hu, J., Jin, Z., & Wan, H. (2016). The sensitivity of chronic myeloid leukemia CD34 cells to Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors is modulated by ceramide levels. *Leukemia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.05.010>
- Wątek, M., Piktel, E., Barankiewicz, J., Sierlecka, E., Kościółek-Zgódka, S., Chabowska, A., Suprewicz, Ł., Wolak, P., Durnaś, B., Bucki, R., & Lech-Marańda, E. (2019). Decreased Activity of Blood Acid Sphingomyelinase in the Course of Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6048. <https://doi.org/10.3390/ijms20236048>
- Wei, A. H., Montesinos, P., Ivanov, V., DiNardo, C. D., Novak, J., Laribi, K., Kim, I., Stevens, D. A., Fiedler, W., Pagoni, M., Samoilova, O., Hu, Y., Anagnostopoulos, A., Bergeron, J., Hou, J. Z., Murthy, V., Yamauchi, T., McDonald, A., Chyla, B., ... Panayiotidis, P. (2020). Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020004856>
- Xu, R., Jin, J., Hu, W., Sun, W., Bielawski, J., Szulc, Z., Taha, T., Obeid, L. M., & Mao, C. (2006). Golgi alkaline ceramidase regulates cell proliferation and survival by controlling levels of sphingosine and S1P. *The FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5689com>
- Yang, B., Fan, L., Fang, L., & He, Q. (2006). Hypoxia-mediated fenretinide (4-HPR) resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0197-6>
- Yang, C., Yamashita, M., & Suda, T. (2021). A Novel Function of Sphingolipid Signaling via S1PR3 in Hematopoietic and Leukemic Stem Cells. *Blood Cancer Discovery*. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0200>
- Zebisch, A., Czernilofsky, A., Keri, G., Smigelskaite, J., Sill, H., & Troppmair, J. (2007). Signaling Through RAS-RAF-MEK-ERK: from Basics to Bedside. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/092986707780059670>



# BÖLÜM 1

## **PENDİMETHALİN *Herbisitinin Carthamus tinctorius* L. (DİNÇER) KÖK UCU HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ MİTOTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

*Neslihan TAŞAR*<sup>1</sup>

*Gülçin Beker AKBULUT*<sup>2</sup>

1 Doç. Dr., Munzur Üniversitesi, Tunceli Meslek Yüksekokulu, Organik Tarım Bölümü - Tunceli, 0000-0002-0417-4660

2 Doç. Dr., Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Battalgazi Meslek Yüksekokulu, Park ve Bahçe Bitkileri Bölümü, 0000-0003-3529-5999

## 1. Giriş

*Carthamus tinctorius* L. ( aspir); içerdiği yüksek linoleik asit, yüksek iyot değeri, rengi ve türüne özgü hoş kokusu sebebi ile bitkilerden elde edilen yağlar arasında ilk sıralarda yer alır. *Carthamus tinctorius* yağının doymamış yağ oranının yüksek (%90), doymuş yağ oranının düşük olması ve yağ asidi bileşiminin zeytinyağı kalitesinde olması nedeni ile aspir'in endüstriyel yağ sektöründeki önemini daha da arttırmaktadır [1]. Son yıllarda tüm dünyada hızla yaygınlaşan bu tarımsal ürünün neredeyse tümü ekonomik olarak değerlendirilmektedir.

Sarı taç yaprakları bitkilerde çeşni ve baharat olarak kullanılmakta, sarı-turuncu ve kırmızı yaprakları boya maddesi olarak kimya sanayinde kullanılmakta yine kırmızı yaprakları ilaç ve kozmetik sanayinde yaygın olarak kullanılmaktadır [2]. Yağ endüstrisinde işlenen aspir bitkisinin atıkları da yüksek protein içeriğinden dolayı hayvan yemi olarak yem sanayi tarafından değerlendirilmektedir. Neredeyse A'dan Z'ye kadar bitkiyi oluşturan tüm unsurların ekonomiye kazandırıldığı bu bitkisel ürünün veriminin artırılması ıslah çalışmalarının ana amacını teşkil etmektedir [3]. Fakat bitkisel verim üzerine tek başına ıslah çalışmaları yeterli olmamaktadır. Bitkisel verimi etkileyen en önemli unsurlardan biri de tarla şartlarında ürün verimini olumsuz etkileyen yabancı otlardır. Dönem dönem %50'ye varan ürün kayıplarına neden olan yabancı otlar ile mücadelede bitkisel verim çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır [4]. Yabancı otlarla mücadelede ise en önemli çalışma kimyasal mücadeledir. Bu çalışma kapsamında ülkemizde tarımı yapılan *Carthamus tinctorius*'un Dinçer türü çalışılmıştır. Kontrollü laboratuvar şartlarında geliştirilen bu türe ait tohumlara pendimethalin herbisidi farklı dozlarda uygulanarak, herbisidin bitkide ortaya çıkardığı makro genetik değişimler analiz edilmiştir. Bu çerçevede; pendimethalin uygulanmayan kontrol örneklerinin ve pendimethalin uygulanan örneklerin kök uçlarında mitotik analizler yapılmıştır.

Tarımsal savaşta, bitkilerin hastalık yapıcı, zararlılar ve yabancı otların etkilerinden ekonomik olarak korunması ayrıca ürün miktarının ve ürün kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır [5]. Pestisitler modern tarımda tamamlayıcı bir bileşen olarak kullanılmaktadır ve dünyanın tarımsal ekosistemleri üretim süreçleri esnasında bir veya daha fazla pestisit kullanımına ihtiyaç duymaktadır [6, 7].

Herbisitler ise istenmeyen otlarla mücadele etmek için kullanılan bir pestisit grubudur. Kullanılan bu herbisitler doğaya en çok zarar veren grup olarak bilinmektedir. Bundan dolayı son dönemlerde herbisitlerin zararlı etkileri ve bu etkilere karşı özellikle genetik olarak verdiği cevaplar hakkında birçok çalışma yapılmaktadır [8-10].



Herbisitler hedeflenen bitkiyle birlikte, bu bitki üzerinde yaşamını sürdüren ve beslenen canlıları da olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Toprakta yıkım süreleri değişkenlik göstermekle birlikte yıkım esnasında ortamda bulunan diğer canlılar üzerinde de birtakım olumsuz etkiler yapması kaçınılmazdır [11]. Pendimethalin herbisiti *Carthamus tinctorius!* un yetiştiği ortamda bulunan yabancı otların yapraklarına uygulanmaktadır. Bundan dolayı ortamda yetiştirilen aspir bitkileri de bu herbisitten etkilenmektedir [12]. Asteraceae ailesine ait bir üye olan Aspir (*Carthamus tinctorius* L.) bitkisinin tohumları yemeklik yağ ve hayvan beslemede kuş yemi olarak kullanılır [13, 14]. Aspir bitkisinin Türkiye’de Anadolu Tarımsal Araştırma Enstitüsü tarafından Yenice, Dinçer ve Remzibey adıyla bilinen üç çeşit aspir bulunmaktadır [15, 16].

Herbisitler yabancı otları kontrol etmek için tarımda yaygın olarak kullanılırlar. Bazı herbisitlerin ürün gelişiminde de etkileri vardır. Bu etkiler arasında gelişimi ertelemek, ürün azalması, çimlenmede azalış, nekrozis oluşumu rapor edilmiştir [17, 18].

Kromozomlar, kalıtsal özelliklerin bir sonraki nesile aktarılmasında ve bu karakterlerin açıklanmasında görevlidir. Mitoz bölünme başlamadan önce genetik materyal hücrelerde kromatin olarak adlandırılır. Hücrelerde mitoz bölünme başladığında kromatin olarak adlandırılan bu ipliksi yapılar kromozom olarak adlandırılır. Kromozomlar hücre bölünmesinin metafaz ve anafaz safhasında en iyi şekilde görünebilirler [19].

Aspir bitkisi tek yıllık, geniş yaprakları olan, çeşitli renklerde ( kırmızı, turuncu, sarı, beyaz) çiçekleri olan Amerikan safranı, yalancı safran veya boyacı safranı gibi isimlerle de bilinen bir bitkidir [20, 21]. Başlangıçta aspir, tıbbi amaçlarla üretilmiş daha sonra gıda ve kumaş boyacılığında kullanılmış, şimdilerde ise tohumunda bulundurduğu yağı için üretilmektedir [22].

Richardson ve ark. (2007)’nın yapmış oldukları denemelerde pamukta çıkış sonrası yabancı otlara karşı kullanılan trifloxysulfuron ve çıkış öncesi kullanılan pendimethalin herbisitinin etkinliği araştırılmıştır. Bu uygulamaların sonucunda kullanılan trifloxysulfuron’un yabancı otları kontrol altına aldığı fakat pamukta semptom meydana getirdiği, çıkış öncesi uygulanan pendimethalin herbisitinin ise gözle görülür zarar oluşturmadığı saptanmıştır [23, 24].

Başka bir araştırmada ise aspir bitkisinin dört yabani genotipine (Isfahan, Arak, Azari ve Shiraz) ve dört kültür genotipine (AC-Sterling, 2811, Safire ve C1111) CdCl<sub>2</sub> (0, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 ve 500 µM) iki farklı sıcaklık (18 ve 23 °C) uygulaması yapılmıştır. Aspir bitkisinin yabani ve kültür türleri Cd’ya yanıtta farklılık göstermiştir. Sıcaklığın bitkinin Cd’ya olan toleransını etkilediği belirtilmiştir [25].

2010 yılında yapılan bir araştırmada 2,4-diklorofenoksi asetik asit ve izoproturon herbisitlerinin etkisini belirlemek amacıyla *Triticum aestivum* L. kullanılmıştır. sonuç olarak her iki herbisit de mitoz bölünme üzerinde oldukça inhibitör etki yaptığı belirlenmiştir. bu herbisitlerin kromozom kopyaları, anafaz ve telefazda anomaliler meydana getirdiği gösterilmiştir [26].

*Carthamus tinctorius* L. taksonu ile ilgili günümüze kadar çeşitli kar-yolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde; türün kromozom sayısının  $2n=24$  olduğu belirlenmiştir [27-40].

başka bir araştırmacı tarafından yapılan çalışmada türün kromozom sayısının  $2n=24+0-4B$  olduğunu göstermiştir [41].yapılan bu araştırmada ise türlerin kromozom sayısının  $2n=24$  olduğu saptanmıştır. Ayrıca satellit gözlenmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Materyalin Temini

pendimethalin (stomp) herbisidi BASF firmasından, Dinçer aspir tohumları Geçit Kuşağı Tarımsal Araştırma Enstitüsünden ticari olarak temin edilmiştir.

### 2.2. Metot

Petri kapları içerisine yerleştirilen tohumlar  $20\pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklığa sahip olan bir inkübatör içerisinde çimlendirilmiştir. Boyları 1-3 cm e ulaşan 15-20 adet kök ucu, 3:1 absolu alkol/glaşiyal asetik asit karışımı içeren tüplerde bir gece bekletilmiştir. Tespit edilen kökler daha sonra %70'lik alkol karışımında kullanılabilecek kadar muhafaza edilmiştir.

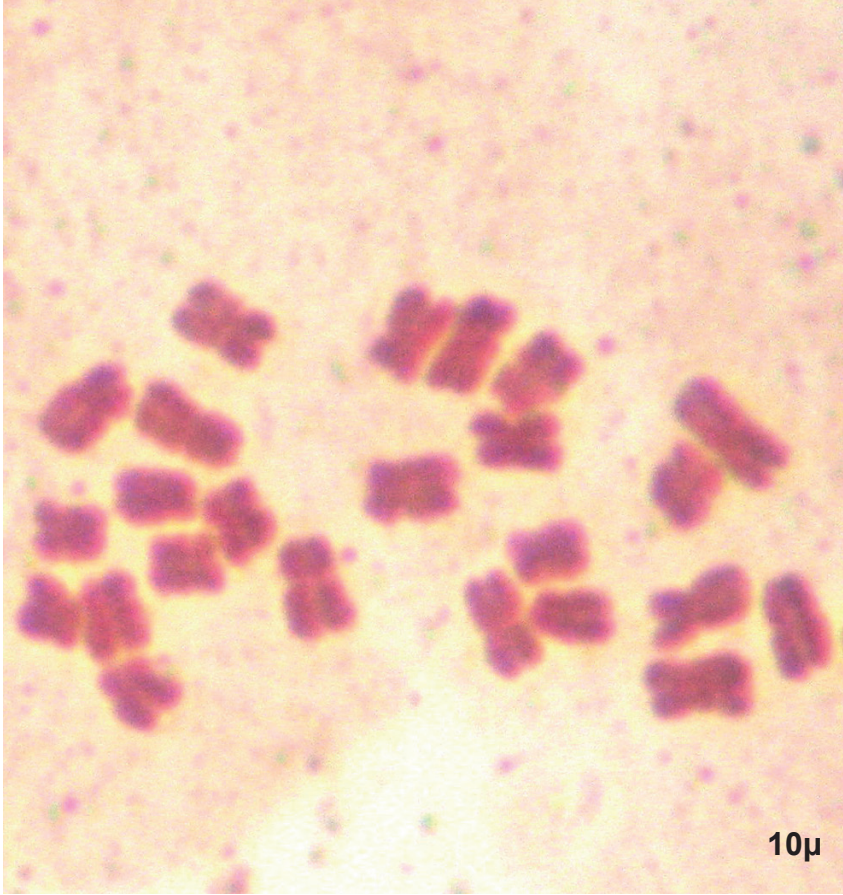
Kromozom sayısını tespit etmek amacıyla, kök uçları kolkisin içinde 2 saat bekletilmiştir.  $+4^{\circ}\text{C}$ ' de buzdolabında 24 saat bekletilerek fiksasyon yapılmıştır [42]. Ardından feulgen boyası ile boyanmıştır [43]. Hidroliz işlemi 1N HCl içerisinde, etüvde  $60^{\circ}\text{C}$ ' de yapılmıştır.

Kromozom sayısını tespit etmek, kromozom morfolojisinin gözlemlemek ve kromozom ölçümlerini yapabilmek için, hazırlanan numunelerde iyi bir dağılım gösteren hücrelerin fotoğrafı mikroskop altında çekilmiştir. Kromozomların kol oranları, nisbi boyları Sentromer indeksi hesaplanmıştır. Sentromerin yerinin tespitinde Levan vd. (1964)' nin adlandırma sistemi kullanılmıştır. aşağıdaki formül kullanılarak Mitotik indeks hesaplanmıştır.

$$\text{Mitotik indeks} = \frac{\text{Mitozdaki Hücre sayısı}}{\text{Toplam Hücre sayısı}}$$

### 3. Bulgular ve Tartışma

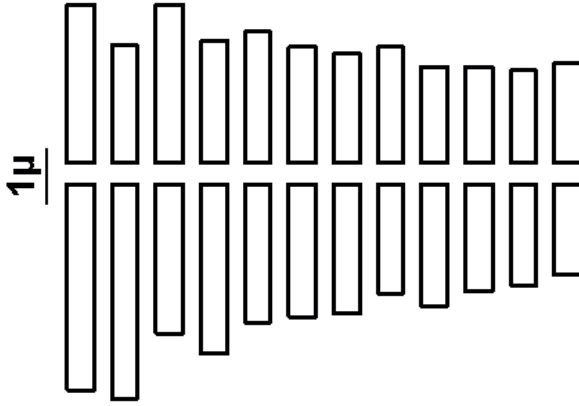
*Carthamus tinctorius* L. türünün kromozom sayısı  $2n=2x=24$  olarak belirlenmiştir. Bu türün karyotip formülü; 10 median bölge (m) ve 2 noktalı median (M) bölgedir. Metafaz kromozom uzunluğu 9,24-17,20  $\mu\text{m}$  arasında değişmektedir. Kromozom kol oranları 1.3-1  $\mu\text{m}$  arasında değişmektedir. Sentromer indeksi 11.05-5.94  $\mu\text{m}$  ve nispi boyu 50.00- 42.66  $\mu\text{m}$  arasında değişmektedir (Şekil 1-2).



**Şekil 1.** *Carthamus tinctorius* L. (dinçer)' in metafaz düzleminde kromozomların görünümü (Scala bar=10  $\mu$ ).

**Tablo 1.** *Carthamus tinctorius L. (dinçer)*' in kromozomlarının karyomorfolojik özellikleri

Kromozom No	Total Uzunluk C	Uzun Kol L	Kısa Kol S	Kol Oranı L/S	Nisbi Boy N.B	Sentromer İndeksi C.İ	Sentromer Durumu S.D
1	17,20	9,00	8,20	1,1	47,66	11,05	m
2	15,40	8,67	6,73	1,3	43,70	9,90	m
3	14,60	7,30	7,30	1,0	50,00	9,38	M
4	14,51	7,87	6,64	1,2	45,78	9,32	m
5	14,28	7,45	6,84	1,1	47,86	9,18	m
6	13,34	7,48	5,86	1,3	43,93	8,57	m
7	12,69	7,00	5,69	1,2	44,86	8,15	m
8	11,79	6,76	5,03	1,3	42,66	7,58	m
9	11,43	6,10	5,33	1,1	46,63	7,34	m
10	10,60	5,30	5,30	1,0	50,00	6,81	M
11	10,57	5,37	4,92	1,1	46,57	6,79	m
12	9,24	4,88	4,37	1,1	47,24	5,94	m

**Şekil 2.** *Carthamus tinctorius L. (dinçer)*' in idiogramı.

Zirai mücadele için kullanılan pendimethalin herbisitinin bitkileri doğal olarak etkilediği bilinmektedir. Kromozom sayısı tespit edilen bu türün mitotik anomalilerini incelemek amacıyla; Pendimethalin herbisitinin 6 farklı konsantrasyonu (0, 003 mM, 0.004 mM, 0.005 mM 0.007 mM ve 0.01 mM, 0.15mM) kullanılmıştır. Tablo 2' de; pendimethalin herbisitinin konsantrasyon artışıyla ters orantılı olarak mitotik indeksteki azalma gösterilmiştir. Bu azalmayla birlikte kök gelişiminin de olumsuz etkilendiği görülmektedir. Ya-

pılan araştırmalar neticesinde *Carthamus tinctorius* L.' in kontrol grubuna ait kök ucu hücrelerindeki normal fazlar şekil 3'da, pendimethalin herbisitine maruz bırakılan kök ucu hücrelerinde meydana gelen anormallikler ise şekil 4' de verilmiştir.

0.003 mM pendimethalin herbisiti çözeltisi ile etkileştirilerek sayılan 2000 hücrenin 280'inde bölünme olduğu görüldü. Burada 5 hücrede metafazda yanlış gruplaşma, 3 hücrede kalgın kromozom, , 4 hücrede anafazda köprü, 1 hücrede telofazda köprü ve 3 hücrede mikronükleus gözlenmiştir.

0.004 mM pendimethalin herbisiti ile etkileştirilen 2000 hücrenin 265'inde hücrelerin bölünmeye başladığı görüldü. Buradaki anormallikler; 8 hücrede metafaz plağında toplanamama, 2 hücrede kalgın kromozom, , 1 hücrede anafazda köprü, 2 hücrede telofazda köprü, 2 hücrede mikronükleus, 1 hücrede vakuollü nükleus ve 1 hücrede telofazda yanlış kutuplaşma gözlenmiştir.

0.005 mM pendimethalin herbisiti ile etkileştirilen 2000 hücrenin 260'ında bölünmenin görüldü. 12 hücrede metafaz plağında toplanamama, 2 hücrede kalgın kromozom, , 3 hücrede anafazda köprü, 2 hücrede telofazda köprü, 3 hücrede mikronükleus, 2 hücrede vakuollü nükleus, 3 hücrede multi nükleus ve 1 hücrede telofazda yanlış kutuplaşma gözlenmiştir.

0.007 mM pendimethalin herbisiti ile etkileştirilen 2000 hücrenin 248'inde bölünme olduğu görüldü. 8 hücrede metafaz plağında toplanamama, 2 hücrede anafazda köprü, 4 hücrede telofazda köprü, 3 hücrede mikronükleus, 5 hücrede vakuollü nükleus, 5 hücrede multi nükleus ve 2 hücrede telofazda yanlış kutuplaşma gözlenmiştir.

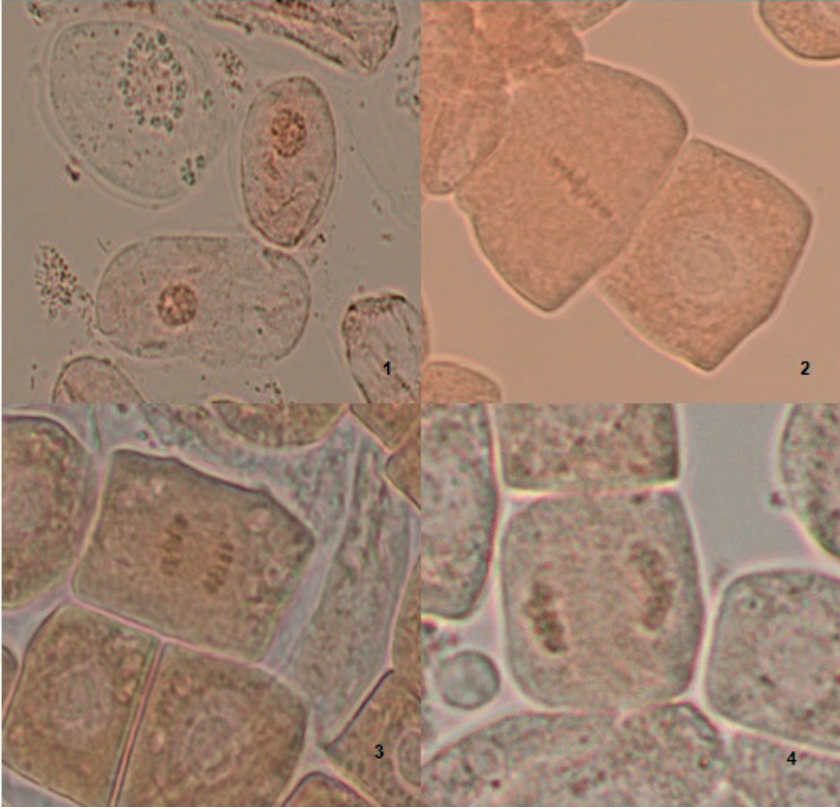
0.01 mM pendimethalin herbisiti çözeltisi ile çimlendirilen kök uçlarında 2000 hücrenin 236'sında bölünme görüldü. Burada 10 hücrede metafaz plağında toplanamama, 3 hücrede kalgın kromozom 3 hücrede anafazda köprü, 3 hücrede telofazda köprü, 5 hücrede mikronükleus, 2 hücrede vakuollü nükleus, 2 hücrede multi nükleus ve 1 hücrede telofazda yanlış kutuplaşma gözlenmiştir.

0.15 mM pendimethalin herbisiti ile etkileştirilen 2000 hücrenin 210'unda bölünme görüldü. 7 hücrede metafaz plağında toplanamama, 4 hücrede kalgın kromozom 2 hücrede anafazda köprü, 3 hücrede telofazda köprü, 7 hücrede mikronükleus, 4 hücrede vakuollü nükleus, 4 hücrede multi nükleus ve 3 hücrede telofazda yanlış kutuplaşma gözlenmiştir.

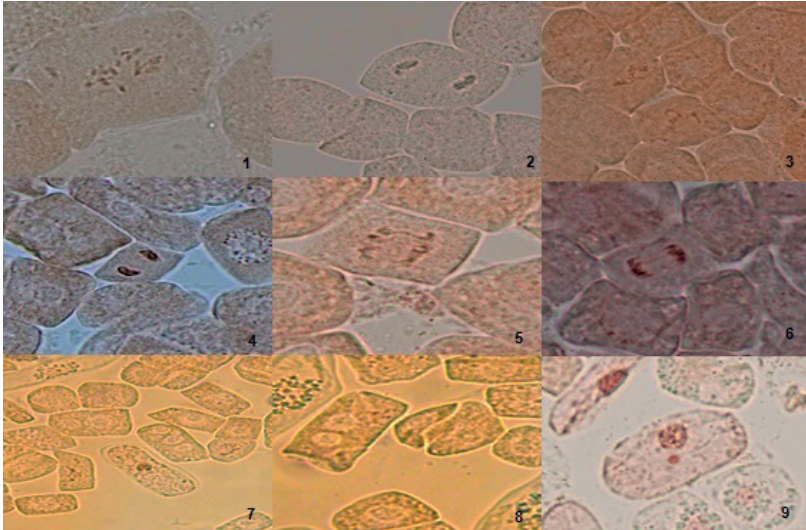
Kontrol grubunda 2000 hücrenin 285'inde bölünme olduğu belirlendi. 2 hücrede metafaz plağında toplanamama, 1 hücrede telofazda köprü ve 1 hücrede mikronükleus, gözlenmiştir (tablo 2)

**Tablo 2.** *pendimethalin herbisitinin' ün Carthamus tinctorius L. (Dinçer)'in kök ucu hücrelerindeki mitoz bölünme üzerindeki etkileri*

Uygulanan dozlar	Kontrol	0.003	0.004	0.005	0.007	0.01	0.15
Ortalama Sayılan Hücre sayısı	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
Mitotik İndeks (%)	0,14	0,14	0,13	0,13	0,12	0,12	0,11
Normal Bölünen Hücre Sayısı	285	280	265	260	248	236	210
Metafaz Plağında Toplanamama	2	5	8	12	8	10	7
Kalgin Kromozom	-	3	2	2	-	3	4
Anafazda Köprü	-	4	1	3	2	3	2
Telofazda Köprü	1	1	2	2	4	3	3
Mikronikleus	1	3	2	3	3	5	7
Vakuollü Nükleus	-	-	1	2	5	2	4
Multi Nükleus	-	-	-	3	5	2	4
Telofazda Yanlış Kutuplaşma	-	-	1	1	2	1	3



Şekil 3. *Carthamus tinctorius* L. (Dinçer)'in normal mitotik safhaları; 1-Profaz, 2-Metafaz, 3-Anafaz, 4- Telofaz



Şekil 4. *Carthamus tinctorius* L. (Dinçer) bitkisinde mitotik anomaliler; 1-Metafazda toplanamama,

2-Anafazda yanlışı kutuplaşma, 3-Kalgın kromozom, 4-Telefazda yanlışı kutuplaşma, 5-Anafazda köprü,

6-Telofazda köprü 7-Vakuollü nükleus, 8-Multi nükleus, 9-Mikronükleus

#### 4. Sonuç

Üstünlük sağlayan özellikleri sayesinde Türkiye bitkisel yağ ve karma yem sektörleri için önemli bir hammadde kaynağıdır. Gıda ve yem sanayisindeki kullanımı ile birlikte bitkinin çiçeklerinin gıda ve tekstil sektöründe boya olarak kullanılması da birçok yönü ile endüstriyel bir değere sahip olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde gıda olarak tüketilen yağların yaklaşık %60'ı yurt dışından ithal edilmektedir. Bu durum ülke ekonomisi için önemli kayıplara ve aynı zamanda dış ticaret açığının artmasına neden olmaktadır. *Carthamus tinctorius* sahip olduğu yağ bileşimi ve verimsiz iklim koşullarında bile yetiştirilebiliyor olması sebebi ile ülkemiz bitkisel yağ üretimi açısından önemli konuma sahip bir üründür. Bugün Türkiye sınırları içindeki birçok bölgede, tarımı yaygınlaşmaktadır. Tohumundan yaprağına kadar ekonomik olarak büyük bir öneme sahip olan bu türün daha verimli hale getirilmesi gerekmektedir. Ayrıca verimi üzerinde azalmaya sebep olan unsurları belirleyip, bu unsurların bertaraf edilmesine yönelik çalışmalar ülkemiz ekonomisi açısından da önemli kazanımları beraberinde getirecektir.

Yapılan bu çalışma göstermektedir ki pendimethalin herbisiti bitki çimlenmesi ve gelişimi üzerine olumsuz etki etmektedir. Doz artışına bağlı olarak kromozom anormalilik yüzdesi artış gösterirken mitotik indekste azalma dikkati çekmektedir. Hücrelerdeki mitotik bölünme ve buna bağlı olarak değişen mitotik indeks hücre bölünme frekansını yansıtmakta olup kök gelişim oranını belirlemede önemli bir parametre olarak kullanılır. Dolayısı ile mitotik indekste düşüş kök uçlarındaki mitoz bölünmenin azaldığı ve buna bağlı olarak gelişimin yavaşladığı, kromozomal anormalilikte ki artışta mitoz bölünmenin normal işleyişinin bozulduğunu göstermektedir. Bunların hepsi birden bitkinin büyümede yavaşlamasına ve hatta durmasına sebep olmakta ve bitkide ya canlılık kaybı ya da yaşarsa verimde düşüşe sebep olmaktadır. Nitekim yüksek dozlarda hazırlanan herbisit ile bitki çimlenmesinin tamamen durduğu ve çimlenmenin olmadığı tespit edilmiştir.



## KAYNAKLAR

- [1] Dubey, R.S., 1994. Handbook of Plant and Crop Stress. New York: Marcel Dekker, 227.
- [2] Kadioğlu, A., 2004. Bitki Fizyolojisi. Trabzon: Lokman Yayın, 453.
- [3] Madhova Rao, K.V., Raghavendra, A.S., Janardhan Reddy, K., 2005. Physiology and Molecular Biology of stress tolerance in plants. Netherlands: Springer, 345.
- [4] Büyük, İ, Soydam-Aydın, S., Aras, S., 2012. Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. Turk Hij Den Biyol Derg, 69(2), 97--110
- [5] Płazek, A., (2003). Acta Physiologicae Plantarum, 25:3, 37.
- [6] Eash, D.T., Bushway, R.J., 2000. Herbicide and plant growth regulator analysis by capillary electrophoresis, Journal of Chromatography A, 880, 281--294.
- [7] Squibb, K. (2002) Pesticides, Program in Toxicology NURS 678--Applied Toxicology, 1--48.
- [8] Fusade, P. M., Aissaoui, M., Chabane, M.H., Moudenji N. and Leynadier F. 1996. Chronic generalized eczema by multiple dye sensitization, Am. Journal Contact Dermat., 7, 224--225.
- [9] Xinfeng, D., Shuxuan, L., Zhihong, S., Hanwen, S., 2016. Development of multi-residue analysis of herbicides in cereal grain by ultra-performance liquid chromatography--electrospray ionization-mass spectrometry. Food Chemistry 192, 432--440.
- [10] James Grichara, W., Dotray P.A., Calvin L. Trostlec. 2015. Castor (*Ricinus communis* L.) tolerance and weed control with preemergence herbicides. Industrial Crops and Products 76, 710--716.
- [11] Kawahigashi, H., Hirose, S., Inui, H., Ohkawa, H., Ohkawa, Y., (2005). Enhanced herbicide cross-tolerance in transgenic rice plants co-expressing human CYP1A1, CYP2B6, and CYP2C19, Plant Science, 168, 773--781.
- [12] [http://www.agro.basf.com.tr/agroportal/tr/tr/crop\\_protection/crop\\_protectionproduct\\_catalogue/product\\_details\\_1494.html](http://www.agro.basf.com.tr/agroportal/tr/tr/crop_protection/crop_protectionproduct_catalogue/product_details_1494.html)
- [13] Dajue, L. and Mündel, H.H., (1996). International Plant Genetic Resources Institute
- [14] Gilbert, J., (200). International safflower production -- An Overview. 7. International Safflower Conference. Australian Oilseeds Federation. Wagga Wagga, Australia.
- [15] Akınerdem, F. and Öztürk, Ö., (2008). Safflower and biodiesel quality in Turkey. 7. International Safflower Conference. Australian Oilseeds Federation. Wagga Wagga, Australia.
- [16] Babaoğlu, M., (2007). Aspir ve tarımı. Trakya Tarımsal Araştırmalar Enstitüsü, Edirne.

- [17] Nelson, K., Renner, K., (2001). Soybean growth and development as affected by glyphosate and postemergence herbicide tank mixtures. *Agronomy Journal*, 93, 428--434.
- [18] Peixoto, F.P., Laranjo, J.G., Vicente, J.A., Madeira, V.M.C., (2008). Comparative effects of the herbicides dicamba, 2,4-D and paraquat on non-green potato tuber cali. *Journal of Plant Physiology* 165, 1125--1133.
- [19] Temizkan, G. 1994. Genetik (Temel Genetik). Đ.Ü. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 276 s
- [20] Weiss, E.A., (1971). Castor, sesame and safflower. Barnes and Noble Inc. New York, USA. 593--613.
- [21] Koutroubas, S.D., Papadoska, D.K., (2005). Adaptation, grain yield and oil content of safflower in Greece. VIth International Safflower Conference, Istanbul 6-10 June, 161--167.
- [22] Anonim. (2010c). Aspir raporu. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Bitkisel Üretim Genel Müdürlüğü, Basılmamış bilgisayar kayıtları, Ankara.
- [23] Richardson, R.J., Wilson, H.P., Hines, T.E., (2007). Preemergence Herbicides Followed By Trifloxysulfuron Postemergence In Cotton. *Weed Science Society of America, Weed Technology*, 21(1):1-6., doi:10.1614/WT-05- 047.1.
- [24] Çulha, Ş. and Çakırlar, H., (2011). Effect of salt stress induced by NaCl on safflower (*Carthamus tinctorius* L.) cultivars at early seedling stages. *Hacettepe J. Biol. & Chem.* 39 (1), 61--64.
- [25] Pourghasemian, N., Ehsanzadeh P., Greger M., (2014) Genotypic variation in safflower (*Carthamus* spp.) cadmium accumulation and tolerance affected by temperature and cadmium levels. *Environmental and Experimental Botany* 87, 218--226.
- [26] Kumar, S., Arya, S.K., Roy, B.K., Singh, A.K., 2010. The effects of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and isoproturon herbicides on the mitotic activity of wheat (*Triticum aestivum* L.) root tips. *Turk J Biol* 34, 55--66.
- [27] Ma, X. H., Qin R. L. and Xing. W. B., 1985. Chromosome observation of twenty species of drug plants in Xingjiang. *Acta Bot. Boreal.Occid. Sin.* 5, 149--154.
- [28] Li, M.X., 1987. Karyotype analysis of some oil plants. *Acta Bot. Boreal.Occid. Sin.* 7, 246--251.
- [29] Pillai, R.S. N., H. Kumar and Singh, R.B., 1982. Karyotypic analysis of Safflower. *Crop Sci. (Madison)* 22, 809--811.
- [30] Chatterji, A.K. and Rathore, O.S., 1973. Cytological studies in different cultivated varieties of safflower, *Carthamus tinctorius* L. *J. Cytol. Genet.* 7--8, 17--23.
- [31] Chatterji, A.K. and Jayaramu, M., 1981. Structure and behavior of chromosomes in four Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) cultivars. *Proc. Indian Sci. Congr. Assoc.* 68 (Sect. VI): 87.
- [32] Sui, W.B., Cui, Q. H. and Jia, Y.F., 1985. Karyotype analyses of *Carthamus tinctori-*

- us L. and *Codonopsis pilosula* Nannf. J. Wuhan Bot. Res. 3(4): 459--460.
- [33] Ghaffari, S.M. 1989. Chromosome studies in Iranian Compositae. Iran. J. Bot. 4, 189--196.
- [34] Nirmala, A. and Rao, P.N., 1990. Somatic chromosome morphology of some Asteraceae. J. Indian Bot. Soc. 68, 395--396.
- [35] Nirmala, A. and Rao, P.N., 1984. Karyotype studies in Asteraceae. Cell Chromosome Res. 7, 26--28.
- [36] Srivastava, A.K. and Kalara, R., 1996. Three dimensional analysis of karyotypes in *Carthamus*. J. Cytol. Genet. 31(2), 139--144.
- [37] Vilatersana, R., Susanna A., Garcia-Jacas N. and Garnatje, T., 2000. Karyology, generic delineation and dysploidy in the genera *Carduncellus*, *Carthamus* and *Phonus* (Asteraceae). Bot. J. Linn. Soc. 134, 425--438.
- [38] Uhrikova, A. and Ferakova, V., 1980. In Chromosome number reports LXIX. Taxon 29, 726--727.
- [39] Mehra, P.N. and Remanandan, P., 1976. Cytological investigations on Indian Compositae V. Tribes: Arctotideae, Cynareae, Calenduleae and Mutiseae. Nucleus 19, 8--12.
- [40] Garnatje, T., Garcia, S., Vilatersana, R. and Vallès, J., 2006. Genome size variation in the genus *Carthamus* (Asteraceae, Cardueae): systematic implications and additive changes during allopolyploidization. Ann. Bot. (Oxford) 97, 461--467.
- [41] Liu, H. and Yan, S.A., 1984. Analysis on karyotype and cell biological observation of *Carthamus tinctorius*. Zhongguo Youliao (Chin. Edible Oil Crops). (2), 13--14. (In Chinese).
- [42] Sharma A. K., Sharma A. 1982. "Chromosome Techniques-Theory and Practice, second ed", Baltimore, MD, University Park Press, 575.
- [43] Elçi, Ş., 1982. Sitogenetikte Gözlemler ve Araştırma Yöntemleri. Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yayınları.



# BÖLÜM 5

## FUNGUSLARIN BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

*Tuğba NAFIZOĞLU<sup>1</sup>*

*Şeyda ALBAYRAK<sup>2</sup>*

---

1 Moleküler Biyoloji ve Genetik / Fen Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Türkiye,  
ORCID1:0000-0002-9573-7448

2 Moleküler Biyoloji ve Genetik / Fen Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Türkiye,  
ORCID2:0000-0002-9136-5480

## GİRİŞ

Doğada çeşitli ortamlarda hayatta kalabilme yeteneğine sahip funguslar geniş bir alana yayılmıştır (Meng *et al.* 2022). Birçok fungus sucul ortamlarda, atık sularında, çeşitli metallerin bulunduğu ortamlarda, farklı organik/inorganik bileşiklerin bulunduğu ortamlarda yaşayabilmektedir. Ayrıca farklı sıcaklık, pH ve tuzluluk gibi aşırı çevresel koşullara uyum sağlayabilmektedir. Bu nedenle funguslar tüm habitatlara ve ekosistemlere yayılmıştır (Chamberg and Valencia 2016).

Funguslar Chytridiomycota, Blastocladiomycota, Neocallimastigomycota, Zygomycota, Glomerulomycota, Ascomycota ve Basidiomycota olmak üzere 7 filumdan oluşmaktadır (Hibbett *et al.* 2007; Chamberg and Valencia 2016). Tüm karasal ekosistemde birincil ayrıştırıcılar olarak görev alan funguslar, besin geri dönüşümünde kritik ekolojik rol oynamaktadır. Fungusların diğer organizmalarla kurmuş oldukları mutualist ilişkiler, bu organizmaların hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bu durumun yanısıra birçok fungus insan, hayvan ve bitkiler için patojenik özellik göstermektedir. Moleküler biyologlar için genetik model sistemler olarak yer alan funguslar, biyoteknoloji ve biyolojik üretim için büyük potansiyele sahip organizmalardır (Baker *et al.* 2008)

Fungusların ürettikleri primer ve sekonder metabolitler, çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve doğal ürünlerin kaynağını oluşturmaktadır (Romsdahl and Wang 2019). *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* ve mayalar dahil olmak üzere sadece gıda olarak rapor edilen birçok fungus türü endüstriyel olarak önemli enzimlerin ve ikincil metabolit üretiminin muazzam kaynaklarıdır. Funguslar potansiyel olarak güçlü yeni farmasötik ürünlerin önemli bir kaynağını temsil etmektedir (Rafiq *et al.* 2018).

Funguslarda, genomda bulunan belirli bir biyosentetik yolun enzimlerini kodlayan genler birlikte düzenlenmektedir ve biyosentetik gen kümelerini oluşturmaktadır. Bir biyosentetik yolun genlerinin polisistron olarak düzenlendiği prokaryotların biyosentetik gen kümelerinin aksine, fungusların biyosentetik gen kümeleri monosistron özellik göstermektedir. Yani biyosentetik gen kümelerinde bulunan her bir genin transkripsiyonu bağımsız bir promotör ve terminatör tarafından kontrol edilmektedir (Rokas *et al.* 2020).

Fungal doğal ürünlerin çoğu, ilgili çekirdek enzimler ve öncülere göre dört biyokimyasal yolla üretilmektedir. Poliketid sentazlar tarafından poliketidler, ribozomal olmayan peptid sentetazlar tarafından ribozomal olmayan peptidler, terpen siklazlar tarafından terpenler ve dimetilallil triptofan sentazlarla alkaloidler üretilmektedir (Keller, 2019; Olga Mosunova and Collemare, 2020). Bu doğal ürünler, antibiyotikler, kolesterol düşürücü ajanlar (lovastatin) ve antikanser ajanlar vb. olarak kullanılabilir (Yuan *et al.* 2020).

## Terapötik Uygulamalar

### Antimikrobiyal metabolitler

Antimikrobiyaller, mikroorganizmaları (bakteri, arke, virüs, protozoa, mikroalg ve fungus) öldürebilen veya büyümesini engelleyebilen bileşiklerdir. Antibiyotikleri dezenfektanlardan veya diğer antimikrobiyallerden ayrıran özellik insan ve hayvan konaklarda bakteri veya funguslara spesifik olarak etki eden bir tür anti mikrobiyal olmasıdır (Grenni *et al.* 2018). İnsanlık varolduğundan beri bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması ve yayılması büyük bir sorundur. 1928'de Alexander Fleming'in *Penicillium notatum*'da penisilini keşfetmesinden beri fungi alemi, terapötik öneme sahip çeşitli biyoaktif bileşiklerin değerli bir kaynağı olarak bilinmektedir (Al-Fakih and Almaqtri 2019). Sir Alexander Fleming'in *Penicillium notatum* küfünden elde edilen ilk antibiyotik penisilini keşfetmesi, kemoterapide tamamen yeni bir çağ açarak insan yaşam kalitesini değiştirmiştir. Penisilin antibiyotiği ile geçmiştenden günümüze pek çok insanın enfeksiyon hastalıkları tedavi edilmiştir. Toprak habitatında funguslar diğer farklı mikroorganizmalarla rekabet etmektedir ve bu durumun antimikrobiyal üretimini indükleyebileceği öngörülmektedir. İzole edilen antibiyotiklerin %20'si toprak funguslarında keşfedilmiştir. (Rafiq *et al.* 2018).

$\beta$  laktam grubu antibiyotikler antibiyotik endüstrisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Penisilinler,  $\beta$  laktam grubu antibiyotiklerdendir (Horgan and Murphy, 2018). Penisilinler doğal ve sentetik olarak üretilen bir antibiyotiktir. Bütün penisilinlerde bir tiazoldin halkası, bağlı bir beta-laktam halkası ve bir yan zincir olmak üzere 3 temel yapıtaşı bulunmaktadır. Penisilin antibiyotik ailesi doğal penisilinler, penisilinaz dirençli penisilinler, aminopenisilinler, geniş spektrumlu penisilinler ve aminopenisilin/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları olmak üzere beşe ayrılmaktadır. Tüm penisilinler aktif olarak çoğalan hücreler üzerine öldürücü etkiye sahiptir. Etki mekanizması bakterilerin hücre duvarını oluşturan protein çapraz bağlarının üretimini sağlayan enzime bağlanarak enzim aktivitesini durdurmak şeklinde meydana gelmektedir. Bu enzimler hücre duvarının hemen altında bulunmaz ve bu enzimlere penisilin bağlayıcı protein adı da verilmektedir. Penisilin penisilin bağlayıcı protein bağlanması hücre duvarı sentezini engellenmektedir. Hücre duvarının sentezinin tamamlanamaması nedeniyle yapısal bir kusur meydana gelmektedir. Bu durum bazı hücreler tarafından tolere edilememekte ve hücrenin kendi sindirim enzimleriyle kendini sindirmesi yani otoliz olayı meydana gelmektedir (Miller 2002).

Altı üyeli dihidrotiazin halkasıyla ilişkili bir  $\beta$  laktam halkasından oluşan bir diğer  $\beta$  laktam antibiyotik, *Acremonium chrysogenum* fungusu tarafından üretilen sefalosporindir. Sefalosporinin üretimi ve etki mekanizması penisiline benzerdir. Penisilin gibi sefalosporin de penisilin bağlayıcı prote-

inlere bağlanarak hücre duvarı sentezinde proteinlerin çapraz bağlanması engel olarak hücre lizisine neden olmaktadır. PBP'lerle ilişki kurarak çalışmaktadır ve bir dizi hastalığa karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir. Sefalosporinin, bakteriler tarafından üretilen  $\beta$  laktamaz enzimlerin duyarlı olması nedeniyle sefamandol, sefiksin, sefapin gibi farklı nesil sefalosporinler geliştirilmiştir (Aggarwal and Kumari 2024).

Fusidik asit ilk olarak 1960 yılında *Fusidium coccineum* (Moniliaceae) veya *Acremonium fusidioides*'in fermentasyon sıvılarından izole edilen steroid bir antibiyotiktir (Godtfredsen *et al.* 1962, Nigam *et al.* 2014). Fusidik asitin etki mekanizması protein sentezinin inhibe edilmesi yoluyla meydana gelmektedir. Protein sentezi sırasında fusidik asit uzama faktörü G kompleksini stabilize etmekte ve protein sentezini inhibe olmaktadır. Bu durumun sonucunda peptit uzaması durmaktadır (Tanaka *et al.* 1968). EF-G alışılmadık bir bakteri hedefidir ve bu nedenle fusidik asite çapraz direnci en az seviyeye indirmektedir (Fernandes *et al.* 2016).

Fusidik asit, çoklu antibiyotik direncine sahip Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Topikal olarak uygulanan fusidik asit, Stafilokok ve Streptokok cilt enfeksiyonlarının, yaraların, yanıkların ve ülserlerin tedavisinde etkilidir (Nigam *et al.* 2014).

### **Antikanser ajanlar**

Doğal ürünler ve türevleri genel olarak yeni antikanser ajanların ana kaynağını oluşturmaktadır (Evidente *et al.* 2014). Pek çok fungus türünün metabolitleri *in vitro* ve *in vivo*da umut verici antitümör aktivitelere sahip olmasına rağmen hiçbir fungal ürün veya türevleri anti-kanser terapötikler olarak onaylanmamıştır. Bunun nedeni fungusların klinik öncesi araştırma için yeterli materyal üretmemesidir. Ayrıca bu ürünlerin sentetik üretimi benzerlerine kıyasla zordur. Bu nedenle yapı-ilişki çalışmalarını yapmak da zordur. İlaç geliştirme araştırmalarına yardımcı olmak amacıyla fungal doğal ürün biyosentezinin araştırılması hatta doğal ürün analogları oluşturmak için kombinatoriyal biyosentez çalışmaları yapılabilmektedir (Li and Vederas 2009).

İlaç geliştirme sürecini hızlandırmak amacıyla bu doğal ürünlerin hücresel hedeflerini aydınlatmak ve yapı-ilişki çalışmaları sürecine yardımcı olmak için kristal yapıyı veya Cryo-EM yapılarını kullanmak da farklı bir yaklaşımdır. Bütün bunlardan yola çıkılarak hücresel hedefleri ve biyosentetik gen kümeleri tanımlanmış olan birkaç umut verici anti-kanser fungal doğal ürünleri arasında hipotemisin, radisikol, griseofulvin, fusicoccin A ve kotilenin A, destruxin B, askoklorin ve askofuranon, aurovertin, mikofenolik asit (MPA 1) bulunmaktadır (Yuan *et al.* 2020).



Hipotemisin orijinal olarak *Hypomyces trichothecoides* 'in fermentasyon sıvısından izole edilmiştir (Nair and Carey 1980). Daha sonra Basidiomycetes'lerde sitotoksik bileşikler keşfetmek için yapılan bir çalışma sırasında P388, L1210, kolon 26, A549 ve DLD-1 kanser hücre hatlarına karşı IC50 = 1.2, 0.63, 0.25, 1.50 ve 0.83 µg/ml dozlarda sitotoksik etki gösteren bir ajan olarak *Coriolus versicolor* 'dan yeniden izole edilmiştir (Agatsuma *et al.* 1993).

Radicol, ilk olarak *Monosporium bonorden* 'de tanımlanan (Delmotte *et al.* 1953) HSP90 N-terminal alanına bağlanan ve birkaç tümör hücre hattının büyümesini bozan, fungistatik özelliklere sahip bir fungal metabolittir (Roe *et al.* 1999). Radicol, hayvan modellerinde etkinliğini engelleyen kimyasal bir kararsızlığa sahiptir. Metabolik stabiliteyi arttırmayı amaçlayan bir dizi radicol analogu geliştirildi. 14,16-dipalmitoil-radicol analogu, fare meme kanseri modellerinde tümör boyutunu küçültmüş ve VEGF salgılanmasını baskılayarak anjiyogenezi bozmuştur (Oikawa *et al.* 2007).

İlk olarak *Penicillium griseofulvum* Dierckx1 miselyumundan izole edilen Griseofulvin, birçok patojenik ipliksi fungusu karşı klasik bir antifungal ajandır. Griseofulvin, G2/M fazında hücre döngüsü ilerlemesini bloke edebilmesi ve insan tümör hücrelerinde apoptozu indükleyebilmesi nedeniyle kanser tedavisinde de büyük bir kullanım alanı bulmuştur. Son zamanlarda, griseofulvinin antikanser potansiyeline yönelik artan ilginin meydana gelmiştir. Bununla birlikte, griseofulvin'in suda çözünürlüğü ve biyoyararlanımı son derece düşüktür ve bu durum da etkinliğinin azalmasına yol açmıştır (Zhu *et al.* 2013).

Fusicoccin A ve kotilen A, kaynaşmış 5–8–5 karbosiklik halka sistemine sahip diterpenoidlerdir. Fusicoccin A orijinal olarak *Fusicoccum amygdali* 'den, kotilen A ise *Cladosporium* sp. 501-7W izolatından saflaştırılmıştır. Fusicoccin A ve kotilen A'nın hücre hedefinin 14-3-3 proteini olduğu tespit edilmiştir ve birkaç ortak kristal yapı çözülmüştür. 14-3-3 proteinleri, çok sayıda fosforlanmış proteinle geçici protein-protein etkileşimleri yoluyla sinyal iletimi, farklılaşma ve apoptoz gibi birçok hücresel işlemi modüle eden adaptör proteinlerdir. Fusicoccin A ve kotilen A; rapamisin, interferon-α ve vinkristin gibi birçok antikanser terapötiklerini hassaslaştırabilmektedir. Bununla birlikte, bu antikanser etkilerin 14-3-3 protein-protein etkileşimlerinin stabilizasyonu ile ilişkili olup olmadığı şu anda belirsizdir (Yuan *et al.* 2020).

*Metarrhizium anisopliae* 'den (başlangıçta Kodaira tarafından *Oopstra destructo* olarak adlandırılmıştır) elde edilen destruxin A ve B'nin, çeşitli zararlı böcekler için toksik maddeler olduğu bulunmuştur ve Kodaira tarafından izole edilmiş ve karakterize edilmiştir. Yakın zamana kadar, destruxinden 30'dan fazla farklı türev izole edilmiş ve karakterize edilmiştir. Destruxin B, siklopepsipeptit yapıda bir moleküldür. İnsektisidal yeteneğin yanı sıra omurgasız hücreler üzerindeki mikotoksik etki, lösemi hücreleri

üzerinde sitostatik ve sitotoksik etkiler göstermektedir (Feng *et al.* 2004).

Askofuranon ve askoklorin antivirüs, antitümör, antienflamatuar ve hi-polipidemik aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik aktiviteler sergileyen poliketid-terpen hibrit kökenli (meroterpenoidler) fungal sekonder metabolitleridir. Yapılan çalışmalarda kansere ve alveolar ekinokokkoza karşı ilaç geliştirme için potansiyel bir öncü aday olduğunu göstermiştir. Ascofuranone ve askoklorin ilk olarak *Ascochyta viciae* olarak bilinen ipliksi fungus *Acremonium egyptiacum*'dan izole edilmiştir. Ayrıca, bu bileşikler çeşitli funguslardan da izole edilmiştir; Örneğin; *Cylindrocladium ilicicola*, *Cylindrocarpon* sp., *Fusarium* sp., *Microcera* sp. ve *Nectria coccinea* ve *Paecilomyces variotii* ve *Verticillium hemipterigenum* (Araki 2019).

Aurovertinler, bir trien bağlayıcı yoluyla metillenmiş bir a-pirona bağlı 2,6 dioksabisiklo [3.2.1] oktan (DBO) çekirdek yapısı içeren yüksek oranda indirgenmiş poliketidlerdir. Antitümör, antiviral ve antibakteriyel aktiviteler gibi birkaç önemli biyoaktiviteler sergilemektedir. Aurovertin B (2), F1-AT-Pase'in  $\beta$  alt birimine bağlanarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu inhibe etmektedir. Bu nedenle, meme kanserine karşı potansiyel bir terapötik ajan olarak düşünülmüştür. *Aspergillus* ve *Penicillium* cinslerine ait fungus türleri esas olarak aurovertinlerin ve yapısal olarak ilgili bileşiklerin üreticileridir. Ayrıca *Cladosporium*, *Emericella*, *Metarhizium* ve *Pochonia* cinslerine ait türler de bu bileşikleri üretme yeteneğine sahiptir (Li *et al.* 2018).

Mikofenolik asit ilk olarak 1890'larda Gosio tarafından mısırdan izole edilen *Penicillium brevicompactum*'un bir metaboliti olarak tanımlanmıştır. Gosio, bir *P. brevicompactum* ekstraktının *Bacillus anthrax*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini keşfetmiştir. Takip eden yüzyılda antifungal, antiviral, antitümör, antipsoriasis ve immün baskılayıcı aktivite gösterdiği bildirilmiştir ve günümüzde bu özellikleri nedeniyle klinik olarak önemli bir moleküldür (Schor and Cox 2018).

### **Antikolesterol ajanlar**

Antilipidemik statin bileşikleri, diğer önemli bir fungus türü ilaç grubunu temsil etmektedir. Statinler, mevcut en güçlü kolesterol düşürücü maddelerdir. Bazı statinler, örneğin *Penicillium citrinum*'dan izole edilen ilk statin bileşiği mevastatin ve ayrıca *Monascus ruber*'den ve daha sonra *Aspergillus terreus* 'tan izole edilen lovastatin (Mevacor®) fermentasyonla üretilen metabolitlerdir. Başlangıçta funguslardan izole edilen statin grubu ilaçlar, şimdi yarı sentetik bileşikleri ve doğal ürün çerçevesinden tasarlanmış sentetik bileşikler içermektedir (Beekman and Barrow 2014).

Statinlerin kolesterol seviyesini hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazın tersinir yarışmalı inhibisyonu yoluyla gerçekleştirmektedir. Bu enzim kolesterol sentezinin mevalonat yolağında hız sınırlayıcı bir

enzimdir. Bu enzimin inhibisyonuyla toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesini düşürmektedir. Statinlerin asit formu HMG-CoA ile yapısal benzerdir ve bu durum statinlerin HMG-CoA yerine hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaza bağlanmasına neden olmakta ve enzim inhibe olmaktadır. Yüksek kan kolesterol düzeyleri koroner kalp hastalığı insidansına katkıda bulunduğundan, statinler yüksek riskli koroner hastaların tedavisinde potansiyel değere sahiptir (Aly *et al.* 2011).

Lovastatin, filamentli mantarların farklı cins ve türlerinden elde edilen doğal olarak oluşan bir statindir. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Monascus*, *Paecilomyces*, *Trichoderma*, *Scopulariopsis*, *Doratomyces*, *Phoma*, *Phythium*, *Gymnoascus*, *Hypomyces* ve *Pleurotus* gibi fungus türleri lovastatin üreticisi olarak bildirilmiştir. Birçok statin molekülünden lovastatin ve mevastatin fungus türleri tarafından üretilirken, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atrovastatin, serivastatin gibi diğer statinler lovastatinden yarı sentetik olarak üretilmektedir (Jayalekshmi *et al.* 2020).

## Endüstriyel Uygulamalar

### Fungal enzimler

Enzimler, ilaç, gıda, içecek, deterjan, deri işleme, kağıt ve kağıt hamuru gibi çeşitli endüstriyel sektörlerde olağanüstü bir potansiyele sahiptir. Geçmişten günümüze kadar enzimler hayvanlar ve bitkilerden elde edilmiştir. Mikroorganizmaların kolay izole edilebilirliği ve hızlı büyüme oranları nedeniyle endüstriyel enzimlerin üretiminde mikroorganizmalar daha çok tercih edilen kaynaklardır (Shankar *et al.* 2016). Mikrobiyal enzimlerin üretimi, üstün performansları ve çok çeşitli fiziksel ve kimyasal koşullar altında zararsız kirlilik ve maliyet etkinliği ile çalışması nedeniyle endüstriyel sektörler için gereklidir (Singh *et al.* 2016). Enzim üretimi için bakteri, maya ve fungus gibi birçok mikroorganizma araştırılmıştır. Bakterilerin ürettikleri enzimlerin endüstriyel olarak kullanımı uzun yıllardır çalışılmaktadır. Birçok bakteri cinsi arasında *Bacillus* cinsi geniş bir şekilde araştırılmaktadır (Joo and Choi 2012). Bakterilerin yanı sıra fungusların pek çok türü de enzim üretimi için kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Chambergo and Valencia 2016). Biyoteknolojide, ticari olarak kullanılmak üzere birçok fungus türü üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Corrêa *et al.* 2014). *Trichoderma reesei*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus oryzae* enzimlerinin kararlı olmaları, aşırı pH, sıcaklık, ozmolarite ve basınç gibi ekstrem koşullarda yaşayabilmeleri enzim üreticileri olarak tercih edilmesini sağlamaktadır (Corrêa *et al.* 2014). Ayrıca fungal enzim üretiminin düşük maliyetli olması, fungusların hızlı gelişmesi, besiyeri ortamının düşük maliyetli olarak oluşturulabilmesi, enzimlerin yüksek stabiliteye sahip olması ve üretilen enzimlerin kolay geri kazanımı ile yüksek verim elde edilmesinden yararlanılmaktadır (Wanderley *et al.* 2017). Ayrıca fungus enzimleri ekstrasellüler olarak üretilmektedir ve enzim üretimi bak-

terilerin aksine çoğu fungusla katı fermentasyon ortamında yapılabilmektedir (Gopinath *et al.* 2017).

### **Lipazlar**

Lipazlar diğer ismiyle triaçilgliserol hidrolazlar yağların gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz reaksiyonunu katalizleyen hidrolaz sınıfı enzimlerdendir. Ayrıca lipazlar, diğer esterlerin hidrolizini ve transesterifikasyonunu katalizlemekte ve ayrıca esterlerin sentezinde yer almaktadır (Gupta *et al.* 2007).

Lipazlar katalizledikleri reaksiyon nedeniyle gıda, deterjan, kimya ve ilaç endüstrilerinde giderek daha popüler hale gelmiştir (Grbavcic *et al.* 2007; Franken *et al.* 2009). Fungal lipazlar, kararlılıkları, seçicilikleri ve geniş substrat özgüllükleri nedeniyle özel endüstriyel ilgi görmüştür (Griebeler *et al.* 2009). Başlıca lipaz üreten küfler *Mucor*, *Rhizopus*, *Geotrichum*, *Rhizomucor*, *Aspergillus*, *Humicola*, *Candida* ve *Penicillium* cinslerindedir (Larios *et al.* 2009). Termofilik *Mucor pusillus*, *Rhizopus homothallicus* ve *Aspergillus terreus* gibi organizmalar termostabil hücre dışı lipaz üreticisidir. Literatürde *Candida utilis*, *Candida rugosa*, *Rhodotorula sp.*, *Yarrowia sp.* ve *Pichia sp.* en iyi ve birincil lipaz üreticisi olarak belirtilmiştir (Moftah *et al.* 2012; Su *et al.* 2016; Divya and Padma, 2015; Lan *et al.* 2016; Fang *et al.* 2014; Resina *et al.* 2009).

### **Proteazlar**

Proteazlar bitkilerde hayvanlarda ve mikroorganizmalarda bulunan evrensel bir enzimdir. Amino asitlerin polipeptit zincirinde bulunan peptit bağı, proteazlarla hidroliz edilmektedir. Proteaz enzimi parçalayıcı enzimlerdir ve protein modifikasyonunda özgüllük ve seçicilik göstermektedir (Razzaq *et al.* 2019). Proteaz antioksidan aktivite, antihipertansiyon aktivite, antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bunun yanı sıra deterjan ve besin endüstrisinde geniş kullanım alanına sahiptir (Santos and Sato 2018). Fungal kaynaklı proteaz üretiminde, miselyum filtrasyon yoluyla kolayca uzaklaştırılabildiğinden bakterilerden elde edilen proteaza göre bir avantaja sahiptir. Ayrıca, enzim üretiminde fungusların kullanımı GRAS olarak kabul edilmektedir ve bu nedenle fungusların kullanımı bakterilerin kullanımına göre daha güvenlidir (Germano *et al.* 2003).

*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Humicola*, *Thermoascus*, *Thermomyces* cinslerine ait proteazları üretmek için çok sayıda fungal strain araştırılmıştır. Funguslardan elde edilen proteazın fiziksel ve kimyasal parametreleri araştırılmış ve tanımlanmıştır (Souza *et al.* 2015).

### **Alfa Amilazlar**

Ana amilolitik enzimlerden en önemlilerinden olan  $\alpha$ -amilazlar, nişasta

ve ilgili  $\alpha$ -glukanlardaki iç  $\alpha$ -1,4-glikosidik bağları hidrolize eden önemli endüstriyel nişasta hidrolazlarına aittirler (Janíčková and Janeček 2020).

Ticari olarak mikrobiyal alfa amilaz üretiminde kullanılan mikroorganizmalar arasında *Aspergillus niger*, *Aspergillus awamori* ve *Aspergillus oryzae* yer almaktadır (Sundarram *et al.* 2014). Bu mikroorganizmaların ürettikleri enzimler mikrobiyal kültür ortamından kolayca izole edilebilmektedir. Fungusların ürettiği alfa-amilazın hücre dışı salgılanması, endüstriyel olarak alfa amilazın üretiminde fungusların tercih edilmesini sağlamaktadır (Gupta *et al.* 2010). Ayrıca, diğer fungus türlerinin onları endüstriyel hedefler için uygun kılan bazı benzersiz özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Örneğin, *Aspergillus flavus* NSH9 ürettiği alfa-amilaz 50°C'de termal olarak stabil olduğu belirlenmiştir (Karim *et al.* 2018).

### **Selülazlar**

Selüloz, dünyadaki canlı organizmalardan elde edilen en bol biyomateriyaldir. Kimyasal olarak selüloz,  $\beta$ -D-glukozidik bağlarıyla birbirine bağlanan  $\beta$ -D-glukopiranosit birimlerinden oluşmaktadır. Çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılacak selüloz için öncelikle  $\beta$ -D-(1,4) glukozidik bağların hidrolizi ile yapı taşlarına (glikoz) dönüştürülmesi gerekmektedir (Ahmed and Bibi 2018). Aerobik funguslar tarafından üretilen selülaz enzimi, çeşitli endüstriyel uygulamalarda önemli bir yer almaktadır (Sajith *et al.* 2016). Tüm filamentli funguslar arasında, üç cins *Penicillium*, *Trichoderma* ve *Aspergillus* laboratuvarından endüstriyel ölçüğe kadar selülaz üretimi için model olarak kabul edilmektedir (de França Passos *et al.* 2018).

### **Ksilanazlar**

Ksilanaz enzimi birçok fungus türü tarafından üretilmektedir. Ancak bu enzimin ticari üretimi *Trichoderma* ve *Aspergillus* sps çalışmaları ile sınırlıdır. Bu enzimin yüksek miktarda üretimi için ortama ksilan veya selüloz gibi indükleyici substratlar eklenmesi gerekmektedir. Ancak selüloz veya ksilan kullanımı enzimin üretim maliyetini artırabilmektedir. Enzimin üretim maliyetini düşürmek için lignoselülozik biyokütle gibi daha ucuz substratların kullanılabilirliği araştırılmıştır (Bakri *et al.* 2003).

Ayrıca, filamentli funguslardan elde edilen ksilanazlar bakteri veya maya ksilinazları ile karşılaştırıldığında daha yüksek aktiviteye sahiptir. Ancak, filamentli funguslardan elde edilen türetilen ksilanazlar, onları bazı endüstriyel uygulamalar için kullanılamaz hale getiren bazı özelliklere sahiptir. Bu ksilanazların çoğu, 50°C'nin altındaki sıcaklıklarda ve 4-6 pH aralığında etkindir. Örneğin, filamentli funguslardan elde edilen ksilanazlar, alkali bir pH ve 60 °C'den fazla sıcaklık gerektiren kağıt hamuru ve kağıt endüstrisinde kullanılamamaktadır (Burlacu *et al.* 2016).

## Organik asit

Fungal biyoteknolojide organik asit üretimi fungusların biyoteknolojik uygulamalarına karakteristik bir örnektir. Bu durum organik asit üretiminde fungusların benzersiz özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Üretilen organik asitlerin bazıları aynı zamanda ticari üründür ve antibiyotikler ve amino asitlerden sonra mikrobiyal fermentasyonla üretilen en büyük üçüncü kimyasal kategorisini temsil etmektedir (Karaffa *et al.* 2021).

Funguslar tarafından üretilen organik asitler dört tipe ayrılmaktadır: laktik asit gibi monokarboksilik asitler; (b) oksalik, malik, fumarik, itakonic, süksinik asiti içeren dikarboksilik asitler; (c) sitrik asit gibi trikarboksilik asitler ve (d) glukonik asit gibi şeker asitleri (Karaffa *et al.* 2020).

### Laktik asit

Hem fermentasyon hem de kimyasal sentez yoluyla üretilebilen, gezegende en yaygın olarak bulunan organik asit olan laktik asit (Vijayakumar *et al.* 2008) L (+) laktik asit ve D (-) laktik asit gibi iki enantiyomerik formda bulunan kimyasal bir bileşiktir (Grabar *et al.* 2006). Laktik asit gıda, ilaç, kimya ve kozmetik endüstrilerinde kullanılmakla beraber, genel olarak insan tüketimi için güvenli olarak kabul edilmiş ve gıdalarda kullanılabilen katkı maddesi olarak sınıflandırılmıştır. Laktik asitin bir diğer kullanım alanı ise çevre dostu bir plastik olan polilaktik asit gibi biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak uyumlu polilaktat polimerlerin üretimidir (Li *et al.* 2015).

Filamentli fungus olan *Rhizopus oryzae*, mineral besiyeri ve nişasta veya ksiloz gibi karbon kaynakları üzerinde büyüme ve laktik asit üretme avantajına sahip bir üreticidir (Magnuson and Lasure 2004; Maas *et al.* 2006; Koutinas *et al.* 2007).

Mayalarda laktik asit üretimi için doğal bir yolak bulunmamaktadır. Mayalarla laktik asit üretimi için genetik mühendisliği teknikleri kullanılarak ilk üretim 1994'te gerçekleştirilmiştir (Sauer *et al.* 2010).

### Sitrik asit

Sitrik asit (SA), yabancı tip ve rekombinant fungus tarafından endüstriyel olarak üretilen ilk organik asit olmuştur (Porro and Branduardi 2017). SA, üç karboksilik grupta karakterize edilmekte ve doğal olarak turunçgillerde bulunmaktadır. Tamamen kimyasal reaksiyonlarla üretilebilmesine rağmen, mikrobiyal fermentasyonlar ticari SA üretiminin tercih edilen yolu haline gelmiştir (Aziz *et al.* 2015). Yıllar boyunca, SA'nın ticari üretimi için diğer mikroorganizmalara kıyasla filamentli fungus *Aspergillus niger* tercih edilmiştir. *Aspergillus niger*'in tercih edilmesinin temel nedeni daha yüksek üretim verimi ve ucuz hammaddeleri tüketme yeteneğidir (Show *et al.* 2015). *Rhodotorula*, *Candida*, *Pichia*, *Sporobolomyces*, *Torulopsis*, *Nocardia*, *Kloeke-*

*ra, Saccharomyces, Debaryomyces, Trichosporon, Torula, Endomyces, Hansenula, Nematospora, Sve Zygosaccharomyces* potansiyel üreticilerdir sitrik asit üreticisidir (Kristiansen *et al.* 2002).

### ***Fumarik asit***

Organik asitten biri olan fumarik asit, asitlendirici ve katkı maddesi olarak önemli rollere sahiptir. Ayrıca, fumarik asit türevi polimerizasyon, esterleşme reaksiyonları ve ilaçlar için hammadde sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, fumarik asit iki şekilde üretilmektedir: maleik anhidritten kimyasal dönüşüm veya funguslar tarafından biyolojik dönüşüm (Zhou *et al.* 2011).

Rhizopus, Mucor, Cunninghamella ve Circinella olmak üzere fumarik asit üretebilen dört cinsdir. Daha sonra Rhizopus cinsine ait birçok fungus türü en iyi fumarik asit üreticileri olarak tanımlanmıştır ve endüstriyel ilgi görmüştür. Birçok şirket ticari düzeyde fumarik asit üretimi için bu cinsin farklı türlerini kullandığından cins daha da önem kazanmıştır (Das *et al.* 2016).

## KAYNAKLAR

- Agatsuma, T., Takahashi, A., Kabuto, C., & Nozoe, S. (1993). Revised Structure And Stereochemistry Of Hypothemycin. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 41(2), 373-375.
- Aggarwal, S., & Kumari, A. (2024). Role of fungi in biotechnology. In *Entrepreneurship with Microorganisms* (pp. 39-67). Academic Press.
- Ahmed, A., & Bibi, A. (2018). Fungal cellulase; production and applications: minireview. *Int. J. Health Life Sci*, 4(1), 19-36.
- Al-Fakih, A. A., & Almaqtri, W. Q. A. (2019). Overview on antibacterial metabolites from terrestrial *Aspergillus* spp. *Mycology*, 10(4), 191-209.
- Aly, A. H., Debbab, A., & Proksch, P. (2011). Fifty years of drug discovery from fungi. *Fungal Diversity*, 50(1), 3-19.
- Araki, Y., Awakawa, T., Matsuzaki, M., Cho, R., Matsuda, Y., Hoshino, S., ... & Kita, K. (2019). Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in *Acremonium egyptiacum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(17), 8269-8274.
- Aziz Zakry, A., Lan, J. C. W., Ling, T. C. (2015), *Front. Life Sci.* 8 (3), 271–283. DOI: <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1033653>
- Baker SE, Thykaer J, Adney WS, Brettin TS, Brockman FJ, D'haeseleer P, Martinez AD, Miller RM, Rokhsar DS, Schadt CW, Torok T, Tuskan G, Bennett J, Berka RM, Briggs SP, Heitman J, Taylor J, Turgeon BG, Werner-Washburne M, Himmel ME (2008) Fungal genome sequencing and bioenergy. *Fungal Biology Reviews* 22(1):1–5
- Bakri, Y., Jacques, P., Thonart, P., 2003. Xylanase production by *Penicillium canescens* 10-10c in solid-state fermentation. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 108, 737–748.
- Beekman, A. M., & Barrow, R. A. (2014). Fungal metabolites as pharmaceuticals. *Australian Journal of Chemistry*, 67(6), 827-843.
- Burlacu, A., Cornea, C. P., & Israel-Roming, F. (2016). Microbial xylanase: a review. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*, 20, 335-342.
- Chambergó, F. S., & Valencia, E. Y. (2016). Fungal biodiversity to biotechnology. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(6), 2567-2577.
- Corrêa RCG, Rhoden SA, Mota TR et al (2014) Endophytic fungi: expanding the arsenal of industrial enzyme producers. *J Ind Microbiol Biotechnol* 41:1467–1478. <https://doi.org/10.1007/s10295-014-1496-2>
- Das, R. K., Brar, S. K., & Verma, M. (2016). Fumaric acid: production and application aspects. In *Platform chemical biorefinery* (pp. 133-157). Elsevier.
- de França Passos, D., Pereira Jr, N., & de Castro, A. M. (2018). A comparative review



- of recent advances in cellulases production by *Aspergillus*, *Penicillium* and *Trichoderma* strains and their use for lignocellulose deconstruction. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 14, 60-66.
- Divya, K., & Padma, P. N. (2015). Psychrophilic yeast isolates for cold-active lipase production. *Int. J. Sci. Prog. Res*, 10, 93-97.
- dos Santos Aguilar, J. G., & Sato, H. H. (2018). Microbial proteases: production and application in obtaining protein hydrolysates. *Food Research International*, 103, 253-262.
- Evidente, A., Kornienko, A., Cimmino, A., Andolfi, A., Lefranc, F., Mathieu, V., & Kiss, R. (2014). Fungal metabolites with anticancer activity. *Natural Product Reports*, 31(5), 617-627.
- Fang, Z., Xu, L., Pan, D., Jiao, L., Liu, Z., & Yan, Y. (2014). Enhanced production of *Thermomyces lanuginosus* lipase in *Pichia pastoris* via genetic and fermentation strategies. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 41(10), 1541-1551.
- Feng, K. C., Rou, T. M., Liu, B. L., Tzeng, Y. M., & Chang, Y. N. (2004). Effect of fungal pellet size on the high yield production of destruxin B by *Metarhizium anisopliae*. *Enzyme and Microbial Technology*, 34(1), 22-25.
- Fernandes, P. (2016) Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 6, a025437–a025437.
- Franken, L. P. G., Marcon, N. S., Treichel, H., Oliveira, D., Freire, D. M. G., Dariva, C., et al. (2009). *Food Bioprocess Technology*, 3, 511–520.
- Germano S, Pandey A, Osaku CA et al. (2003) Characterization and stability of proteases from *Penicillium* sp. produced by solid-state fermentation. *Enzym Microb Technol* 32:246–251.
- Godtfredsen, W. O., Jahnsen, S., Lorck, H., Roholt, K., and Tybring, L. (1962) Fusidic Acid: a New Antibiotic. *Nature* 193, 987– 987.
- Gopinath SCB, Anbu P, Md Arshad MK et al (2017) Biotechnological processes in microbial amylase production. *BioMed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/20157/1272193Return>
- Grabar, T. B., Zhou, S., Shanmugam, K. T., Yomano, L. P., & Ingram, L. O. (2006). Methylglyoxal bypass identified as source of chiral contamination in L (+) and D (–)-lactate fermentations by recombinant *Escherichia coli*. *Biotechnology letters*, 28(19), 1527-1535.
- Grbavcic, S. Z., Dimitrijevic-Brankovic, S. I., Bezbradica, D. I., Siler-Marinkovic, S. S., & Knezevic, Z. D. (2007). *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72, 757–765
- Grenni, P., Ancona, V., & Caracciolo, A. B. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, 136, 25-39.
- Griebeler, N., Polloni, A. E., Remonato, D., Arbter, F., Vardanega, R., Cechet, J. L., et al. (2009). *Food Bioprocess Technology*, 4, 578–586.

- Gupta A, Gautam N, Modi DR. Optimization of alpha-amylase production from free and immobilized cells of *Aspergillus niger*. *J Biotechnol Pharm Res*. 2010;1(1):1-8.
- Gupta, N., Sahai, V., & Gupta, R. (2007). Alkaline lipase from a novel strain *Burkholderia multivorans*: Statistical medium optimization and production in a bioreactor. *Process Biochemistry*, 42(4), 518-526.
- Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, Huhndorf S, James T, Kirk PM, Lücking R, Thorsten Lumbsch H, Lutzoni F, Matheny PB, McLaughlin DJ, Powell MJ, Redhead S, Schoch CL, Spatafora JW, Stalpers JA, Vilgalys R, Aime MC, Aptroot A, Bauer R, Begerow D, Benny GL, Castlebury LA, Crous PW, Dai YC, Gams W, Geiser DM, Griffith GW, Gueidan C, Hawksworth DL, Hestmark G, Hosaka K, Humber RA, Hyde KD, Ironside JE, Koljalg U, Kurtzman CP, Larsson KH, Lichtwardt R, Longcore J, Miadlikowska J, Miller A, Moncalvo JM, MozleyStandridge S, Oberwinkler F, Parmasto E, Reeb V, Rogers JD, Roux C, Ryvarden L, Sampaio JP, Schussler A, Sugiyama J, Thorn RG, Tibell L, Untereiner WA, Walker C, Wang Z, Weir A, Weiss M, White MM, Winka K, Yao YJ, Zhang N (2007) A higher-level phylogenetic classification of the fungi. *Mycol Res* 111(Pt 5):509- 547. doi:10.1016/j.mycres.2007.03.004
- Horgan, K. A., & Murphy, R. A. (2017). Pharmaceutical and chemical commodities from fungi. *Fungi: Biology and Applications*, 169-199.
- Janičková, Z., & Janeček, Š. (2020). Fungal  $\alpha$ -amylases from three GH13 subfamilies: Their sequence-structural features and evolutionary relationships. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 763-772.
- Jayalekshmi, S. K., Antony, T. M., & Ramasamy, S. (2020). Elucidation of Antifungal, Antioxidant and Anticholesterol Activity of Efficiency of Fungal Statin Isolated from *Aspergillus tamarii*. *Biosc Biotech Res Comm*, 13(3), 1597-1604.
- Joo HS, Choi JW (2012) Purification and characterization of a novel alkaline protease from *Bacillus horikoshii*. *J. Microbiol Biotechnol* 22:58-68. <https://doi.org/10.4014/jmb.1109.09006>
- Karaffa, L., Fekete, E., & Kubicek, C. P. (2021). The Role of Metal Ions in Fungal Organic Acid Accumulation. *Microorganisms*, 9(6), 1267.
- Karaffa, L.; Kubicek, C.P. 2020. Production of organic acids by fungi. In *Encyclopedia of Mycology*, 1st ed.; Zaragoza, O., Casadevall, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands
- Karim KMR, Husaini A, Sing NN, Sinang FM, Roslan HA, Hussain H. Purification of an alpha amylase from *Aspergillus flavus* NSH9 and molecular characterization of its nucleotide gene sequence. *3 Biotech*. 2018;8(4):204. doi: 10.1007/s13205-018-1225-z
- Keller, N.P., 2019. Fungal secondary metabolism: regulation, function and drug discovery. *Nat. Rev. Microbiol.* 17 (3), 167-180. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0121-1>.

- Kristiansen B, Matthey M, Linden J. Citric acid biotechnology. Taylor&Francis e-Library; 2002.
- Koutinas, A. A., Malbranque, F., Wang, R., Campbell, G. M., & Webb, C. (2007). Development of an oat-based biorefinery for the production of L (+)-lactic acid by *Rhizopus oryzae* and various value-added coproducts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(5), 1755-1761.
- Lan, D., Qu, M., Yang, B., & Wang, Y. (2016). Enhancing production of lipase MAS1 from marine *Streptomyces* sp. strain in *Pichia pastoris* by chaperones co-expression. *Electronic Journal of Biotechnology*, 22, 62-67.
- Larios, A., Garcia, H. S., Oliart, R. M., & Valerio-Alfaro, G. (2004). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 65, 373-376.
- Li, J. W. H., & Vederas, J. C. (2009). Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?. *Science*, 325(5937), 161-165.
- Li, W., Ma, Z., Chen, L., & Yin, W. B. (2018). Synthesis and production of the antitumor polyketide aurovertins and structurally related compounds. *Applied microbiology and biotechnology*, 102(15), 6373-6381
- Li, X., Chen, Y., Zhao, S., Chen, H., Zheng, X., Luo, J., & Liu, Y. (2015). Efficient production of optically pure L-lactic acid from food waste at ambient temperature by regulating key enzyme activity. *Water research*, 70, 148-157.
- Maas, R. H., Bakker, R. R., Eggink, G., & Weusthuis, R. A. (2006). Lactic acid production from xylose by the fungus *Rhizopus oryzae*. *Applied microbiology and biotechnology*, 72(5), 861-868.
- Magnuson, J. K., & Lasure, L. L. (2004). Organic acid production by filamentous fungi. In *Advances in fungal biotechnology for industry, agriculture, and medicine* (pp. 307-340). Springer, Boston, MA.
- Meng, X., Fang, Y., Ding, M., Zhang, Y., Jia, K., Li, Z., ... & Liu, W. (2022). Developing fungal heterologous expression platforms to explore and improve the production of natural products from fungal biodiversity. *Biotechnology advances*, 54, 107866
- Miller, E. L. (2002). The penicillins: a review and update. *Journal of midwifery & women's health*, 47(6), 426-434.
- Moftah, O. A. S., Grbavčić, S., Žuža, M., Luković, N., Bezbradica, D., & Knežević-Jugović, Z. (2012). Adding value to the oil cake as a waste from oil processing industry: production of lipase and protease by *Candida utilis* in solid state fermentation. *Applied biochemistry and biotechnology*, 166(2), 348-364.
- Nair, M. S. R., & Carey, S. T. (1980). Metabolites of pyrenomycetes XIII: Structure of (+) hypothemycin, an antibiotic macrolide from *Hypomyces trichothecoides*. *Tetrahedron Letters*, 21(21), 2011-2012.
- Nigam, P. S., Singh, A., & Lyngby, D. (2014). Production of secondary metabolites-Fungi. *FEBS Letters*, 1319-1328.

- Oikawa, T., Onozawa, C., Kuranuki, S., Igarashi, Y., Sato, M., Ashino, H., ... & Kurakata, S. (2007). Dipalmitoylation of radicicol results in improved efficacy against tumor growth and angiogenesis in vivo. *Cancer science*, 98(2), 219-225.
- Olga Mosunova, J.C.N.-M., Collemare, J' erome, 2020. The biosynthesis of fungal secondary metabolites: from fundamentals to biotechnological applications. *En cycl. Mycol.* 1–19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21072-8>.
- Show P. L., Oladele, K. O., Siew, Q. Y., Aziz Zakry, F. A., Lan, J. C. W., Ling, T. C., (2015), *Front. Life Sci.* 8 (3), 271–283. DOI: <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1033653>
- Porro, D., & Branduardi, P. (2017). Production of organic acids by yeasts and filamentous fungi. *Biotechnology of yeasts and filamentous fungi*, 205-223.
- Rafiq, A., Khan, S. A., Akbar, A., Shafi, M., Ali, I., Rehman, F. U., ... & Anwar, M. (2018). Isolation and identification of antibiotic producing microorganisms from soil. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 9(3), 1002-1011
- Razaq, A., Shamsi, S., Ali, A., Ali, Q., Sajjad, M., Malik, A., & Ashraf, M. (2019). Microbial proteases applications. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 110.
- Resina, D., Maurer, M., Cos, O., Arnau, C., Carnicer, M., Marx, H., ... & Ferrer, P. (2009). Engineering of bottlenecks in *Rhizopus oryzae* lipase production in *Pichia pastoris* using the nitrogen source-regulated FLD1 promoter. *New biotechnology*, 25(6), 396-403.
- Roe, S. M., Prodromou, C., O'Brien, R., Ladbury, J. E., Piper, P. W., & Pearl, L. H. (1999). Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin. *Journal of medicinal chemistry*, 42(2), 260-266.
- Rokas, A., Mead, M.E., Steenwyk, J.L., Raja, H.A., Oberlies, N.H., 2020. Biosynthetic gene clusters and the evolution of fungal chemodiversity. *Nat. Prod. Rep.* 37 (7), 868–878. <https://doi.org/10.1039/c9np00045c>.
- Romsdahl, J., Wang, C.C.C., 2019. Recent advances in the genome mining of *Aspergillus* secondary metabolites (covering 2012–2018). *Medchemcomm.* 10 (6), 840–866.
- Sajith, S., Priji, P., Sreedevi, S., & Benjamin, S. (2016). An overview on fungal cellulases with an industrial perspective. *Journal of Nutrition and Food Sciences*, 6(1).
- Sauer M, Porro D, Mattanovich D, Branduardi P. (2010). 16 years research on lactic acid production with yeast– ready for the market? *Biotechnol Genet Eng Rev*, 27, 229–56.
- Schor, R., & Cox, R. (2018). Classic fungal natural products in the genomic age: the molecular legacy of Harold Raistrick. *Natural product reports*, 35(3), 230-256.
- Shankar S, Shikha, Gupta M (2016) Microbial xylanases: production, applications and challenges. In: Gupta VK, Sharma GD, Tuohy MG, Gaur R (eds) *The handbook*

of microbial bioresources, CABI, pp 313–330.

- Singh R, Kumar M, Mittal A, Mehta PK (2016) Microbial enzymes: industrial progress in 21st century. *3 Biotech* 6:174. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0485-8>
- Souza, P. M. D., Bittencourt, M. L. D. A., Caprara, C. C., Freitas, M. D., Almeida, R. P. C. D., Silveira, D., ... & Magalhães, P. O. (2015). A biotechnology perspective of fungal proteases. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46, 337-346.
- Su, F., Peng, C., Li, G. L., Xu, L., & Yan, Y. J. (2016). Biodiesel production from woody oil catalyzed by *Candida rugosa* lipase in ionic liquid. *Renewable Energy*, 90, 329-335.
- Sundarram A, Murthy TP. Alpha-amylase production and applications: a review. *J Appl Environ Microbiol*. 2014;2(4):166–75. doi: 10.12691/jaem-2-4-10.
- Tanaka, N., Kinoshita, T., and Masukawa, H. (1968) Mechanism of protein synthesis inhibition by fusidic acid and related antibiotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 30, 278–283.
- Vijayakumar, J., Aravindan, R., & Viruthagiri, T. (2008). Recent trends in the production, purification and application of lactic acid. *Chemical and biochemical engineering quarterly*, 22(2), 245-264.
- Wanderley MC, Neto JM, Filho JL et al (2017) Collagenolytic enzymes produced by fungi: a systematic review. *Braz J Microbiol* 48:13–24. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.08.001>
- Yuan, S., Gopal, J. V., Ren, S., Chen, L., Liu, L., & Gao, Z. (2020). Anticancer fungal natural products: Mechanisms of action and biosynthesis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 202, 112502.
- Zhou, Z., Du, G., Hua, Z., Zhou, J., & Chen, J. (2011). Optimization of fumaric acid production by *Rhizopus delemar* based on the morphology formation. *Biore-source Technology*, 102(20), 9345-9349.
- Zhu, Y., Pan, Z., Yu, X., Li, Z., Su, M., Huang, J., ... & Liu, B. (2013). Inhibitory activities of griseofulvin and its analogues against phytopathogenic fungi. *Asian Journal of Chemistry*, 25(15), 8788-8792.



# BÖLÜM 6

## HÜCRESEL ADAPTASYON MEKANİZMALARI

*Gulsah Yildiz Deniz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi/Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu  
ID: <https://orcid.org/0000-0001-7426-1754>

## Giriş

Hücrelerin ve dokuların yaralanmaya neden olan etkenlere karşı yapısal ve işlevsel tepkilerinin bilinmesi, hastalık süreçlerini anlamak için önemlidir. Hücresel yaralanma, hücresel yapıları bozan veya hücreleri hayatta kalmak için oksijen ve besin ihtiyaçlarından mahrum bırakan herhangi bir faktörden kaynaklanabilir (Palm & Thompson, 2017). Yaralanmalar temelde geri dönüşümlü (ölümcül olmayan) ve geri dönüşümsüz (ölümcül) olabilir (Cassim & Pouyssegur, 2019). Çeşitli nedenlerden kaynaklanan hücresel yaralanmaların farklı klinik ve patofizyolojik belirtileri vardır. Metabolik bozukluklardan kaynaklanan stres hücre içi birikimle (karbonhidratlar, proteinler ve lipitler) ilişkili olabilir. Hücre ölümü, patolojik kalsifikasyona yol açan kalsiyum birikimine neden olabilir ve bu durum hücreler boyanıp, mikroskopla incelendiğinde görülen yapısal değişikliklerle doğrulanır. En önemli değişiklik çekirdekte meydana gelir. Sağlıklı bir çekirdek olmadan hücre yaşayamaz. Temelde iki tür hücre ölümü vardır. Bunlar; nekroz ve apoptozdur. Besin kaosu, hücre ölümüne yol açan otofajiyi başlatabilir (Friedl & Alexander, 2011).

## Hücre adaptasyonu ve yaralanması

Hücreye ve hücre dışı matrikse verilen hasar, doku ve organlarda yaralanmaya neden olur. Normal bir hücre yapısal ve işlevsel kısıtlamalarla sınırlı olsa da, homeostaz adı verilen sabit bir durumu korumak için taleplere veya biyolojik strese uyum sağlayabilir (Kim & DeBerardinis, 2019).

Adaptasyon, fizyolojik koşullara veya patolojik koşullara karşı geri dönüşümlü, yapısal veya işlevsel bir tepkidir. Örneğin, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), damar duvarının proliferasyonu ve apoptozu arasındaki dengesizliğin neden olduğu pulmoner arterlerin yeniden şekillenmesi ile karakterizedir. Bu patolojik fenotipin, artan iltihaplanma, DNA hasarı ve epigenetik düzensizlik gibi çeşitli çevresel stresler ve yaralanma olayları tarafından tetiklendiği görülmektedir. Tetikleyicilerden birinin endotelial hücrelere (EC'ler) verilen hasar olduğu, apoptozu indüklediği ve diğer EC'lere, pulmoner arter düz kas hücrelerine (PMLC'ler) ve fibroblastlara parakrin sinyallemesine yol açtığı görülmektedir. Bu sinyaller, vazokonstriksiyona, proliferatif ve antiapoptotik fenotipe, anjiyogenezin düzensizliğine ve pleksiform lezyonların oluşumuna yol açan farklı sinyal yollarını bozarak EC'den sağ kalanlarda fenotipik bir değişikliği teşvik eder. EC sinyali aynı zamanda pro-inflamatuar hücreleri de toplayarak, inflammatuar ortamın ve otoimmün tepkinin korunmasına katkıda bulunan lenfositlerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin pulmoner infiltrasyonuna yol açar. Son olarak, EC sinyali, CMLAP-PAH'in proliferatif ve anti-apoptotik fenotipini teşvik eder; bu fenotip, vasküler duvarın kalınlığında bir artışa ve pulmoner arteriollerin kaslaşmasına yol açan göç kapasiteleri kazanır (Vaillancourt et al., 2015). Ancak, vücudun adaptasyon mekanizmalarının çoğu gibi, hücresel adaptasyon olumsuz koşullara genellikle yalnızca geçici



olarak başarılıdır. Kötü veya uzun vadeli stres faktörleri adaptasyon süreçlerini ve hücre hasarı veya ölümü alt üst eder. Hücresel ve doku biyolojisindeki değişiklikler adaptasyon, yaralanma, neoplazi, birikim, yaşlanma veya ölümden kaynaklanabilir.

Hücresel yaşlanma, sonunda hücre ölümünü veya yaralanmadan kaynaklanan onarım kapasitesinin azalmasını tetikleyen yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olur. Hücrelerin nasıl ve neden yaşlandığını açıklayan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir ve yaşlanmayla birlikte meydana gelen patolojik ve fizyolojik değişiklikler arasındaki fark genellikle belirsizdir (Bertout et al., 2008).

### **Adaptasyonlar**

Hücreler yaralanmadan kaçmak ve korunmak için ortama uyum sağlar. Hücre adaptasyonu, hem fizyolojik hem de patolojik bir durumdur. Adapte olan hücrelerin boyutunda, sayısında, fenotipinde, metabolik aktivitesinde veya hücre işlevinde geri dönüşümlü değişiklikler meydana gelir (Cantor et al., 2017). Ancak hücre adaptasyonu birçok hastalık durumunun merkezi ve ortak bir parçasıdır. Başarılı bir adaptif yanıtın erken aşamalarında, hücre işlevini iyileştirebilir; bu nedenle, patolojik yanıtları aşırı adaptasyondan veya aşırı işlevsel taleplerden ayırmak zordur. Hücrelerdeki en önemli adaptif değişiklikler arasında atrofi (hücre boyutunda azalma), hipertrofi (hücre boyutunda artış), hiperplazi (hücre sayısında artış) ve metaplazi (bir olgun hücrenin daha az olgun bir hücreyle geri dönüşümlü yer değiştirmesi veya fenotip değişikliği) bulunur (Comerford et al., 2014).

### **Atrofi**

Atrofi, hücresel boyutta azalma veya küçülmedir. Atrofi yeterli organ hücrelerinde meydana gelirse, tüm organ küçülür veya atrofik hale gelir. Atrofi herhangi bir organı etkileyebilir, ancak çoğunlukla iskelet kaslarını, kalbi, ikincil cinsiyet organlarını ve beyni etkiler. Atrofi fizyolojik veya patolojik olarak ikiye ayrılabilir. Fizyolojik atrofi erken gelişimle birlikte meydana gelir. Örneğin, timüs bezi çocukluk döneminde fizyolojik atrofiye uğrar. Patolojik atrofi, iş yükünün, kullanımın, basıncın, kan akışının, beslenmenin, hormonal uyarının ve sinir uyarımının azalması sonucu meydana gelir. Uzun süre yatakta hareketsiz kalan kişilerde, kullanılmama atrofisi adı verilen iskelet kası atrofisi görülür (Méndez-Lucas et al., 2014). Kas atrofisi tipik olarak, kullanılmama, hareketsizlik, sinirlerin kesilmesi, yaşlanma, sepsis, kaşeksi, glukokortikoid tedavisi, kalıtsal kas bozuklukları, kanser, diyabet ve obezite, böbrek ve kalp yetmezliği ve diğerleri gibi çeşitli patofizyolojik durumların neden olduğu protein bozulmasının doğrudan bir etkisidir. Kas atrofisi, kas liflerindeki büzülme, lif ve miyozin izoformlarının tiplerindeki değişiklikler ve net sitoplazma, organel kaybı ve genel olarak protein kaybından oluşan kaslardaki değişikliklerle tanımlanır (Dumitru vd., 2018). Atrofik kas hücreleri, normal

hücrelere göre daha az ER ve daha az mitokondri ve miyofilament (kasılmayı kontrol eden kas liflerinin parçaları) içerir. Sinir kaybından kaynaklanan kas atrofisinde, oksijen tüketimi ve amino asit alımı hızla azalır. Atrofik mekanizmalar arasında potasyum sentezinde azalma veya protein yıkımında artış veya her ikisi yer alır. Protein yıkımı esas olarak ubiquitin-proteozom yoluyla gerçekleşir (Garcia vd., 2017). Yetersiz beslenme sonucu oluşan atrofi, proteazom bozunumu için proteinleri hedef alan ubiquitin ligazını aktive edebilir. Hızlandırılmış protein bozunumu, akne kaşeksisi de dahil olmak üzere katabolik koşullardan sorumlu bir mekanizma olabilir. Atrofiye genellikle otofaji vakuollerini indükleyen otofaji adı verilen bir “kendini yeme” süreci eşlik eder. Bu vakuoller, hücre içindeki hücresel artıkları (küçük mitokondri ve ER parçaları) ve kontrolsüz hücre yıkımını önlemek için otofaji vakuollerinde izole edilen hidrolitik enzimleri içeren zarla çevrili veziküllerdir. Bu nedenle vakuoller, yaralanmamış organelleri yaralı organellerden ve sonunda lizozomlar tarafından alınıp yok edilenlerden korumak için gerektiği kadar çoğalır. Otofaji vakuollerinin tam içeriği, lizozomal enzimler tarafından yıkıma direnebilir ve zarla çevrili atık gövdelerinde varlığını sürdürebilir. Örneğin, bu granüller lipofuscin içerir, sarı-kahverengi bir yaşlanma pigmenti. Lipofuscin esas olarak karaciğer hücrelerinde, miyokardiyal hücrelerde ve atrofik hücrelerde birikir (Iurlaro vd., 2016).

### **Hipertrofi**

Hipertrofi, hücre boyutundaki ve dolayısıyla etkilenen organın boyutundaki artıştır. Hipertrofi hakkındaki bilginin çoğu kalp araştırmalarından gelir. Kalp ve böbreklerdeki hücreler özellikle büyümeye duyarlıdır. Hipertrofi fizyolojik veya patolojik olabilir. Fizyolojik hipertrofi, artan talebin, hormonların ve büyüme faktörlerinin uyarılmasının sonucudur. İskelet hücrelerindeki fizyolojik hipertrofi, ağır işe yanıt olarak ortaya çıkar. Kas hipertrofisi, aşırı iş yükü de azaltılırsa azalma eğilimindedir. Gebelik, fizyolojik hipertrofinin ve hormon kaynaklı uterus büyümesinin bir örneğidir. Miyokardiyal hipertrofi, belirgin bir neden olmaksızın kalp kaslarının kalınlaşması ile karakterizedir ve hipertansiyon, damar hastalığı ve kronik kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda rol oynadığı bulunmuştur.

Kardiyak hipertrofi, hipertansiyondan veya kalp kapakçıklarının disfonksiyonundan kaynaklanan patolojik hipertrofi örneğidir. Birçok araştırmanın odak noktası kardiyak hipertrofinin, moleküler temelidir. Çünkü disritmiler, kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi uyumsuz durumlara dönüşebilir (Pakos-Zeb-rucka vd., 2016).

Kalp hipertrofisinin tetikleyicileri mekanik ve trofik olmak üzere iki tür sinyal içerir. Mekanik gerilim algılama, artan iş yükünden tetiklenir. Bu sensör, kendi başına, büyüme faktörlerinin (örnek: IGF-1) ve vazoaktif faktörlerin (örnek: anjiyotensin II) üretimini artırabilir. Bu membran sensörlerinden ge-

len sinyaller, fosfoinositod 3-kinaz (PI3K)/AKT yolu ve eşleştirilmiş G-protein reseptörleri dahil olmak üzere karmaşık sinyal yollarını aktive eder. Transkripsiyon faktörleri, kas protein sentezini artırmak için sinyal yollarından aktive edilir. Kalbin büyümesi, kalp odacıklarının genişlemesi, geçici yaşam ve ardından kas liflerinin daha fazla çalışmasını sağlayan kardiyak kas proteinlerinin artan senteziyle gerçekleşir. Çekirdek ayrıca hipertrofik ve DNA sentezinin artmasını vurgular. Hücre boyutundaki artış, hücresel bileşenlerde (plazma zarı, ER, miyofilamentler, mitokondri) proteinlerin artan birikimiyle ilişkilidir. Zamanla, kardiyak hipertrofi, ekstraselüler matrisin yeniden şekillenmesi ve olgun miyositlerin artan büyümesiyle karakterize edilir. Uzun süreli kardiyak hipertrofi, kasılma disfonksiyonuna, dekompanasyona ve sonunda kalp yetersizliğine yol açar. Kalp yetmezliği dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenlerinden biridir. Araştırma alanlarından biri transkripsiyondan sonra gen hedeflerinin ifadesini düzenleyen mikroRNA'lardır (miRNA'lar). Farelerde, miRNA 212-/132 kardiyak hipertrofiyi ve kardiyomiyosit otofajisini düzenler. Kalp dokusunun yeniden şekillenmesi kardiyak stresten sonra gerçekleşir ve kalp yetmezliğine ve ölüme ilerleyebilir. Gözlemciler kardiyak fibroblastların artan aktivitesinin neden olduğu kardiyak fibroz oluşumunu inceliyorlar ve bu da hücre dışı matrisin aşırı üretimine yol açıyor. Gen düzenleyicileri olarak kodlanmamış RNA'lar (ncRNA'lar) kardiyak fibrozu ve terapötik bir hedefi incelemek için bir odak noktasıdır (Iurlaro vd., 2016).

### **Hiperplazi**

Hiperplazi, hücre savunma sistemindeki yoğunluğa bağlı olarak bir organ veya dokudaki hücre sayısının artmasıdır. Hiperplazi, yara iyileşmesinin uzun sürdüğü durumlarda hasara yanıt olarak ortaya çıkar (Hanson vd., 2003). Hiperplazinin ana mekanizması, hayatta kalan hücreleri (hücre kaybı veya yaralanmasından sonra) yeni hücre bileşenleri sentezlemeye ve sonunda bölünmeye teşvik eden büyüme faktörlerinin üretimidir. Başka bir mekanizma ise kök hücre dokusundan yeni hücre üretiminin artmasıdır. Örneğin, karaciğer hücreleri tehlikeye atılabilirse, yeni hücreler intrahepatik kök hücrelerden yeniden üretilebilir. Hiperplazi ve hipertrofi farklı süreçlere sahip olsa da, birlikte meydana gelebilirler. Hiperplazi fizyolojik veya patolojik olabilir.

Normal veya fizyolojik hiperplazinin iki türü vardır. Bunlar; telafi edici hiperplazi ve hormonal hiperplazidir. Telafi edici hiperplazi, belirli organların yenilenmesini sağlayan adaptif bir mekanizmadır. Örneğin, karaciğer kısmının çıkarılması, kaybı telafi etmek için hayatta kalan karaciğer hücrelerinin (hepatositler) hiperplazisini tetikler. Karaciğerin %70'i çıkarılsa bile, yaklaşık 2 haftada tam rejenerasyon meydana gelebilir. Hepar, mükemmel şekilde farklılaşmış hücrelerin basit bölünmesiyle kendini yenileyebilir. Hepatositler genellikle bir yıl veya daha fazla yaşar; Daha sonra, çok yavaş bir hücre bölünme oranıyla kendilerini yenilerler. Ameliyat veya yaralanma sonucu çok sayıda hepatosit kaybedilirse, hayatta kalan hepatositlerden hücre bölünmesi mey-

dana gelir ve kaybedilen dokuyu hızla değiştirir. Şiddetli karaciğer hasarında kök hücre aktivasyonu ve hepatosit yenilenmesi hakkında çok şey bilinmemektedir (Bertout et al., 2008). Önemli telafi edici hiperplazi bağırsak epitelinde ve epidermal,hepatositlerde, kemik iliği hücrelerinde ve fibroblastlarda meydana gelir. Telafi edici hiperplaziye bir örnek, mekanik uyarılara yanıt olarak epidermal hücre hiperplazisi sonucu oluşan nasır veya cilt kalınlaşmasıdır. Hormonal hiperplazi esas olarak östrojene bağımlı organlarda, örneğin rahim ve göğüslerde meydana gelir. Örneğin yumurtlamadan sonra östrojen, endometriumu büyümeye teşvik eder ve döllenmiş yumurtanın kabulü için kalınlaştırır. Gebelik meydana gelirse, hormonal hiperplazi rahmin genişlemesini sağlar. Patolojik hiperplazi, normal hücrelerin anormal bir şekilde çoğalmasıdır ve dış uyarılara aşırı yanıt veya hedef hücreler üzerindeki büyüme faktörlerinin etkileri olarak ortaya çıkabilir. Hiperplastik hücreler, çekirdeğin genişlemesi, kromatinin kümelenmesi ve bir veya daha fazla genişlemiş nükleolusun varlığı ile tanınır. En yaygın örnekler, östrojen ve progesteron arasında östrojende göreceli bir artışla dengesizliğe neden olan endometriyumun patolojik hiperplazisidir. Aşırı adet kanamasına neden olan patolojik endometriyal hiperplazi, düzenli büyüme inhibisyonunun kontrolü altındadır. Bu kontrol başarısız olursa, endometriyal hiperplazi hücreleri kötü huylu dönüşüme uğrayabilir. İyi huylu prostat hiperplazisi, patolojik hiperplazinin bir başka örneğidir ve hormonal dengedeki değişikliklerden kaynaklanır. Her iki durumda da, hormonal dengesizlik düzeltilirse hiperplazi azalır.

### **Displazi**

Displazi, olgun hücrelerin boyutunda, şeklinde ve düzeninde anormal değişikliklere işaret eder. Displazi gerçek bir adaptif süreç olarak kabul edilmez ancak hiperplazi ile ilişkilidir ve sıklıkla atipik hiperplazi olarak adlandırılır. Displazik değişiklikler çoğunlukla epitelde bulunur. Displazik bir ağın mimarisi düzensiz olabilir. Önemlisi, displazi terimi kanser değildir ve kansere dönüşmeyebilir (Certo vd., 2021). Epitelin tüm kalınlığını içermeyen displazi tamamen iyileşebilir. Hafif ila orta dereceli displazide, epitelin tamamını içermeyen bazı hormonal uyarılar gibi uyarıcı uyarıların ortadan kaldırılması iyileşebilir. Displazik değişiklikler bazal membrana nüfuz ettiğinde, preinvaziv bir neoplazm olarak kabul edilir ve karsinoma in situ olarak bilinir.

### **Metaplazi**

Metaplazi, olgun bir hücrenin (epitelyal veya mezenkimal) bazen zayıf farklılaşmış başka bir hücreyle geri dönüşümlü olarak yer değiştirmesidir. Doku hasarı, onarımı ve rejenerasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Herhangi bir zamanda, hücrelerin adaptif dönüşümü, ortamlarındaki değişikliklerle daha iyi eşleşebilir. Örneğin, gastroözofageal reflü, yemek borusunun skuamöz epiteline zarar verir ve glandüler epitel tarafından adaptif değişiklikler veya dönüşüm asidik ortamlar tarafından daha iyi tolere edilebilir. Ancak

genellikle, değişiklik her zaman faydalı değildir. Uzun süreli sigara içicilerinde, sigaradan kaynaklanan kronik tahriş, trakea ve bronşların silyalı sütunlu epitel hücrelerinin psödo-skuamöz epitel hücreleriyle yer değiştirmesine neden olur. Oluşan skuamöz epitel hücreleri mukus salgılamaz veya silyalara sahip değildir, bu da hayati koruyucu mekanizmaların kaybına neden olur. Bronşiyal metaplazi, genellikle sigara içme gibi indüklenen uyaran ortadan kaldırılırsa geri döndürülebilir (Comerford vd., 2014). İndüksiyon uyarını kalırsa, metaplazi epitelinin malign transformasyonunu başlatabilir.

Metaplazi, yeniden programlanmış kök hücrelerden gelişir ve bağ dokusunda bulunan çoğu epitelde veya farklılaşmamış mezenkimal hücrelerde (embriyonik mezodermden gelen doku) kalır. Bu öncü hücreler, hücre ortamındaki sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından oluşturulan sinyaller nedeniyle yeni yollar boyunca olgunlaşır. Metaplazinin mekanizması, halihazırda farklılaşmış hücre tiplerinin fenotipindeki değişikliklerin sonucu değildir.

## Referanslar

- Bertout, J. A., Patel, S. A., & Simon, M. C. (2008). The impact of O<sub>2</sub> availability on human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(12), 967-975.
- Cantor, J. R., Abu-Remaileh, M., Kanarek, N., Freinkman, E., Gao, X., Louissaint, A., ... & Sabatini, D. M. (2017). Physiologic medium rewires cellular metabolism and reveals uric acid as an endogenous inhibitor of UMP synthase. *Cell*, 169(2), 258-272.
- Cassim, S., & Pouyssegur, J. (2019). Tumor microenvironment: a metabolic player that shapes the immune response. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 157.
- Certo, M., Tsai, C. H., Pucino, V., Ho, P. C., & Mauro, C. (2021). Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nature Reviews Immunology*, 21(3), 151-161.
- Comerford, S. A., Huang, Z., Du, X., Wang, Y., Cai, L., Witkiewicz, A. K., ... & Tu, B. P. (2014). Acetate dependence of tumors. *Cell*, 159(7), 1591-1602.
- Dumitru, A., Radu, B. M., Radu, M., & Cretoiu, S. M. (2018). Muscle changes during atrophy. *Muscle Atrophy*, 73-92.
- Friedl, P., & Alexander, S. (2011). Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*, 147(5), 992-1009.
- Garcia, D., & Shaw, R. J. (2017). AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular cell*, 66(6), 789-800.
- Hanson, R. W., & Reshef, L. (2003). Glyceroneogenesis revisited. *Biochimie*, 85(12), 1199-1205.
- Iurlaro, R., & Muñoz-Pinedo, C. (2016). Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *The FEBS journal*, 283(14), 2640-2652.
- Kim, J., & DeBerardinis, R. J. (2019). Mechanisms and implications of metabolic heterogeneity in cancer. *Cell metabolism*, 30(3), 434-446.
- Méndez-Lucas, A., Hyroššová, P., Novellasdemunt, L., Viñals, F., & Perales, J. C. (2014). Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor cell adaptation to nutrient availability. *Journal of Biological Chemistry*, 289(32), 22090-22102.
- Pakos-Zebrucka, K., Koryga, I., Mnich, K., Ljujic, M., Samali, A., & Gorman, A. M. (2016). The integrated stress response. *EMBO reports*, 17(10), 1374-1395.
- Palm, W., & Thompson, C. B. (2017). Nutrient acquisition strategies of mammalian cells. *Nature*, 546(7657), 234-242.
- Vaillancourt, M., Ruffenach, G., Meloche, J., & Bonnet, S. (2015). Adaptation and remodelling of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(4), 407-415.

# BÖLÜM 7

## MİKROKAPSÜLENMİŞ FAZ DEĞİŞİM MALZEMELERİ

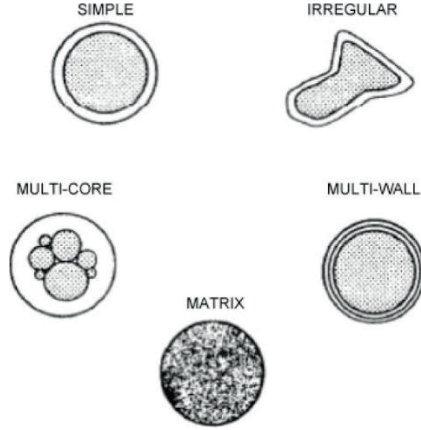
*Ruhan ALTUN ANAYURT<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi,  
ORCID: 0000-0002-7327-6871

Faz değişim malzemelerinin (FDM) güneş termal enerjisi depolama kapasiteleri için uygulanması, büyük depolama kapasiteleri ve depolama sürecinin izotermal doğası nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde dikkat çekmiştir [1]. Enerji verimliliğini artırmak ve yenilenebilir enerji geliştirmek için FDM'nin gizli ısısının enerji depolaması için kullanımı, enerji alanındaki en ileri araştırmalardan biridir. Faz değişim malzemeleri, faz değişimine uğradıklarında neredeyse sabit bir sıcaklıkta termal enerji depolar ve serbest bırakır. FDM, yüksek füzyon gizli ısısı nedeniyle büyük termal enerji depolama yoğunluğuna sahiptir. Ancak, faz değişim süreci sırasında sızıntı sorunu, düşük termal iletkenlik konusunda bir sınırlamaya sahiptir [2]. FDM'ler ısı depolama işlemi sırasında katıdan sıvıya faz değiştirdiğinden, bir tür kap veya matris içinde tutulmaları gerekir. FDM'lerin tutulma şekilleri termal depolama uygulamasına bağlıdır. Entegre gizli ısı depolaması durumunda, FDM'ler bazen taş, ahşap, beton veya diğer yapı malzemeleri gibi gözenekli bir matris içinde tutulabilir. Bu tutma yolunun temel dezavantajı, FDM sıvı haldeyken bir FDM'yi matris içinde tutmanın zor olmasıdır. Bazı FDM'ler (özellikle organik olanlar) buharlaşabilir veya bileşiklerinin bir kısmını serbest bırakabilir. Tuz hidratları, su içerikleri nedeniyle bu tutma yolu için özellikle uygun değildir [3]. Geleneksel üretim yönteminin eksikliklerini gidermek için yeni tür kapsülleme yöntemleri kullanılır. Mikrokapsülleme, FDM'nin dış ortama tepkimesini azaltmak ve faz geçiş sürecindeki hacim değişimlerini kontrol etmek için iyi bir çözümdür [4]. Mikrokapsülleme tekniği, FDM için yüzey-hacim oranını artırarak düşük ısıl iletkenliğin üstesinden gelir. FDM çekirdeğinin geniş ısı değişim alanı nedeniyle ısı transfer hızı iyileştirilir. Sızıntı sorunu, eritilmiş FDM'nin mikron boyutlu kapsüle doldurulmasıyla çözülür [5], [6]. Mikro kapsüllenmiş faz değişim malzemeleri (MFDM), termal enerji depolaması için kaynakların kullanımındaki verimliliği artırmak için en popüler tekniklerden biridir. Mikrokapsülleme, FDM parçacıklarının veya damlacıklarının 1000 µm'nin altındaki homojen bir matrisle çevrelendiği veya gömüldüğü bir işlemdir [7]. FDM, koruyucu kabuk içindeki fazını, termal koşullara göre değiştirir ve böylece sızıntı ve dış ortama herhangi bir kimyasal ve fiziksel reaksiyon olasılığını azaltır. Sonuç olarak, MFDM'nin ısı transferi için artırılmış yüzey alanı, sızıntı olmaması, FDM'nin dış ortama karşı azaltılmış reaktivitesi ve faz değişim sürecini kontrol etme gibi çeşitli

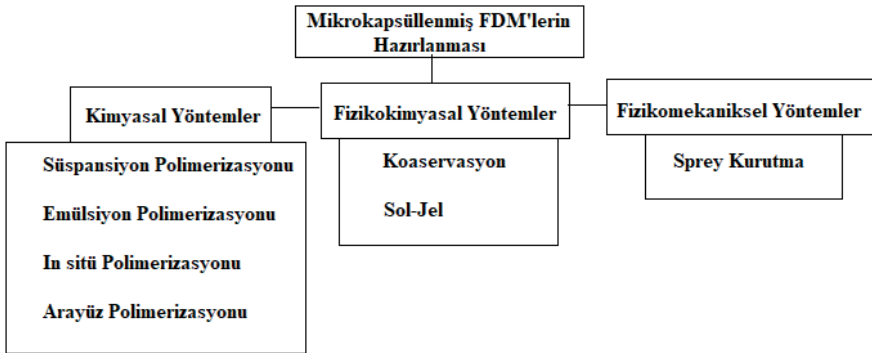


avantajları vardır [8]. Farklı tipteki mikrokapsüllerin morfolojisi, Şekil 1'de elde edilmiş olup, tekdüze kalınlıkta kaplanmış basit küreler, düzensiz çekirdeğe sahip parçacıklar, aynı kapsül içinde çeşitli çekirdekler, çok duvarlı mikrokapsüller ve sürekli bir matrise gömülmüş parçacıkları göstermektedir. Bunlar arasında, basit küre parçacıkları mikrokapsüllerin en tipik biçimidir.



Şekil 1. Farklı mikrokapsül şekillerinin morfolojisi [2]

FDM mikrokapsüllerinin hazırlanması için çeşitli teknikler bulunmaktadır [9]. Genel sınıflandırma Şekil 2'de gösterilmiştir. Bu tekniklerin ayrıntılı çalışması şu kaynaklarda mevcuttur [9, 10,11]. Ancak, bu tekniklerle üretilen MFDM'nin birkaç özelliği Tablo 1'te özetlenmiştir.



Şekil 2. Mikrokapsülenmiş FDM'leri hazırlamak için kullanılan yöntemler.

Tablo 1. MFDM tekniklerinin karakteristik özellikleri [16].

Mikrokapsülleme Tekniği	Parçacık Boyutu ( $\mu\text{m}$ )	Kapsülleme oranı	Kabuk malzemesi	Yaygın olarak kullanılan FDM
Süspansiyon polimerizasyonu	2-4000	7-75	Oktadesil metakrilat- metakrilik asit, butil metakrilat	Parafin mumu
Emülsiyon polimerizasyonu	0,05-5	14-67	Polistiren, metakrilat (PMMA)	Polimetil Parafin mumu, Palmitik asit
Insitü polimerizasyonu	1-2000	43-95	Poli (etil metakrilat), PMM	Dodekanol, Parafin mumu
Arayüz polimerizasyonu	0,5-1000	15-88	PoliüretanÜre, formaldehit Melamin, formaldehit	Parafin mumu
Koaservasyon	2-1200	6-68	Formaldehit Jelatin	reçinesi, Parafin mumu, Oktanoik asit
Sol-jel kapsülleme	0,2-20	30-87	$\text{SiO}_2$ , $\text{TiO}_2$	Parafin mumu, Stearik asit
Sprey kurutma	0,1-5000	38-63	$\text{TiO}_2$ , Jelatin	N-oktadekan, Parafin mumu

Kapsülleme oranı, MFDM'nin ısı transfer özelliklerini etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Kabuk içindeki FDM'nin etkinliğini gösterir ve aşağıdaki ilişki kullanılarak hesaplanır [12, 13].

$$\text{K.O.} = \frac{(\Delta H)_{mf dm}}{(\Delta H)_{f dm}} x 100 \quad [14]$$

$(\Delta H)_{mf dm}$ 'nin gizli ısı ve  $(\Delta H)_{fdm}$ 'nin gizli ısıdır. Kapsülleme, kabuk malzemesinin kalınlığına bağlıdır, kabuk ne kadar kalınsa kapsülleme oranı o kadar düşük olur. Termal enerji depolaması için daha yüksek kapsülleme oranına sahip MFDM tercih edilir. MFDM'nin küçültülmüş parçacık boyutu kapsülleme oranını artıracak ve böylece MFDM'nin etkinliğini de artıracaktır. MFDM'nin ısı transfer karakteristiğini etkileyen bir diğer önemli parametre kapsülleme verimliliğidir ( $\eta_{encap}$ ). Aşağıdaki ilişkiden türetilir [15].

$$\eta_{encap} = \frac{\Delta H_{e, mf dm} + \Delta H_{k, mf dm}}{\Delta H_{e, fdm} + \Delta H_{k, fdm}} \times 100 \quad [16]$$

Burada,  $\Delta H_{m, fdm}$  ve  $\Delta H_{m, mf dm}$  sırasıyla saf FDM ve MFDM'nin erime entalpileridir ve  $\Delta H_{k, fdm}$  ve  $\Delta H_{k, mf dm}$  sırasıyla saf FDM ve MFDM'nin kristalleşme entalpileridir. MFDM'nin daha yüksek bir kapsülleme verimliliği gereklidir çünkü yüksek mekanik mukavemet ve sızdırmaz özellikler sağlar. Kabuk malzemesi de MFDM'nin performansına karar vermede önemli bir rol oynar. Son derece güvenilir bir kabuk malzemesi, MFDM'nin yüksek mekanik mukavemetinin yanı sıra iyi bir termal performans sağlayacaktır. İdeal bir kabuk malzemesi aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır.

1. FDM'nin yüksek geçiş sıcaklığına dayanabilmesi için yüksek mekanik ve termal dayanıma sahip olması gerekir.
2. FDM ile reaksiyona girip istenmeyen kimyasal değişimlere neden olmayacak şekilde inert olmalıdır.
3. FDM'den çevreye ısı transferini iyileştirmek için yüksek ısı iletkenliğine sahip olması gerekir.
4. Mikro/nano düzeyde tüm termo-fiziksel özelliklerini korumalıdır.
5. Daha uzun bir kullanım ömrü sağlamak için iyi anti-ozmoz özelliğine sahip olması gerekir.
6. Sızdırmaz olmalı

FDM'yi mikro düzeyde kapsüllemek için çok çeşitli malzemeler kullanılır. En yaygın kullanılan malzemeler organik malzeme, inorganik malzeme kompozit/hibrit malzeme ve biyo-bazlı malzemedir. MFDM'nin yapı endüstrisindeki uygulaması oldukça yenidir ve birçok araştırmacıyı MFDM'yi

yapı malzemesiyle entegre ederek bina yapılarının performansını değerlendirmeye çekmiştir. Tablo 2'de ele alınan çeşitli MFDM türlerinin kapsamlı bir listesi verilmiştir.

Tablo 2. Literatürde yapı uygulamaları için araştırılan MFDM'ler [16].

S.No.	MFDM'nin adı	Gizli ısı (kJ/kg)	Faz değişim sıcaklığı	Referanslar	Durum
1	RT28	135,80	28 °C	Zhang ve diğerleri, 2016	Laboratuvar
2	RT27 (Rubitherm'den)	98,14	27 °C	Serrano ve diğerleri, 2016; Lai ve Hokoi, 2014; Borreguero ve diğerleri, 2014	Laboratuvar
3	n-oktadekan	128,84	22,7 °C	Liu ve diğerleri, 2017	Laboratuvar
4	Grafit modifiyeli MFDM	124,8	27,7 °C	Cui ve diğerleri, 2018	Laboratuvar
5	Mikronal DS 5001 X	110	23 °C	Eddhahak-Ouni ve diğerleri, 2014; Barreneche ve diğerleri, 2013	Laboratuvar
6	Dodekanol	111,5	25,8 °C	Guo ve diğerleri, 2016	Laboratuvar
7	n-oktadekan/ $CaCl_2$	84,37	29,19 °C	Yu ve diğerleri, 2014	Laboratuvar
8	Parafin n-oktadekan	180	28 °C	Lecompte ve diğerleri, 2015	Laboratuvar
9	Mikronal DS 5038 X	110	26 °C	Mankel ve diğerleri, 2019	Laboratuvar + Simülasyon

S.No.	MFDM'nin adı	Gizli ısı (kJ/kg)	Faz değişim sıcaklığı	Referanslar	Durum	
10	n-oktadekan	186,5	29,9 °C	Li, Yu, Song, Liang ve diğerleri, 2019	Laboratuvar	
11	n-Eikozan	185,89	29,87 °C	Liu, Wang, Wu, Ji ve diğerleri, 2019	Laboratuvar	
12	PEG600	148	21-25 °C	Ahmad ve diğerleri, 2006	Saha testi simülasyon	+
13	İnert 23 °C	-	23-27 °C	Bahrar ve diğerleri, 2018	Laboratuvar	
14	Mikronal FDM	110	26 °C	Cabeza ve diğerleri, 2007 ; Arce ve diğerleri, 2012 ; Castellón ve diğerleri, 2009	Saha testleri	
15	BASF'den 5040X	DS -	-	Pomianowski ve diğerleri, 2012	Laboratuvar	
16	Mikronal DS5001	146	26 °C	Haurie ve diğerleri, 2016 ; Errebai ve diğerleri, 2018	Laboratuvar	
17	n-parafin	170	25 °C	Kusama ve Ishidoya, 2017	Laboratuvar Saha testleri	+
18	BioFDM ve Energain FDM	70	21 °C ve 25 °C	Berardi ve Soudian, 2019	Saha testleri	
19	Kaprik asit ve Mistik asit	84,98	25,51 °C	Cellat ve diğerleri, 2019	Saha testleri	

S.No.	MFDM'nin adı	Gizli ısı (kJ/kg)	Faz değişim sıcaklığı	Referanslar	Durum
20	Microtek'ten MFDM37-D	--	37 °C	Lai ve Hokoı, 2014 ; Wang ve diğerkleri, 2018	Laboratuvar
21	Energain'den Mikrokapsülennmiş Parafin	107.5	23,5 °C	Kuznik ve diğerkleri, 2011	Saha testleri
22	BiyoFDM Q25	250	25 °C	Jamil ve diğerkleri, 2016	Saha testleri
23	Parafin MFDM	--	23 °C	Su ve diğerkleri, 2012	Laboratuvar
24	DuPoint Energain'den MFDM	70	--	Arkar ve diğerkleri, 2018	Laboratuvar Simülasyon +
25	Mikronal 5008X	DS-102.6	23,5 °C	Jaworski, 2014	Laboratuvar
26	MFDM	140	24,9-25,81 °C	Xie ve diğerkleri, 2016	Laboratuvar
27	MFDM-12, 18, 29	90.85, 103.8 ve 111.1	12 °C, 18 °C ve 29 °C	Li, Yu, Song, Liu ve diğerkleri, 2019	Laboratuvar

FDM'yi mikrokapsüllemenin sadece faz geçişı sırasında sızıntı olasılığını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda FDM'nin ısı transfer özelliklerini de iyileştireceğı düşünölmektedir. Hem sentetik hem de doğal polimerler, FDM'yi mikrokapsüllemek için genellikle bir kabuk malzemesi olarak kullanılır. Ancak, iyi ısı transfer oranına sahip başka bir malzeme de bir kabuk malzemesi olarak kullanılabilir. Birçok ticari üretici, doğrudan enerji tasarrufu uygulamaları için kullanılabilen MFDM üretmektedir [16].

MPCM'ler son yıllarda giderek daha fazla ilgi görmektedir [18]. Birçok araştırmacı MPCM'leri araştırmış ve raporlamıştır [17] , [19] , [20] , [21] , [22] , [23] , [24] , [25] , [26] , [27] , [28] , [29] . Bu çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir. Araştırmacıların genellikle yağ asitlerinin veya parafinlerin koaservasyon, In situ polimerizasyon, emülsiyon polimerizasyonu , arayüz polikondensasyonu, sol-jel yöntemleri gibi kimyasal yöntemlerle mikrokapsüllemesini tercih ettikleri sonucuna varılabilir [3].

Tablo 3. Faz değişim malzemelerinin mikrokapsüllemesi [3].

Çekirdek Malzeme	Mikrokapsülleme yöntemi	Ortak kabuk malzemesi	Referanslar
n-oktadekan	Sol-jel	İnorganik silika	[17]
Kaprilik asit	Koaservasyon	Üre-formaldehit Melamin-formaldehit Üre + melamin-formaldehit	[19]
Dekanoik asit	Tek adımlı yerinde polimerizasyon tekniği	Üre-formaldehit Melamin-formaldehit Üre + melamin-formaldehit	[20]
Oktadekan	Arayüz polikondensasyonu	Poliürea	[21]
Dokosan	Emülsiyon polimerizasyonu	Polimetil metakrilat	[22]
n-oktadekan	Yerinde <i>polimerizasyon</i>	Melamin-formaldehit	[23]
n-heksadekan	Arayüz polikondensasyonu	Poliürea	[24]
Butil stearat	Arayüz polikondensasyonu	Poliürea	[25]
Parafin	Koaservasyon	Jelatin-akasya	[26]
Parafin	Karmaşık koaservasyon Püskürtmeli kurutma	Jelatin-akasya	[1]

Çekirdek Malzeme	Mikrokapsülleme yöntemi	Ortak kabuk malzemesi	Referanslar
n-oktadekan	Yerinde polimerizasyon	Resorsinol-modifiyeli Melamin-formaldehit	[27]
n-tetradekan	Yerinde polimerizasyon	Üre-formaldehit	[28]

Tablo 3, yapı uygulamalarında kullanılacak mikrokapsüllerin sentezi için tercih edilen yöntemlerin koaservasyon, süspansiyon benzeri polimerizasyon, sol-jel, püskürtmeli kurutma ve emülsiyon polimerizasyonu olduğunu göstermektedir.

### Koaservasyon Polimerizasyon Yöntemi

Koaservasyon, kimyasal mikrokapsülleme yöntemlerinden biridir. Koaservasyon süreci basit veya karmaşık olabilir. Basit koaservasyon, çözünmüş bir polimerin düşük moleküler bir maddeyle etkileşiminin sonucudur [29]. Karmaşık koaservasyon, çekirdek malzemenin dağılmış formda polimer çözeltisine eklendiği ve daha sonra karışımın yüzey aktif bir madde içeren sulu bir fazda süspansiyon edildiği iki zıt yüklü kolloidin etkileşimi ile gerçekleştirilebilir. Jelatin-Arap zıncı sistemiyle ilgili karmaşık koaservasyon yöntemleri, karbonsuz fotokopi kağıdı ve ilaç, besin takviyesi, tatlandırıcı ve koku kapsülleme vb. dahil olmak üzere farklı alanlarda incelenmiştir [30].

### Süspansiyon Polimerizasyon Yöntemi

Süspansiyon polimerizasyon metodu, parçacık birleşmesi ve parçalanması, ikincil çekirdeklenme ve monomerin arayüze difüzyonu gibi birden fazla mekanizma tarafından yönetilir. Mikrokapsüllerin boyutu, yapısı ve yüzey özellikleri bu mekanizmalardan etkilenmiştir [31]. Birkaç araştırmacı, süspansiyon polimerizasyon yöntemini kullanarak faz değişim malzemesi mikrokapsüllerini incelemiş, tanımlamış ve raporlamıştır. Örneğin; Qiu ve ark. [32], termal enerji depolama için faz değişim malzemesi olarak p(n-bütül metakrilat-ko-metakrilik asit) kabuğu ile n-alkan mikrokapsüllemiştir.



## **Sol-jel yöntemi**

Cao ve arkadaşları [33], sol-jel işlemi kullanarak titanyum dioksit kabuklu parafin mikrokapsülleri hazırladılar; bu mikrokapsüller şekil sabitleyici termal enerji depolama malzemeleri olarak yapılarda kullanılabilir. Çalışmanın sonucu olarak  $TiO_2$  kabuğu, mikrokapsüllerin termal kararlılığını artırabilir ve yanıcılığını düşürebildiğini ve üretilen mikrokapsüllerin binalardaki termal enerji depolama sistemlerinde yaygın olarak kullanılabileceğini önerdiler.

## **Sprey kurutma**

Püskürtme yoluyla kurutmanın temeli, bir çözeltinin atomizasyonuna dayanır. Atomizasyon, sıcak hava akışı içeren bir desikatör tüpünden geçen hava veya azot gibi sıkıştırılmış bir gaz kullanılarak gerçekleştirilir. İşlemin sırasıyla (a) sıkıştırılmış bir gaz kullanılarak aerosol oluşumu, (b) aerosolün sıcak hava ile kurutulması ve (c) çözücü ile yüklenen hava ile kurutulmuş ürünün ayrılması olan üç aşaması vardır [34]. Genellikle kimya endüstrileri, kimyasal yöntemle büyük miktarlarda sentez yapmak zor olduğundan, faz değişimi mikrokapsüllerinin sentezi için püskürtme kurutma yöntemlerini kullanmayı tercih eder.

## **Emülsiyon Polimerizasyonu**

Emülsiyon polimerizasyon yöntemi, bir yüzey aktif madde kullanılarak monomerin su içinde yağ çözeltisinde karıştırılmasından oluşur. Bir su/yağ emülsiyonu oluşturmak ve çapraz bağlı bir sistem üretmek için bir emülsifikasyona ihtiyaç vardır [35]. Emülsiyon polimerizasyonu, oda sıcaklığı koşullarında basit bir yöntem kullanılarak kapsüllerin üretilmesine imkan tanır. Alay ve arkadaşları [36], bir emülsiyon polimerizasyonu ile farklı çapraz bağlayıcılar kullanarak PMMA/n-hekzadekan mikrokapsüllerini sentezlediler.

MFDM'ler, termal enerji depolamada geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. MFDM, tekstil endüstrilerinde, yiyecek ve içecek endüstrilerinde ve ilaç endüstrilerinde çeşitli uygulamalar için yaygın olarak kullanılır. Hala geliştirme veya laboratuvar test aşamasında olan diğer bazı gizli ısı depolama tekniklerinin aksine, çeşitli uygulamalarda termal performansı iyileştirme

yetenekleri nedeniyle, piyasada çok sayıda MFDM mevcuttur. Bu alandaki araştırma ve geliştirme hala devam etmektedir. Yeni kapsülleme teknikleri geliştirilmekte ve MFDM'yi içeren yeni matrisler test edilmektedir. Son ürünün istenen termal ve mekanik özelliklerini elde etmek için MFDM kompozitlerinin hazırlanmasında optimizasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

## Kaynaklar

- [1] Hawlader, M. N. A., Uddin, M. S., & Khin, M. M. (2003). Microencapsulated PCM thermal-energy storage system. *Applied energy*, 74(1-2), 195-202.
- [2] Huang, X., Zhu, C., Lin, Y., & Fang, G. (2019). Thermal properties and applications of microencapsulated PCM for thermal energy storage: A review. *Applied Thermal Engineering*, 147, 841-855.
- [3] Konuklu, Y., Ostry, M., Paksoy, H. O., & Charvat, P. (2015). Review on using microencapsulated phase change materials (PCM) in building applications. *Energy and Buildings*, 106, 134-155.
- [4] Fang, G., Chen, Z., & Li, H. (2010). Synthesis and properties of microencapsulated paraffin composites with SiO<sub>2</sub> shell as thermal energy storage materials. *Chemical engineering journal*, 163(1-2), 154-159.
- [5] Alva, G., Lin, Y., Liu, L., & Fang, G. (2017). Synthesis, characterization and applications of microencapsulated phase change materials in thermal energy storage: A review. *Energy and Buildings*, 144, 276-294.
- [6] Al-Shannaq, R., Kurdi, J., Al-Muhtaseb, S., & Farid, M. (2016). Innovative method of metal coating of microcapsules containing phase change materials. *Solar Energy*, 129, 54-64.
- [7] Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food research international*, 40(9), 1107-1121.
- [8] Farid, M. M., Khudhair, A. M., Razack, S. A. K., & Al-Hallaj, S. (2004). A review on phase change energy storage: materials and applications. *Energy conversion and management*, 45(9-10), 1597-1615.
- [9] Giro-Paloma, J., Martínez, M., Cabeza, L. F., & Fernández, A. I. (2016). Types, methods, techniques, and applications for microencapsulated phase change materials (MPCM): A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 53, 1059-1075.
- [10] Alva, G., Lin, Y., Liu, L., & Fang, G. (2017). Synthesis, characterization and applications of microencapsulated phase change materials in thermal energy storage: A review. *Energy and Buildings*, 144, 276-294.

- [11] Liu, L., Alva, G., Huang, X., & Fang, G. (2016). Preparation, heat transfer and flow properties of microencapsulated phase change materials for thermal energy storage. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 66, 399-414.
- [12] Salunkhe, P. B., & Shembekar, P. S. (2012). A review on effect of phase change material encapsulation on the thermal performance of a system. *Renewable and sustainable energy reviews*, 16(8), 5603-5616.
- [13] Altun-Anayurt, R., Alay-Aksoy, S., Alkan, C., Demirbag, S., & Tözüm, M. S. (2019). Development of thermo-regulating fabrics using PCM microcapsules with poly (methyl methacrylate-co-2-hydroxy ethyl methacrylate) shell and n-alkane core. *International Journal of Clothing Science and Technology*, 31(1), 65-79.
- [14] Zhang, P., Cheng, Z., Chen, Z., & Gao, Y. (2021). Oleophobic modification of clay minerals to improve encapsulation ratios of shape-stabilized phase change materials: A universal method. *Progress in Natural Science: Materials International*, 31(6), 904-910.
- [15] Liu, H., Wang, X., & Wu, D. (2019). Innovative design of microencapsulated phase change materials for thermal energy storage and versatile applications: a review. *Sustainable energy & fuels*, 3(5), 1091-1149.
- [16] Rathore, P. K. S., Shukla, S. K., & Gupta, N. K. (2020). Potential of microencapsulated PCM for energy savings in buildings: A critical review. *Sustainable Cities and Society*, 53, 101884.
- [17] Zhang, H., Wang, X., & Wu, D. (2010). Silica encapsulation of n-octadecane via sol-gel process: A novel microencapsulated phase-change material with enhanced thermal conductivity and performance. *Journal of colloid and interface science*, 343(1), 246-255.
- [18] Zhang, Y., Lin, W. J., Yang, R., Zhang, Y. P., & Zhang, Q. W. (2007, October). Preparation and thermal property of phase change material microcapsules by phase separation. In *Materials Science Forum* (Vol. 561, pp. 2293-2296). Trans Tech Publications Ltd.
- [19] Konuklu, Y., Unal, M., & Paksoy, H. O. (2014). Microencapsulation of caprylic acid with different wall materials as phase change material for thermal energy storage. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 120, 536-542.

- [20] Konuklu, Y., Paksoy, H. O., Unal, M., & Konuklu, S. (2014). Microencapsulation of a fatty acid with Poly (melamine–urea–formaldehyde). *Energy conversion and management*, 80, 382-390.
- [21] Cho, J. S., Kwon, A., & Cho, C. G. (2002). Microencapsulation of octadecane as a phase-change material by interfacial polymerization in an emulsion system. *Colloid and polymer science*, 280, 260-266.
- [22] Alkan, C., Sarı, A., Karaipekli, A., & Uzun, O. (2009). Preparation, characterization, and thermal properties of microencapsulated phase change material for thermal energy storage. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 93(1), 143-147.
- [23] Li, W., Zhang, X. X., Wang, X. C., & Niu, J. J. (2007). Preparation and characterization of microencapsulated phase change material with low remnant formaldehyde content. *Materials Chemistry and Physics*, 106(2-3), 437-442.
- [24] Guang-Long, Z., Xiao-Zheng, L., Zhi-Cheng, T., Li-Xian, S., & Tao, Z. (2004). Microencapsulation of n-hexadecane as a phase change material in polyurea. *Acta Phys Chim Sin*, 20(1), 90-93.
- [25] Liang, C., Lingling, X., Hongbo, S., & Zhibin, Z. (2009). Microencapsulation of butyl stearate as a phase change material by interfacial polycondensation in a polyurea system. *Energy Conversion and Management*, 50(3), 723-729.
- [26] Hawlader, M. N. A., Uddin, M. S., & Zhu, H. J. (2002). Encapsulated phase change materials for thermal energy storage: experiments and simulation. *International Journal of Energy Research*, 26(2), 159-171.
- [27] Zhang, H., & Wang, X. (2009). Fabrication and performances of microencapsulated phase change materials based on n-octadecane core and resorcinol-modified melamine–formaldehyde shell. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 332(2-3), 129-138.
- [28] Fang, G., Li, H., Yang, F., Liu, X., & Wu, S. (2009). Preparation and characterization of nano-encapsulated n-tetradecane as phase change material for thermal energy storage. *Chemical engineering journal*, 153(1-3), 217-221.
- [29] Jamekhorshid, A., Sadrameli, S. M., & Farid, M. (2014). A review of microencapsulation methods of phase change materials (PCMs) as a thermal

- energy storage (TES) medium. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 31, 531-542.
- [30] Onder, E., Sarier, N., & Cimen, E. (2008). Encapsulation of phase change materials by complex coacervation to improve thermal performances of woven fabrics. *Thermochimica Acta*, 467(1-2), 63-72.
- [31] Sánchez-Silva, L., Rodríguez, J. F., Romero, A., Borreguero, A. M., Carmona, M., & Sánchez, P. (2010). Microencapsulation of PCMs with a styrene-methyl methacrylate copolymer shell by suspension-like polymerisation. *Chemical Engineering Journal*, 157(1), 216-222.
- [32] Qiu, X., Song, G., Chu, X., Li, X., & Tang, G. (2013). Microencapsulated n-alkane with p(n-butyl methacrylate-co-methacrylic acid) shell as phase change materials for thermal energy storage. *Solar Energy*, 91, 212-220.
- [33] Cao, L., Tang, F., & Fang, G. (2014). Synthesis and characterization of microencapsulated paraffin with titanium dioxide shell as shape-stabilized thermal energy storage materials in buildings. *Energy and Buildings*, 72, 31-37.
- [34] Benita, S. (2005). *Microencapsulation: methods and industrial applications*. Crc Press.
- [35] Giro-Paloma, J., Konuklu, Y., & Fernández, A. I. (2015). Preparation and exhaustive characterization of paraffin or palmitic acid microcapsules as novel phase change material. *Solar Energy*, 112, 300-309.
- [36] Alay, S., Alkan, C., & Göde, F. (2011). Synthesis and characterization of poly (methyl methacrylate)/n-hexadecane microcapsules using different cross-linkers and their application to some fabrics. *Thermochimica Acta*, 518(1-2), 1-8.

# BÖLÜM 8

## **BENZOİN SENTEZİNDE ORGANOKATALİZÖR OLARAK KULLANILAN BENZİMİDAZOL KAYNAKLI N-HETEROSİKLİK KARBEN (NHC) ÖNCÜLLERİNİN ETKİNLİKLERİ**

*Ülkü Yılmaz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Prof. Dr. Ülkü YILMAZ, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimleri Bölümü, Malatya, Türkiye, ulku.yilmaz@ozal.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2806-4781

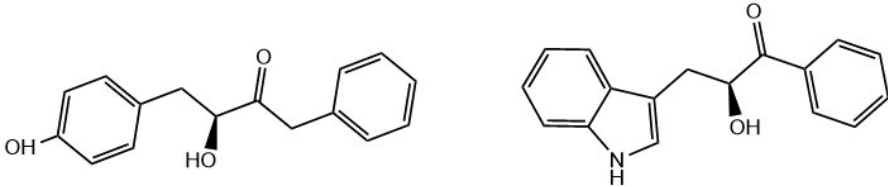
## 1. Giriş

Organokatalizörler özellikle de N-heterosiklik karben (NHC) ya da öncülü olabilecek bileşiklerden faydalanılarak sağlanan C-C eşleşmesi türündeki organik tepkimeleri oldukça üstün verimler ile gerçekleştirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NHC katalizör öncülü olarak kullanılan azolyum tuzları tarafından katalizlenen benzoin tepkimeleri de önemli bir C-C eşleşmesi türünde kondenzasyon tepkimesidir. Benzoinler ya da  $\alpha$ -hidroksiketonekarbonlar genellikle organokatalizörler sayesinde iki mol aldehitten bir eş ya da çapraz tepkime (kondenzasyon) sonucunda oluşan bileşiklerdir. Benzoinler hem yeni bileşiklerin sentezi için reaktif hem de çok yönlü farmasötikler olarak kullanılmaktadırlar (Enders ve Balensiefer, 2004; Hasdemir vd., 2024).

Bu bölümün yazılış amacı benzoin sentezi sırasında kullanılan benzimidazol temelli NHC organokatalizörlerin benzoin üretim tepkimelerine verim yönünden katkılarını irdelemektir.

## 2. Benzoinler ve Kullanım Alanları

Benzoinler ya da diğer söylenişi ile  $\alpha$ -hidroksiketonekarbonlar birçok doğal ortamda bulunan ya da sentetik olarak üretilebilen bileşiklerdir. Kimya endüstrisi ve ilaç sektöründe sıkça kullanılan reaktifler ya da ürünlerdir. Antidepresan, antifungal ajan, antitümör antibiyotiklerinde, farnesil transferaz inhibitörü (Kurasoin A ve B, Şekil 2.1) ve amiloid- $\beta$ -proteini sentezini önleyen inhibitörler olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca aminoalkollerin ve diollerin sentezlerinde ara ajanlar olarak kullanılırlar (Hasdemir vd., 2024; Schmidt vd., 2016; Hoyos vd., 2009).



Şekil 2.1. Farnesil transferaz inhibitörü Kurasoin A ve B

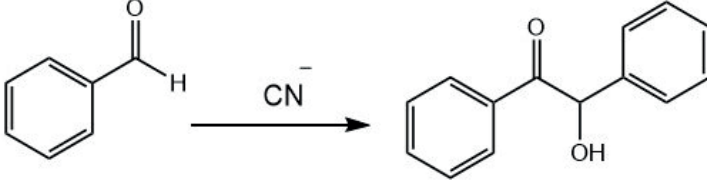
## 3. Benzoinlerin Sentez Yöntemleri

Benzoin kondenzasyonu ya da benzoin tepkimesi yeni C-C bağı oluşumunu sağlayan önemli bir tepkimedir.

Önce kullanılan katalizör sayesinde bir aldehit molekülünden bir açıl anyonu oluşturulur. Arkasından açıl anyonu diğer aldehit molekülü ile etkileşerek  $\alpha$ -hidroksiketonekarbon oluşturmaktadır (Nagendrappa, 2008).

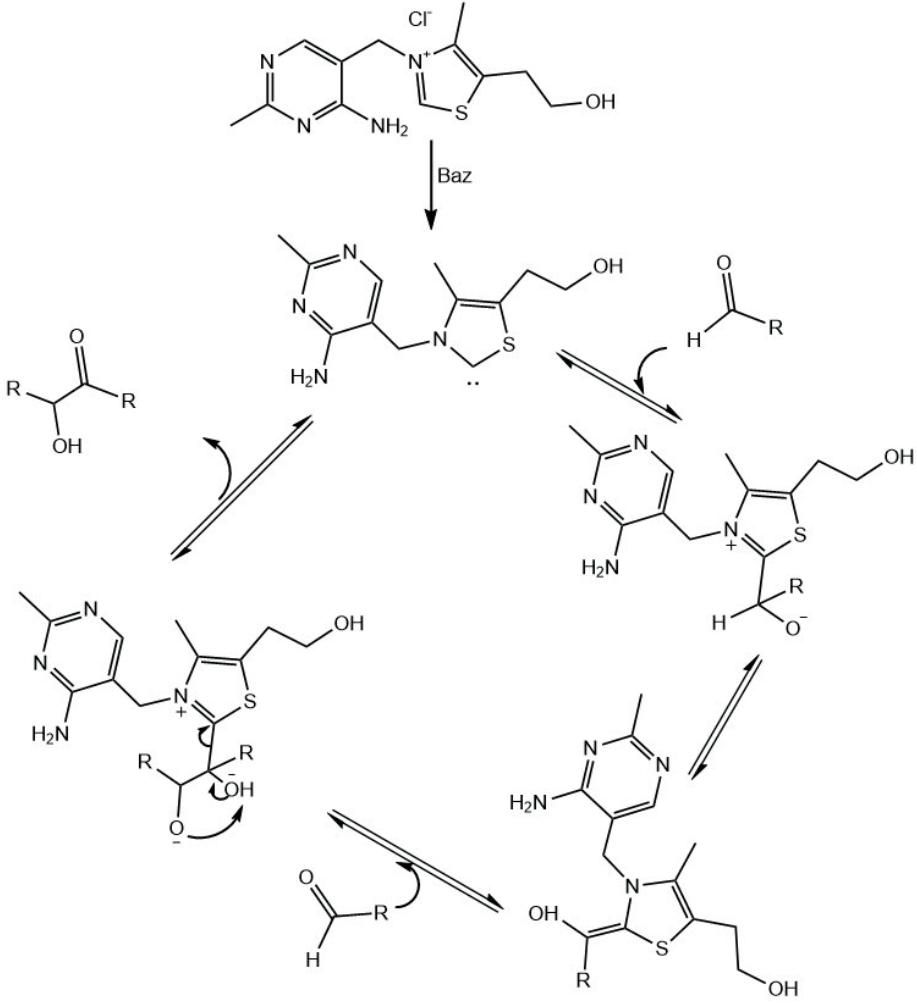


Daha önce sadece siyanür iyonlarının varlığında katalizlenen benzoin kondenzasyon tepkimesi (Şekil 3.1), siyanür anyonunun oldukça toksik olan yapısından dolayı kullanımı sınırlıdır.



Şekil 3.1. Siyanür anyonu ile katalizlenen benzoin tepkimesi

Wöhler ve Liebig ilk benzoin kondenzasyon tepkimesini 1832 (Dzieszkowski vd., 2020; Wöhler ve Liebig, 1832) yılında gerçekleştirdi. Daha sonra siyanür anyonu yerine zararsız ve kolay kullanımlı N-heterosiklik karbenler (NHCler) ya da öncülleri tercih edilmeye başlandı. NHC katalizli ilk benzoin kondenzasyon tepkimesi Ukai vd. tarafından 1943 yılında tiyazolyum tuzları NHC öncülleri olarak kullanılmasıyla gerçekleştirildi (Ukai vd., 1943). İlk olarak NHC katalizli benzoin kondenzasyonu mekanizmasının önerildiği çalışma ise 1958 yılında Breslow tarafından (Şekil 3.2.) rapor edildi (Breslow, 1958). Bu çalışmada Breslow tiainindeki tiyazol halkasının NHC öncülü olarak baz etkisiyle tepkime ortamında NHC'ye dönüşmesi sonucunda iki mol aldehitten benzoin oluşumunu mekanistik olarak değerlendirmiştir.



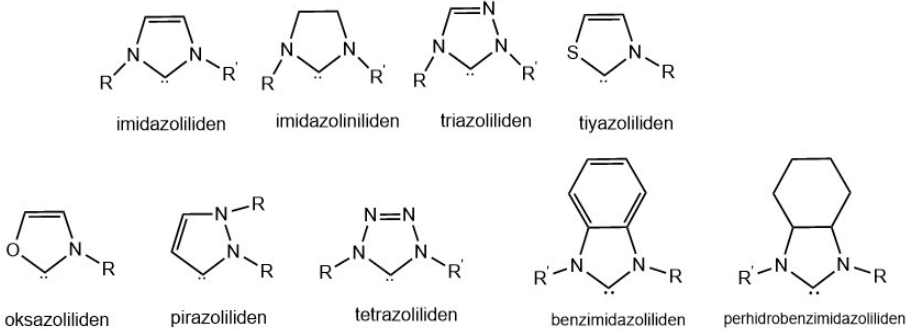
Şekil 3.2. Breslow tarafından önerilen NHC katalizli benzoin mekanizması

Bu şekilde birçok NHC ya da NHC öncülü katalizör olarak benzoin kondenzasyonu tepimelerinde kullanılarak yüksek verimler ile ürünler elde edilmiştir.

N-Heterosiklik karbenlerin organokatalizör olarak katalizledikleri tepkimeler genellikle kondenzasyon, transesterifikasyon ve açılasyon, halka-açma, 1,2 katılma tepkimeleri ve halkalı trimerizasyon gibi bazı kompleks tepkimelerdir (Marion vd., 2007; Orsini vd., 2009).

Üstün organokatalitik yeteneklerinden dolayı N-Heterosiklik karbenler (NHCler) sentez kimyasında oldukça değerlidirler. Genellikle NHC kaynağı olarak kullanılan bileşikler tiyazolyum, imidazolyum, imidazolinium, triazol-

yum, pirazolyum, oksazolyum, tetrazolyum, benzimidazolyum ve perhidrobenzimidazolyum tuzlarıdır. Bu tuzlardan bazik ortamda deprotonasyon ile oluşan NHC ler organokatalizörler olarak (*in situ*) kullanılır (Şekil 3.3).



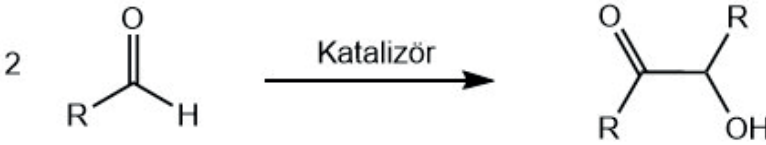
Şekil 3.3. Organokatalizör olarak kullanılan bazı NHC ler

NHC lerin organokatalizörler olarak kullanıldıkları tepkimelerden biri de yeni C-C bağı oluşumu ile gerçekleşen “Benzoin kondenzasyonu”dur (Marion vd., 2007; Iwai vd., 2020; Hasdemir vd., 2024).

Benzoin kondenzasyonu genel ifade ile iki aromatik aldehit molekülü arasında uygun bir katalizör (son zamanlarda genellikle NHC ler) kullanılarak gerçekleşen ve sonuçta benzoin tipi ürünlerin elde edildiği özel bir tepkime türüdür. Kullanılan aldehit moleküllerine göre temelde iki farklı benzoin kondenzasyon tepkimesi gerçekleşir. Bunlar eş (homo) ve çapraz (cross) benzoin kondenzasyonlarıdır.

### 3.1. Aynı Aldehit Moleküllerinden Benzoin Sentezi (Eş Tepkime)

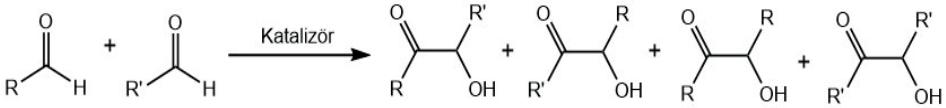
Homo (eş) benzoin kondenzasyonları ile aynı türden iki aldehit arasında gerçekleşen tepkime sonucunda benzoin bileşikleri elde edilmektedir. Ürün tek türdür dolayısı ile tepkime verimi yüksek olmaktadır (Şekil 3.1.1).



Şekil 3.1.1. Eş benzoin tepkimesi

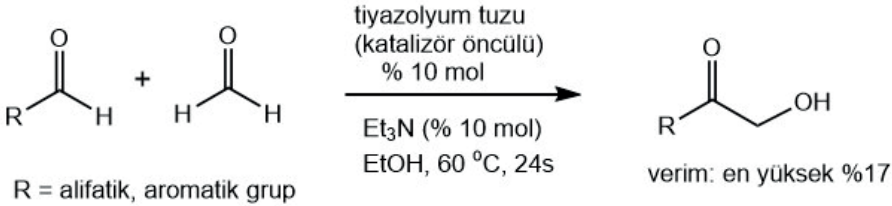
### 3.2. Farklı Aldehit Moleküllerinden Benzoin Sentezi (Çapraz Tepkime)

Cross (çapraz) benzoin kondenzasyonları ile farklı iki aldehitin arasında gerçekleşen tepkime sonucunda dört farklı tür benzoin bileşiği elde edilmektedir. Ürün oranı açısından hangi ürünün daha yüksek verimle oluşacağı aldehitlerden öncelikli açıl anyonu oluşumu için sterik ve elektronik açıdan daha reaktif olan aldehit tarafından belirlenir. Ürün tek tür olmadığından istenen ürünün verimi eş benzoin tepkimeleri ile kıyaslanınca daha düşük olacaktır (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2.1. Çapraz benzoin tepkimesi

Örneğin, Inoue ve çalışma grubu tarafından rapor edilen (Matsumoto vd., 1985; Menon vd., 2016) formaldehit ve aromatik ya da alifatik diğer aldehitler arasında gerçekleşen NHC katalizli seçici çapraz benzoin tepkimesi sonucunda bile en yüksek olasılık ile elde edilen benzoin ürünü sadece %17 lik tepkime verimiyle elde edilebilmiştir (Şekil 3.2.2).

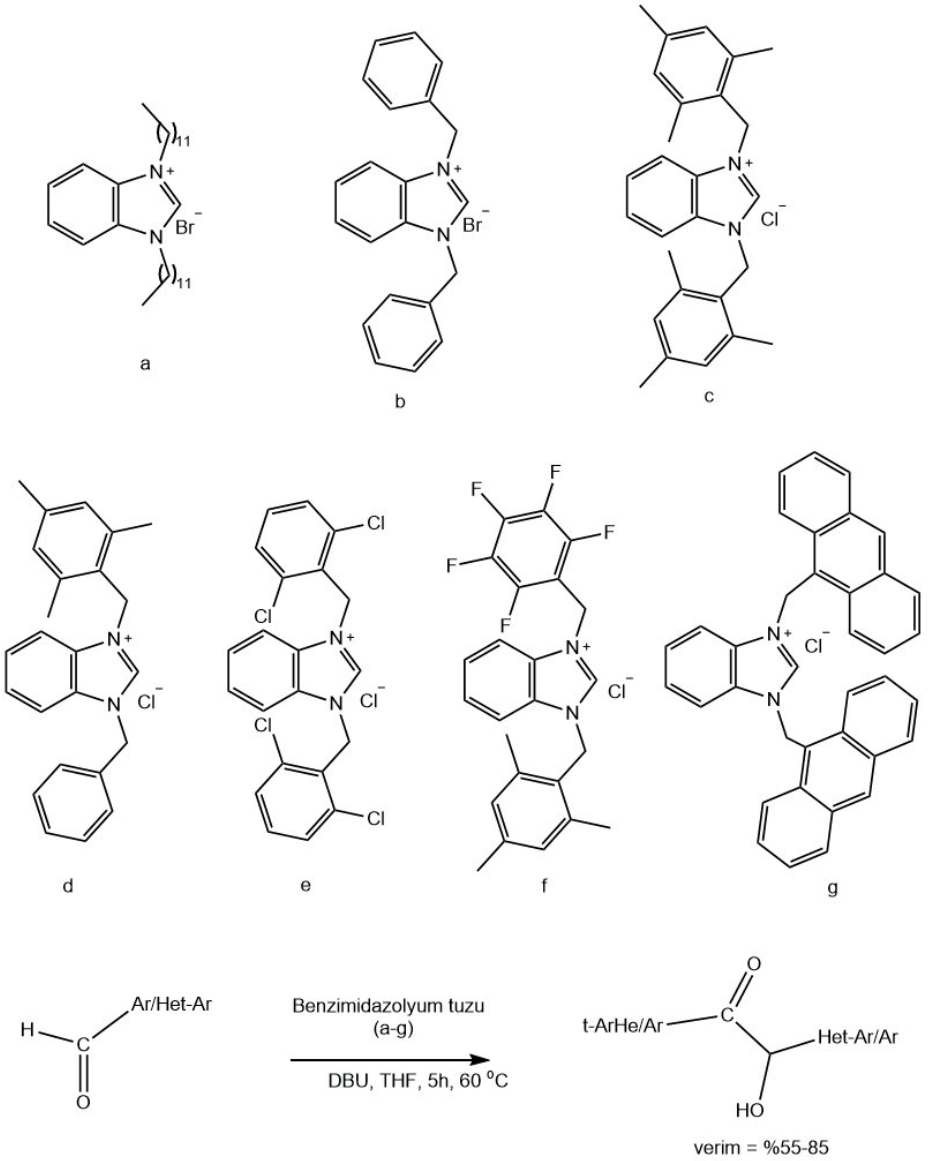


Şekil 3.2.2. Formaldehit ve diğer aldehitlerden elde edilen seçimli benzoin ürünü

## 4. Benzimidazol kaynaklı NHC öncüllerinin Benzoin Tepkimelerine Katalitik Etkisi

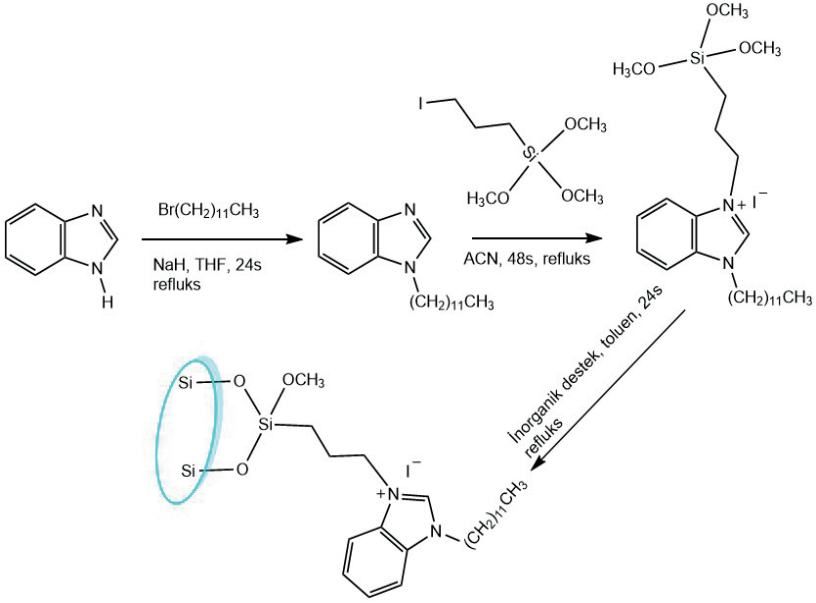
Benzimidazol tuzları kararlı ve kolay kullanımlı (*in situ*) NHC sentezi için oldukça dikkat çekici öncüllerdir. Bu nedenle benzoin kondenzasyon tepkimelerinin katalizlenmesi açısından da çokça tercih edilmektedir.

Örneğin, Banu ve çalışma grubu tarafından kaydedildiğine göre özellikle hacimli sübstitüentlere sahip benzimidazol tuzları sentezlenerek tepkime ortamında (*in situ*) NHC oluşturulacak şekilde katalizör öncülleri olarak kullanılmışlardır (Banu vd., 2024). Kullanılan benzimidazolyum bileşiklerinden en yüksek verim ile tepkimenin gerçekleşmesini sağlayan hacimli antrasenil grupları taşıyan tuz (g) olmuştur (Şekil 4.1).



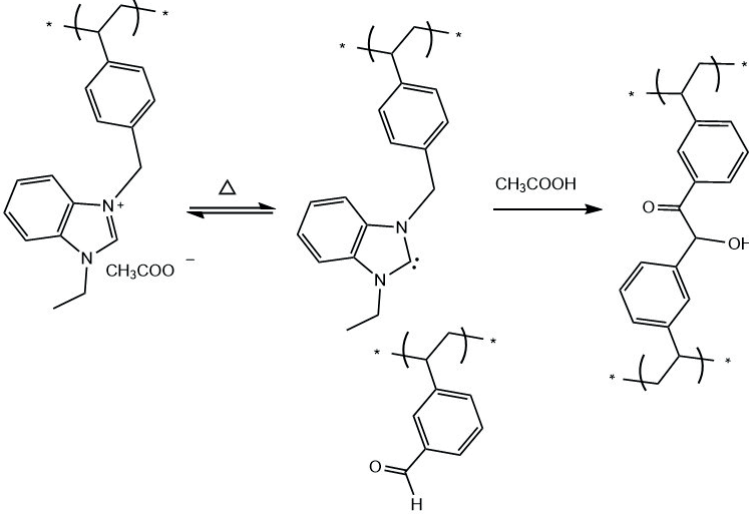
**Şekil 4.1.** Hacimli benzimidazol tuzlarının aromatik aldehitlerden benzoin sentezine katalitik etkileri

Miletto ve grubu yaptıkları çalışmada benzimidazol kaynaklı NHCnin belirli por boyutuna sahip olan heterojen maddelere kovalent bağlanarak elde edilen heterojen katalizörlerin furfural moleküllerinden benzoin sentezi tepkimesinde katalizör olarak kullanıldıkları kaydedilmiştir (Şekil 4.2). Özellikle katalizörlerden 150 °A Davisil silika bulunan heterojen katalizör ile sentezlenen benzoin ürünü olan furoin %99 verime kadar elde edilmiştir (Miletto vd., 2022).



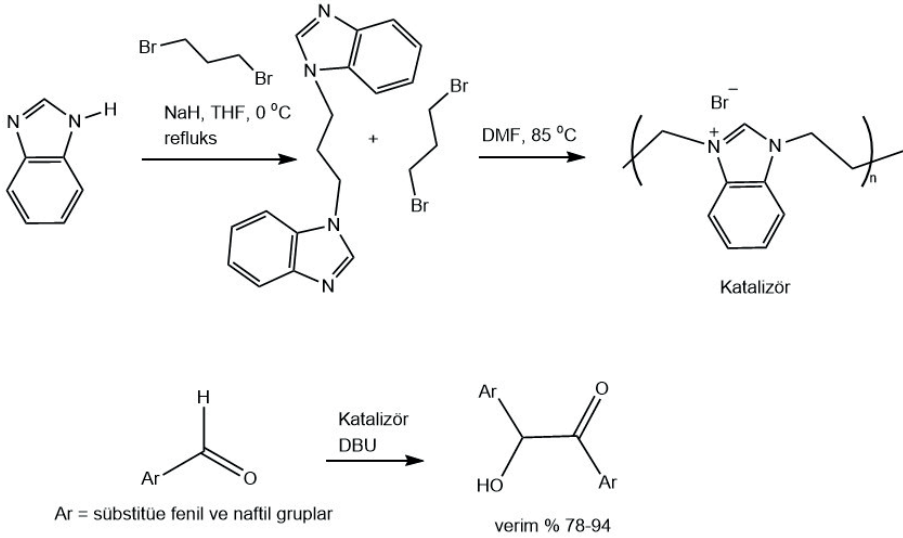
**Şekil 4.2.** İnorganik silika destekli benzimidazol temelli NHC öncülü sentezi

NHC öncülü olan benzimidazolium metanoat tuzu grubu içeren tek zincirli nanopartiküller kullanılarak (SCNP) molekül içi benzoin kondenzasyon tepkimesi sonucunda (Şekil 4.3) benzoin molekülü oluşumu kaydedildi (Garmendia vd., 2019).



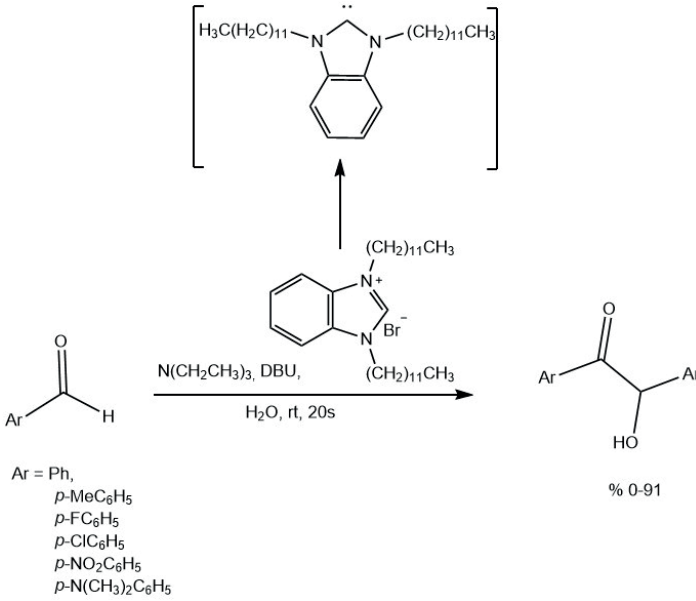
**Şekil 4.3.** Molekül içi benzoin oluşumu

Benzimidazol kaynaklı polimer yapılı bir NHC öncülü sentezlenerek benzoin tepkimesinde katalizör olarak kullanıldığında polimerik yapının çoğu organik çözücüde çözünmüyor oluşu tepkime sonrasında ortamdan kolayca süzülüp ayrılmasını sağlamıştır (Şekil 4.4). Benzimidazol ile 1,3-dibromopropanın etkileştirilmesi ile elde edilen polimerik tuz tarafından katalizlenen benzoin tepkimesinin en yüksek verim ile gerçekleşen tepkimeler olduğu kaydedildi (Ma ve Toy, 2016).



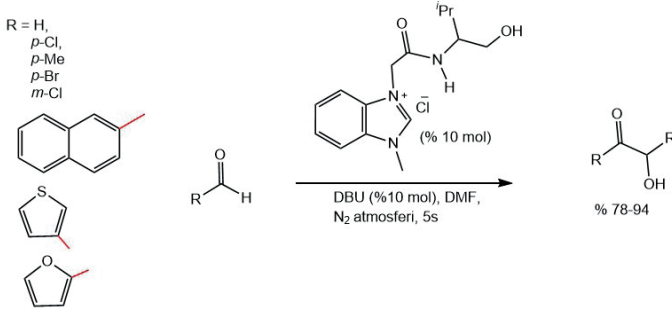
Şekil 4.4. Polimerik benzimidazol tuzu ile katalizlenen benzoin tepkimesi

Sentezlenen uzun alifatik alkil zincirli benzimidazol tuzundan elde edilen NHC nin çözücü olarak suyun kullanıldığı tepkime ortamında aromatik ve heteroaromatik aldehytlerin oldukça yüksek verimler ile benzoin ürünlerine dönüşmesini (Şekil 4.5) sağladığı kaydedilmiştir (Iwamoto vd., 2006).



Şekil 4.5. Uzun alkil zincirli benzimidazol tuzu ile katalizlenen benzoin tepkimeleri

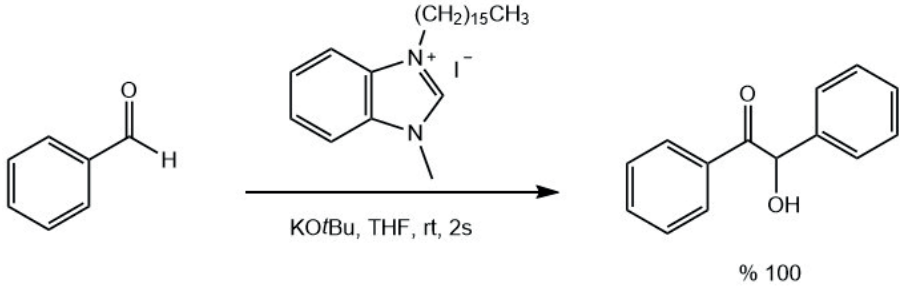
Aril ve alkil süstitüentler içeren aldehytlerin kondenzasyon tepkimesi sonucunda benzoin türevlerine dönüştürülmesi sırasında (Şekil 4.6) kullanılan birinci konumda sekonder amit yapısını barındıran bir alkil içeren benzimidazolyum klorür tuzunun üstün katalitik etkisi sonucunda % 78-94 verim ile ürünlerin elde edildiği kaydedilmiştir (Shimakawa vd., 2010).



Şekil 4.6. Sekonder amit içeren alkil grubuna sahip benzimidazol tuzunun katalitik etkisi

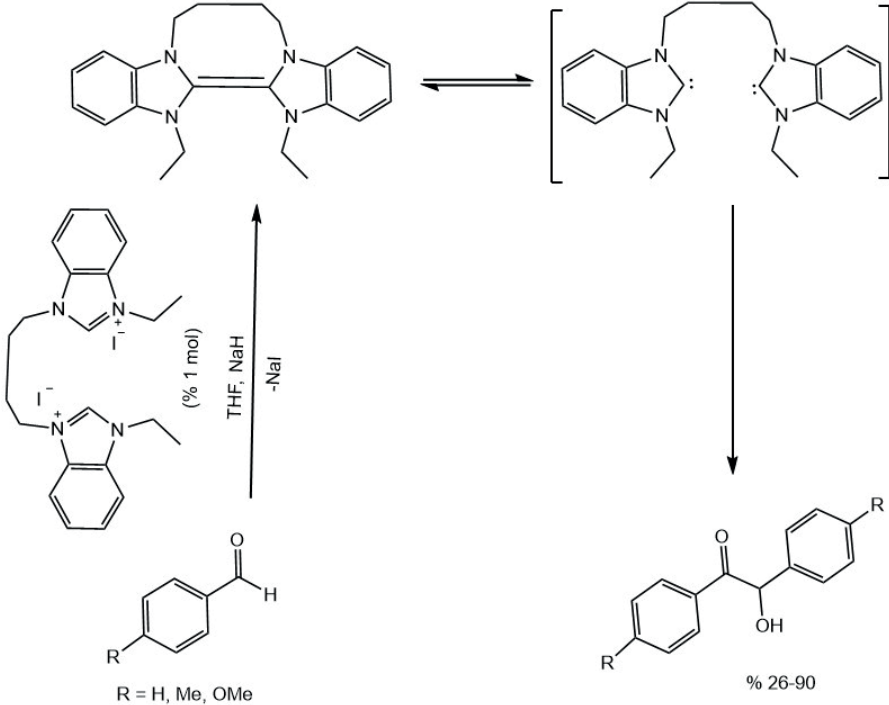
Başka bir çalışmada (Monreal-Leyva vd., 2019) bir ve üçüncü konumda heksadesil ve metil grupları içeren benzimidazolyum iyodür tuzunun katalizörlüğünde 2 saatlik tepkime süresi ve oda sıcaklığı gibi ılıman şartlarda güçlü bir baz eşliğinde benzaldehiti % 100 verimle benzoin'e dönüştürdüğü bildirilmiştir (Şekil 4.7).





**Şekil 4.7.** Hekzadesil süstitüentli benzimidazol tuzunun benzoin tepkimesine katalitik katkısı

Ayrıca grubumuz tarafından sentezlenen bisbenzimidazolyum tuzunun (*in situ*) NaH etkisiyle benzimidazol kaynaklı elektronca zengin olefine dönüşümüyle (1,4-bis(3-etilbenzimidazolidin-2-iliden)büten) gerçekleşen karbon-olefin denge tepkimesi sonucunda aromatik aldehitlerin benzoin ürünlerinin sentezlenmesi tepkimelerinde katalitik etkinliği gözlemlendi (Yılmaz ve Küçükbay, 2009). Bileşikler özellikle daha ılıman şartlar ve kısa süre içerisinde dikkate değer verimler ile (% 30-90) elde edildi (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Bisbenzimidazol kaynaklı elektronca zengin olefin ile katalizlenen benzoin tepkimeleri

## 5. Sonuç

Konu hakkında yapılan değerlendirme sonucunda görülmektedir ki N-heterosiklik karben ya da bu karbene dönüştürülecek azolyum tuzlarının benzoin kondenzasyon tepkimelerine katalitik etkileri oldukça değerlidir. Siyanür iyonlarının katalizör olarak kullanılmasıyla kıyaslandığında özellikle tepkimeyi yüksek toksisiteden kurtaran faydalı katalizörlerdir. Bununla birlikte NHC kaynağı olarak benzimidazol tuzları kullanıldığında üstün tepkime verimlerinin gözlemlenmesi dikkate değerdir.

## Kaynaklar

- Banu, S.F., Indira, M., Sreeshitha, M., & Reddy, P.V.G. (2024). Highly Efficient N-Heterocyclic Carbene Precursor from Sterically Hindered Benzimidazolium Salt for Benzoin Condensation. *ChemistrySelect*, 9, e202401297, 1-9.
- Breslow, R. (1958). On the Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems. *Journal of American Chemical Society*, 80, 3719-3726.
- Dziaszkowski, K., Baranska, I., Mroczynska, K., Stotwinski, M., & Rafinski, Z. (2020). Organocatalytic Name Reactions Enabled by NHCs. *Materials*, 13, 3574, 1-30.
- Enders, D., & Balensiefer, T. (2004). Nucleophilic carbenes in asymmetric organocatalysis. *Accounts of Chemical Research*, 37(8), 534-541.
- Garmendia, S., Dove, A.P., Taton, D., & O'Reilly, R.K. (2019). Self-catalysed folding of single chain nanoparticles (SCNPs) by NHC-mediated intramolecular benzoin condensation. *Polymer Chemistry*, 10, 2282-2289.
- Hasdemir, B., Alhallak, A., & Yıldız, T. (2024). Synthesis and Characterization of New Bulky  $\alpha$ -Hydroxy Ketones by N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Benzoin Condensation. *ChemistrySelect*, 9, e202401028, 1-8.
- Hoyos, P., Sinisterra, J-V., Molinari, F., Alcantara, A.R., & Dominguez de Maria, P. (2009). Biocatalytic Strategies for the Asymmetric Synthesis of  $\alpha$  Hydroxy Ketones. *Accounts of Chemical Research*, 43(2), 288-299.
- Iwai, K., Ono, M., Nanjo, Y., & Ema, T. (2020). Minimization of Amounts of Catalyst and Solvent in NHC-Catalyzed Benzoin Reactions of Solid Aldehydes: Mechanistic Consideration of Solid-to-Solid Conversion and Total Synthesis of Isodarparvinol B. *ACS Omega*, 5, 10207-10216.
- Iwamoto, K-I., Hamaya, M., Hashimoto, N., Kimura, H., Suzuki, Y., & Sato, M. (2006). Benzoin reaction in water as an aqueous medium catalyzed by benzimidazolium salt. *Tetrahedron Letters*, 47, 7175-7177.
- Ma, S., & Toy, P.H. (2016). Self-Supported N-Heterocyclic Carbenes and Their Use as Organocatalysts. *Molecules*, 21, 1100, 1-12.
- Marion, N., Diez-Gonzalez, S., & Nolan, S.P. (2007). N-Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 2988-3000.
- Matsumoto, T., Ohisini, M., & Inoue, S. (1985). Selective cross-acyloin condensation catalyzed by thiazolium salt. Formation of 1-hydroxy 2-one from formaldehyde and other aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(5), 603-606.
- Menon, R.S., Biju, A.T., & Nair, V. (2016). Recent advances in N-heterocyclic carbene (NHC)-catalysed benzoin reactions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12, 444-461.
- Miletto, I., Meazza, M., Paul, G., Cossi, M., Gianotti, E., Marchese, L., Rios, R., Pera-Titus, M., & Raja, R. (2022). Influence of Pore Size in Benzoin Condensation of Furfural Using Heterogenized Benzimidazole Organocatalysts. *Chemistry-A*

European Journal, 28, e202202771, 1-6.

- Monreal-Leyva, I., Attema, B.R., Bae, N., Cao, Haishi, & Palencia, H. (2019). Benzoin condensation of aromatic aldehydes catalyzed by N-heterocyclic carbenes under mild conditions. *European Journal of Chemistry*, 10(1), 1-6.
- Nagendrappa, G. (2008). Benzoin Condensation, The Cyanide Connection with Tapioca and Vitamin B<sub>1</sub>. *Resonance*, 13, 355-368.
- Orsini, M., Chiarotto, I., Elinson, M.N., Sotgiu, G., & Inesi, A. (2009). Benzoin condensation in 1,3-dialkylimidazolium ionic liquids via electrochemical generation of N-heterocyclic carbene. *Electrochemistry Communications*, 11, 1013-1017.
- Schmidt, N.G., Eger, E., & Kroutil, W. (2016). Building Bridges: Biocatalytic C–C-Bond Formation toward Multifunctional Products *ACS Catalysis*, 6, 4286-4311.
- Shimakawa, Y., Morikawa, T., & Sakaguchi, S. (2010). Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 51, 1786-1789.
- Ukai, T., Tanaka, R., & Dokawa, T.A. (1943) A New Catalyst for Acyloin Condensation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 63, 296-300.
- Wöhler, F., & Liebig, J. (1832). Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. *Annalen Der Pharmacie*, 3, 249-282.
- Yılmaz, Ü., & Küçükbay, H. (2009). Synthesis and properties of new endocyclic electron-rich olefins and their some derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 21(8), 6149-6155.

# BÖLÜM 9

## GRAFEN KATKILI POLİMER KOMPOZİTLERİN CEVAP YÜZEY YÖNTEMİ İLE İLETKENLİĞİNİN OPTİMİZASYONU

*Güzin PIHTILI YILDIZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Doç. Dr., 0000-0003-2261-6810, Munzur Üniversitesi, TMYO, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Tunceli, Türkiye

## 1. GİRİŞ

Polimer malzemeler, korozyon direnci, hafiflik, ağırlıklarına kıyasla yüksek mukavemet, kolay ve hızlı şekillendirme ve tasarım özgürlüğü gibi özellikleri nedeniyle geniş uygulama alanlarında dayanıklı malzemelerin yerine kullanılabilmektedir. Ayrıca elektronik cihazlarda, otomotiv sektöründe, havacılık ve uzay sanayi gibi birçok farklı alanda kullanılırlar [1-3]. Polimer malzemeler genellikle düşük elektrik iletkenliğine sahip oldukları için bilinirler ve elektrik ve elektronik uygulamalarında yaygın olarak kullanılırlar. Bununla birlikte, polimerlerin kullanıldığı birçok uygulamada elektrik iletkenliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu sebepten ötürü, grafen, karbon siyahı, grafit, karbon fiber, metaller, metal tuzları ve karbon nano tüpler gibi yüksek elektrik iletkenliğine sahip malzemeler eklenerek polimerik kompozit malzemeler geliştirilmiştir. Polimerik kompozitlerin elektriksel iletkenliği katkı malzemelerinin oranına ve sahip oldukları elektriksel iletkenliklerine göre değişmektedir [4-8].

Cevap Yüzey Yöntemi (CYY) olarak bilinen metod, deneysel modelleme yapmak için kullanılan matematiksel ve istatistiksel olan önemli ve kullanışlı bir tekniktir. [9–11]. Bu metodun avantajlarını, ortam koşullarının iyileştirilmesi, verimliliğin artırılması ve maliyetlerin düşürülmesi olarak söyleyebiliriz [12]. Problemleri analiz etmek için ve bağımsız süreç faktörleri arasındaki karmaşık ilişkileri belirlemek için etkili bir yaklaşımdır [13]. Cevap Yüzey Yöntemi birçok parametrenin önemini belirler ve işlemleri optimize etme görevi vardır [14]. Bu yöntemle, minimum deneme sayısı ile eksiksiz ve çok daha doğru ve sonuçlar oluşturur [15]. Uygulanabilirliğinin basit olması ve parametreler arasındaki etkileşimi dikkate alabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir [12,16]. Bu yöntem, biyokimya ve kimya mühendisliği alanlarında enzim üretiminin optimizasyonu, gıda işleme ve polimerlerin çeşitli parametrelerinin belirlenmesi için kullanılır [17]. CYY değişkenlerinin eş zamanlı optimizasyonu belirlemek için en fazla kullanılan tasarım türü Merkez Kompozit Tasarımdır (MKT) [18].

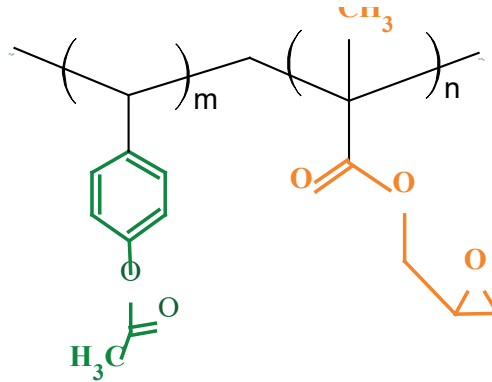
Grafen, petek yapılı tek katmanlı iki boyutlu karbon bileşiğine sahip yeni bir nanomalzemedir [19–22]. Yüksek yüzey alanı, iyi elektrokimyasal aktiviteleri, yüksek yük taşıma hareketliliği ve güçlü mekanik mukavemeti nedeniyle en çekici nanomalzemelerden biridir [23]. Grafen, diğer karbon nanomalzemelerinden farklıdır ve teknolojik sürecin ilerlemesine olanak tanıyan benzersiz fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir [24]. Ayrıca grafen içeren nanokompozitler, mükemmel fiziksel, mekanik ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle çeşitli alanlarda önemli ilgi görmüştür [25, 26]. Güçlü karbon- karbon bağlarına, aromatik bir yapıya, esnekliğe, güçlü elektriksel iletkenliğe, optik ve mekanik özelliklere sahip olması grafeni önemli kılmaktadır. Son yıllarda, grafen nanopartikülleri polimer özelliklerini iyileştirmek için güçlendirici malzemeler olarak kapsamlı bir

şekilde araştırılmıştır [27, 28]. Özellikle elektriksel olarak iletken polimer-grafen kompozitler, süper kapasitörlerden, güneş pillerine, transistörlerden biyomedikal alanlara kadar birçok alanda uygulama alanı bulmuştur [29].

Bu çalışmanın amacı, farklı oranlarda grafen ile katkılanmış; Poli(Asetoksistiren-ko-glisidilmetakrilat)+Grafen [P(AS-ko-GMA)+Gf] kompozitinin iletkenliğini tahmin etmek amacıyla CYY deney tasarımı kullanarak, iletkenlik üzerinde grafen miktarı, frekans ve voltaj gibi parametrelerin etkisini incelemektir. Grafenle üretilen kompozitlerin en yüksek iletkenliği hangi koşullarda göstereceği ve optimum değerlerinin neler olacağı incelenmiştir.

## 2. MATERYAL ve METOD

Çalışmada kullanılan grafen katkılı polimer kompozitinin kimyasal yapısı Şekil 1’de verilmiştir. Aşağıda kimyasal yapısı verilen kopolimer daha önceki bir çalışmada Pihtili tarafından sentezlenmiştir. Poli(Asetoksistiren-ko-glisidilmetakrilat) kopolimeri ağırlıkça yüzde olarak (wt%) 2.03, 5, 7.97, 10 oranlarında katkılanmıştır [30].



Şekil 1. Poli(Asetoksistiren-ko-glisidilmetakrilat) kopolimerinin kimyasal yapısı

### 2.1. Deneysel Tasarım

Bu çalışmada, proses parametrelerinin optimizasyonu, tasarım sürecinin geliştirilmesi ve matematiksel modelin oluşturulması amacıyla, CYY yaklaşımlarından biri olan Merkezi Kompozit Tasarım (MKT) yaklaşımı uygulandı. İstatistiksel analizi araştırmak ve modelleme oluşturmak için Design-Expert 7.0.0 yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak önemli model parametreleri ANOVA (Varyans Analizi) kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada iletkenlik değeri deneysel tasarım deneylerinden elde edilen “cevap” olarak alındı. Bu araştırma için 3 değişken seçilmiştir; % Grafen

oranı (C), Frekans (A) ve Voltaj (B), polimerin iletkenliği ( $\sigma$ ) ise uygulanan yöntemin cevabıdır. Çalışma için bu 3 değişken kullanılarak yazılım ile 20 farklı deney yapılmıştır. Frekansın, uygulanan voltajın ve grafen miktarının iletkenlik üzerindeki etkileri değerlendirildi. Optimum koşulları belirlemek için varyans analizi (ANOVA) ve tepki yüzeyi grafikleri uygulandı. Her parametre için beş seviye vardır. Bunlar +1 ve -1 ile gösterilen faktöriyel noktalar, + $\alpha$  ve - $\alpha$  ile gösterilen aksel noktalar ve 0 ile gösterilen merkez noktalardır [31]. Bu seviyeleri Tablo 1’de görebiliriz. Merkezi Bileşik Tasarım modellemesinde, doğrusal ve ikinci dereceden modeller tarafından belirlenen faktörlere bağlı yanıt değerleri denklem’ de olduğu gibi hesaplanır [12, 32,].

$$R = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i + \sum_{i=1}^n \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \beta_{ij} x_i x_j \quad (1)$$

Burada, R tahmin edilen yanıt (İletkenlik;  $\sigma$ ),

$x_i, x_j$ ; bağımsız değişkenler,

$\beta_0$  sabit bir katsayı,

$\beta_i, \beta_{ii}, \beta_{ij}$  sırasıyla doğrusal, ikinci dereceden ve binom etkileşim katsayılarıdır.[19]-gzn

**Tablo 1.** Deneysel tasarımda kullanılan değişken faktörlerin çalışma aralıkları

Faktörler	Kod	Çalışma aralığı ve değerleri				
		- $\alpha$	-1	0	1	+ $\alpha$
Frekans (Hertz)	A	50	445.26	1025.0	1604.74	2000
Voltaj (Volt)	B	-20	-11.89	0.000	11.89	20
Kütlece grafen yüzdesi (wtx%)	C	0	2.03	5.000	7.97	10

### 3. BULGULAR ve TARTIŞMA

#### 3.1. Yanıt Yüzey Modellemesi ve Optimizasyonu

Çalışmada, proses değişkenleri olarak voltaj, frekans ve grafen miktarı seçilmiş ve kompozitlerin elektriksel iletkenliği MKT kullanılarak incelenmiştir. Tablo 2’de Merkezi Kompozit Tasarım deney tasarımındaki 20 deney için değişken değerlerini ve iletkenlik sonuçlarını göstermektedir. P(AS-ko-GMA)+Gf kopolimerinin iletkenliği, ANOVA (varyans analizi) ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir ve 20 deney yapılmıştır . Bu sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir. Design Expert yazılımı, Deneysel sonuçlara göre, iletkenlik yani cevap ile üç değişken arasındaki matematiksel denklem, ikinci



dereceden polinom denklemi ile aşağıdaki verilen Eşitlik (2) ile gösterilebilir.

$$\text{İletkenlik} = +4.507E-009 + 6.509E-010 A - 5.858E-013 B + 2.436E-009 C + 1.000E-012 AB - 4.015E-010 AC + 1.000E-012 BC - 1.012E-010 A^2 - 4.817E-011 B^2 - 1.684E-010 C^2 \quad (2)$$

Eşitlik 2'yi analiz ettiğimizde; denklemdeki pozitif (+) işaretler sinerjik etkiyi ifade ederken, negatif (-) işaretler ise antagonistik etkiyi göstermektedir [23]. Programın verdiği denkleme göre, frekans (A) ve grafen yüzdesi (C) sinerjik etkiye sahip iken, voltajın (B) antagonistik (negatif) etkiye sahip olduğunu görürüz. Bu da P(AS-ko-GMA) kopolimeri ve P(AS-ko-GMA)+Gf kompozitlerinin iletkenliğinin; frekans ve grafen ile artacağını ifade etmektedir. Yapılan araştırmalarda da iletkenliğin frekans ve grafen arttıkça arttığı ifade edilmiştir [32].

**Tablo 2.** Merkezi kompozit tasarımı (MKT) ve iletkenlik için bulunan deneysel yanıtlar

D e n e y Sıra no	Bağımsız Değişkenler			Cevap
	A (Hz)	B (V)	C (%wt)	İletkenlik (S/cm)
1	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
2	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
3	1604.74	11.89	7.97	6.7E-009
4	1025.00	20.00	5.00	4.5E-009
5	445.26	11.89	2.03	6.9E-010
6	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
7	1025.00	0.00	0.00	2.2E-010
8	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
9	1025.00	-20.00	5.00	4.5E-009
10	445.26	-11.89	2.03	6.98E-010
11	445.26	-11.89	7.97	6.5E-009
12	2000.00	0.00	5.00	5.8E-009
13	1604.74	11.89	2.03	2.5E-009
14	445.26	11.89	7.97	6.5E-009
15	1604.74	-11.89	2.03	2.5E-009
16	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
17	1604.74	-11.89	7.97	6.7E-009
18	1025.00	0.00	5.00	4.5E-009
19	1025.00	0.00	10.00	8.1E-009
20	50.00	0.00	5.00	2.9E-009

Uygulanan ikinci dereceden model için ANOVA sonuçları Tablo 3. de sunulmuştur. Varyans analizi; deneysel tasarımda seçtiğimiz faktörlerden hangisinin en önemli olduğunu göstermektedir. Araştırılan faktörler arasında nasıl bir ilişki olduğunu belirler. Bunun yanında elde edilen deney sonuçlarının çalışma için katkı sağlayıp sağlamadığını ve anlamlı olup olmadığı konusunda bilgi sunar [33]. Her katsayının önemi ve her bağımsız değişken arasındaki etkileşimin gücü  $p$ -değeri ve  $F$ -değeri ile belirlenir. Model parametreleri kabul edilebilir olması için  $p$ -değeri 0,05'ten küçük ve  $F$ -değeri 1'den büyük olmalıdır [34]. P(AS-ko-GMA)+Gf' nin iletkenliğine ilişkin ANOVA sonuçlarına göre, çok düşük bir  $p$ -değeri ( $<0,0001$ ) ve 144,59 olan  $F$ -değeri modelin önemini doğrulamaktadır. 144,59'luk Model  $F$  değeri, modelin önemli olduğunu gösterir. Gürültü nedeniyle büyük bir "Model  $F$  değerinin oluşma olasılığı yalnızca %0,01'dir. Modeldeki iletkenlik (S/cm) için korelasyon katsayısının yüksek değeri ( $R^2 = 0.9924$ ) deneysel veriler ile model arasında iyi bir ilişki olduğunu kanıtının bir ölçüsüdür.  $R^2$  ve modeldeki değişim miktarının düzeltilmiş terimlerle ölçüsünü sağlayan ayarlanmış  $R^2$  (0.9855) oldukça yüksektir ve bu sonuç model tarafından tahmin edilen teorik değerlerin deneysel verilerle tutarlı olduğunu göstermektedir. Bunun yanında  $R^2$  değerinin %99 çıkması iletkenlik için toplam varyasyonun %99'unun bağımsız faktörlere bağlı olduğunu açıkça ifadesidir [35]. Bu sonuca göre toplam varyasyonun sadece %1'inin modelle açıklanamadığını göstermektedir. 0,0500'den küçük "Prob > F" değerleri, model terimlerinin önemli olduğunu gösterir [23]. "Yeterli hassasiyet" ("Adeq Precision") olarak tanımlanan değer, sinyal/gürültü oranını ölçmektedir. Bu değer 4'ten büyük bir oran olması istenir. Varyans analiz tablosunda verilen 44,39 'luk oranın yeterli bir sinyal olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre model tasarım alanında yönlendirme yapmak için kullanılabilir. [36]. Değişkenlerin  $P$  değerleri karşılaştırıldığında, grafen değerinin 0,1'den küçük olması, bu değişkenin doğrusal etkisinin önemli olduğunu gösterir; bu değişkendeki değişimin kompozit iletkenliği değiştireceğini gösterir. Aynı zamanda, grafenin (C) doğrusal etkisinin ve ikinci dereceden etkinin etkisinin oldukça önemli olduğu görülmektedir.

**Tablo 3.** Varyans analizi (ANOVA)

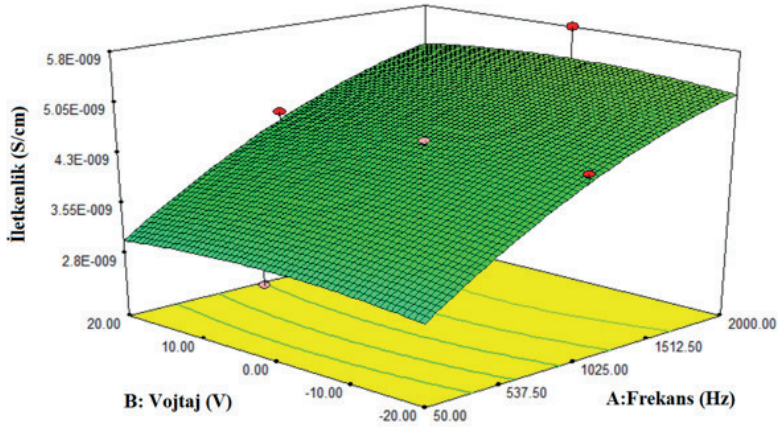
Kaynak	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Ortalama kare	$F$ - değeri	$p$ -değeri	Anlamlılık
<i>Model</i>	8.862E-017	9	9.847E-018	144.59	< 0.0001	<b>önemli</b>
<i>A-Frekans</i>	5.786E-018	1	5.786E-018	84.96	< 0.0001	
<i>B-Voltaj</i>	4.686E-024	1	4.686E-024	6.881E-005	0.9935	
<i>C-Grafen</i>	8.102E-017	1	8.102E-017	1189.77	< 0.0001	
<i>AB</i>	8.000E-024	1	8.000E-024	1.175E-004	0.9916	

AC	1.290E-018	1	1.290E-018	18.94	0.0014
BC	8.000E-024	1	8.000E-024	1.175E-004	0.9916
A <sup>2</sup>	1.476E-019	1	1.476E-019	2.17	0.1717
B <sup>2</sup>	3.344E-020	1	3.344E-020	0.49	0.4995
C <sup>2</sup>	4.086E-019	1	4.086E-019	6.00	0.0343
Kalan	6.810E-019	10	6.810E-020		
Saf Hata	0.000	5	0.000		

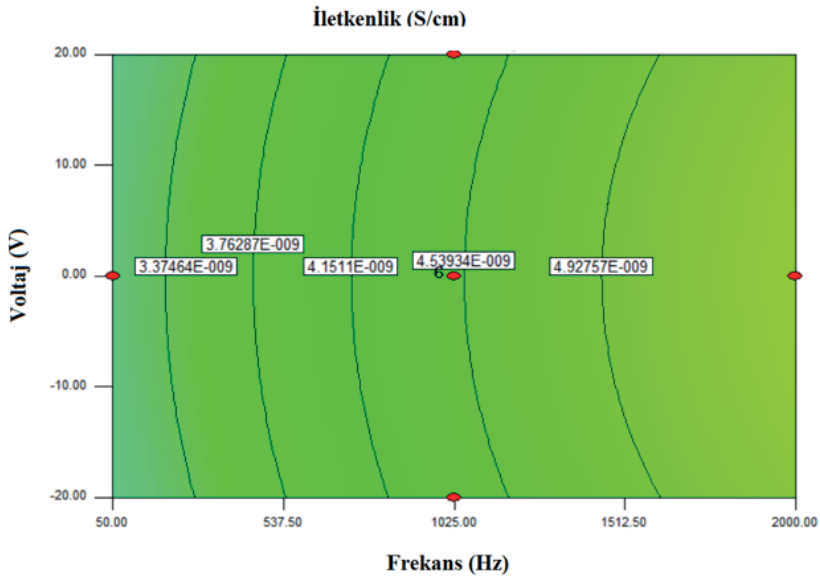
$R^2 = 0.9924$ , Ayarlanmış  $R^2 = 0.9855$ , Tahmini  $R^2 = 0.9422$  , Yeterli hassasiyet= 44.399

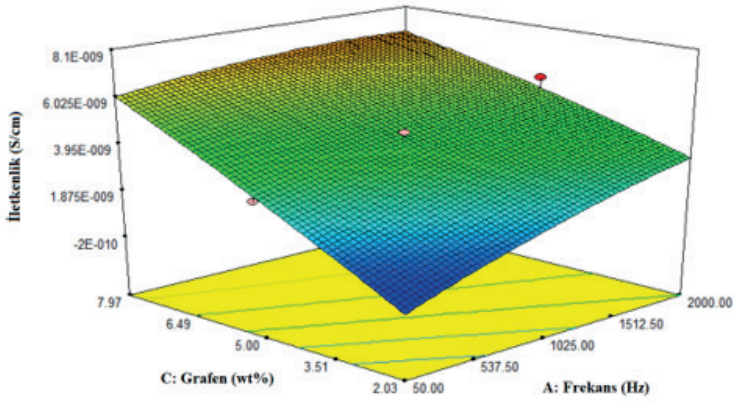
### 3.2. 3D ve Kontur Grafikleri

İletkenlik üzerindeki iki farklı bağımsız değişkenin etkileri 3D ve kontur grafikleri ile verilmiştir (Şekil 2. (a-c)). Bu grafikler, deneyde belirlenen değişkenlerin iletkenlik ( $\sigma$ ) üzerindeki etkisini incelemek ve değişkenler arasındaki etkileşimleri çözmek için oluşturulmuştur [37, 38]. Tüm grafiklerde bir değişken sabit tutulur ve iki faktörün etkisi verilir. Şekil 2(a) için grafen miktarı sabit tutulurken frekans (A) ve voltaj (B) etkileşiminin 3D tepki yüzeyi grafiğini ve kontur çizimini gösterir. Bu grafikte, AC iletkenliği, frekansla hemen hemen doğrusal olarak arttığı gözlenmiştir. Bu artışın sebebi ara yüzey polarizasyonu olarak söylenebilir [32]. Ancak grafiğe bakıldığında, voltaj ile iletkenlikte önemli bir değişme olmadığını söyleyebiliriz [39]. Şekil 2.(b) ise frekans (B) ve grafen (C) arasındaki etkileşimi göstermektedir. P(AS-ko-GMA)'nın elektriksel iletkenliği en zirve değerine yüksek frekans ve grafen miktarlarında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Sonuçlara göre, saf P(AS-ko-GMA)'nın  $\sigma$  değeri;  $2.2 \times 10^{-10}$  S/cm olup, P(AS-ko-GMA)'ya %10 (wt%) ağırlıkça grafen eklenmesiyle, iletkenlik 1025 Hz frekans ve 0 V' da  $8.2 \times 10^{-9}$  S/cm'a yükseldi. Sonuçta frekansın yanında beraber % grafen miktarının AC iletkenlik üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu çok açıktır [40]. Bu sonuçlar ANOVA sonuçları ile de desteklenmiştir. Voltaja karşı grafen miktarı (Şekil 2c) için yüzey grafiği incelendiğinde grafen oranının %10'a yakın iken en yüksek iletkenlik gözlenirken voltajdaki artış iletkenlik neredeyse sabit kalmıştır. Bu, polimer ve grafen molekülleri arasındaki elektronik ve dipol polarizasyonunu artıran iyi arayüz polarizasyonundan kaynaklanıyor olabilir [41].

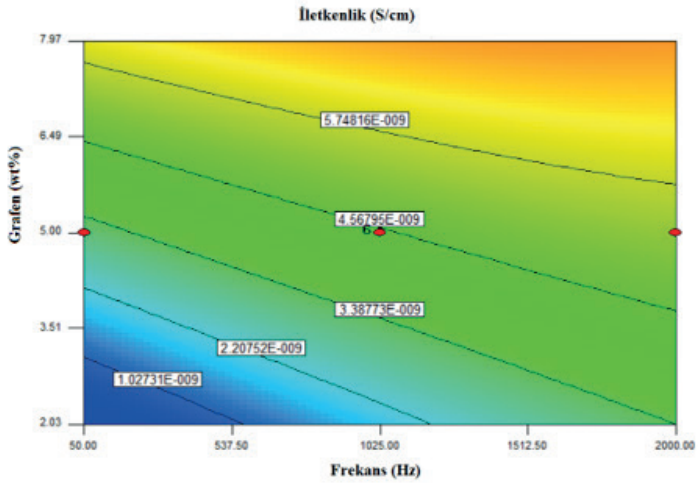


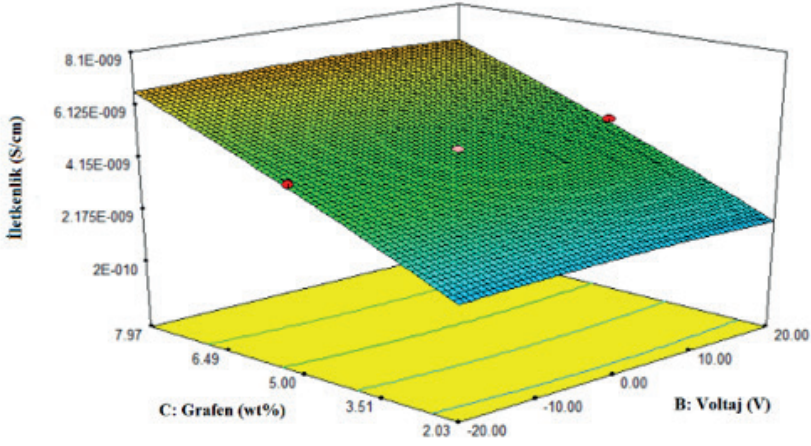
(a)



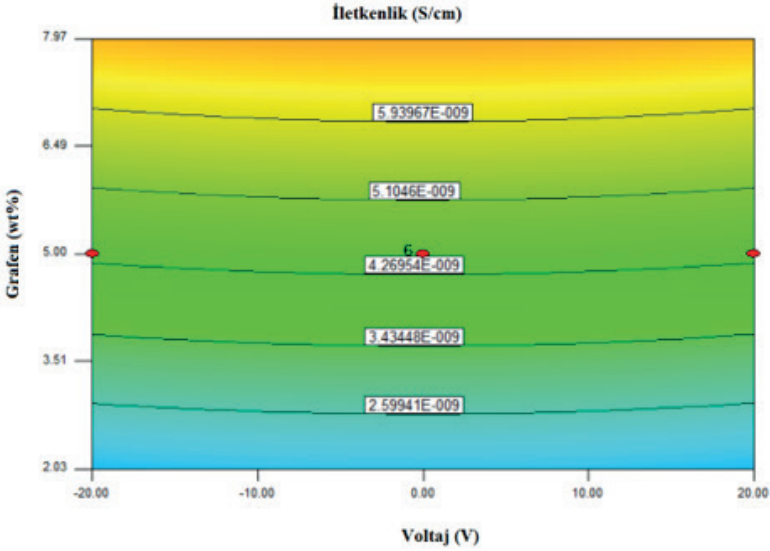


(b)





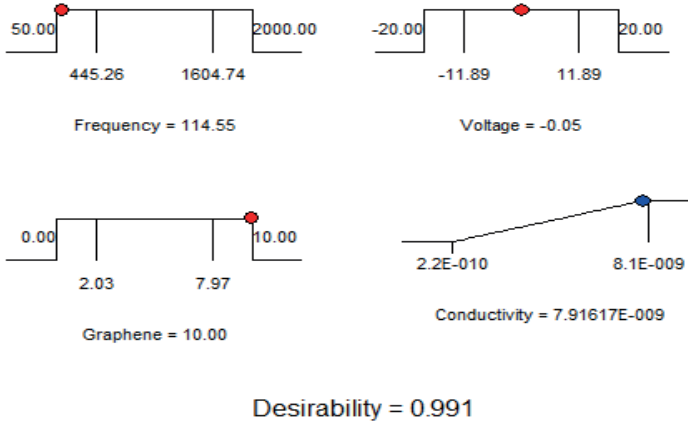
(c)



Şekil 2. Farklı deneysel şartlar için P(AS-ko-GMA)+Gf kopolimerinin AC iletkenliğinin 3D ve kontur grafikleri

Desing Expert'in "Desirability" yazılımı ile P(AS-ko-GMA)+Gf kompozitinin AC iletkenliğini maksimum yapan değer belirlenmiştir. Bu programda iletkenlik için optimum şartlar belirlenmiştir. Şekil 3'te verilen rampalara göre

kendi referans aralıklarımıza göre P(AS-ko-GMA)+Gf için bulunan optimum koşullar frekans(Hz) için; 114.55 Hz, voltaj için -0.05 V ve grafen içeriği için %10(wt%) olarak çıkmıştır. Bu şartlarda AC iletkenliği maximize eden değer ise  $7,916 \times 10^{-9}$  olduğu bulundu.



Şekil 3. Maksimum iletkenlik için bağımsız değişkenlerin optimum değerleri

#### 4. SONUÇ

Bu çalışmada P(AS-ko-GMA) ve grafen ile katkılanmış P(AS-ko-GMA)+Gf kopolimerinin en yüksek AC iletkenliği cevap yüzey yöntemi ile belirlemek için yapılan bir deneysel çalışmadır. Çalışmanın odak noktası, P(AS-ko-GMA) ve P(AS-ko-GMA)+GF kopolimerlerinin elektriksel iletkenliklerini belirlemek için yapılan bir deneysel çalışmadır. Aynı zamanda özellikle elektriksel iletkenlik, proses koşulları ve istatistiksel modelleme üzerine yapılan benzer araştırmalarla ilgili olabilir. Merkezi kompozit tasarım, polimer sisteminin frekans, voltaj ve ağırlıkça grafen miktarı arasındaki kantitatif ilişkiler kurmak ve belirlemek için kullanılmıştır. İlgili modelde, MKT ile frekans, voltaj ve grafen miktarı arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Çalışmada, istatistiksel açıdan önemli olmayan terimleri ortadan kaldırmış, daha kolay ve daha verimli bir model elde etmek amaçlanmıştır. Bu tür çalışmalar genellikle deneysel verilerle elde edilen modellerin, elektriksel iletkenlik gibi parametreleri tahmin etme gücünü araştırmak amacıyla yapılır. Çalışmanın sonuçları, ANOVA analizine dayalı olarak modelin doğruluğunu ve açıklama gücünü ortaya koymakta, ayrıca frekans ve grafen yüzdesinin iletkenlik üzerinde önemli bir etkisi olduğunu, ancak voltaj değişikliğinin etkisinin önemli olmadığını göstermektedir. Cevap yüzey yöntemi ile en

yüksek iletkenlik  $\sigma$ ;  $7,916 \times 10^{-9}$  için optimum proses şartları, 114,5 Hz frekans, -0.05 V voltaj ve grafen miktarı olarak da %10 katkılanmış hali bulunmuştur. ANOVA sonuçlarına göre cevap için regrasyon katsayısı olarak bilinen  $R^2 = 0.99$ 'dur. Bunun anlamı toplam varyasyonun sadece %1'inin modelle açıklanamadığını göstermektedir. Deneysel sonuçlar, elektriksel iletkenliğin merkezi kompozit tasarım modeliyle çok net bir şekilde tahmin edilebileceğini söylemektedir. P(AS-ko-GMA)+Gf kompozitinin elektriksel iletkenliği, oda sıcaklığında artan frekans ile artmış ve benzer şekilde grafen miktarı kompozitlerin iletkenliğini saf haline göre arttırmıştır. Voltajın iletkenlik üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını söylemek de mümkündür. Önemli değişikliklere sebep olmamıştır. Benzer araştırmalar, malzeme biliminde polimerlerin iletkenlik özelliklerini optimize etmek amacıyla deneysel tasarımlar ve analitik yöntemler kullanır.



## KAYNAKLAR

- [1]. Biryani, F. and Demirelli, K. 2019. Thermal degradation kinetic, electrical and dielectric behavior of brush copolymer with a polystyrene backbone and polyacrylate-amide side chains/ nanographene-filled composites. *Journal of Molecular Structure*, 1186:187-203
- [2]. Afzal, A.B., Akhtar, M.J., Nadeem, M., Hassan, M.M. 2010. Dielectric and impedance studies of DBSA doped polyaniline/PVC composites. *Current Applied Physics*, 10: 601–606.
- [3]. Yakuphanoglu, F., Okutan, M., Zhuang, Q., Zhewen, H. 2005. The dielectric spectroscopy and surface morphology studies in a new conjugated polymer poly (benzobisoxazole-2, 6-diylvinylene). *Physica B*, 365: 13–19.
- [4]. Yakuphanoglu, F., Yoo, Y.T., Okutan, M. 2004. An impedance spectroscopy study in poly (butylene adipate) ionomers. *Ann. Phys. (Leipzig)*, 13: 559 – 568.
- [5] Schonenberg, I. and Ritter, H. 2013. Influence of  $\beta$ -Cyclodextrin on the Free-Radical Copolymerization of N-(4-Methylphenyl)maleimide with N-Vinylpyrrolidone in Water. *Macromol. Chem. Phys.* 214: 2540-2545.
- [6] Sengupta, R., Bhattacharya, M., Bandyopadhyay, S., Bhowmick, A.K. 2011. A review on the mechanical and electrical properties of graphite and modified graphite reinforced polymer composites. *Polym. Sci.* 36: 638-670.
- [7] Chen, G.H., Wu, D.J., Weng, W.G., Yan, W.L. 2001. Dispersion of graphite nanosheets in a polymer matrix and the conducting property of the nanocomposites. *Polym. Eng. Sci.* 41: 2148-2154.
- [8] Tavman, I., Krupa, I., Omastova, M., Sarikanat, M., Novak, I., K. Sever, I. Ozdemir, Y. Seki, S. Podhradská, D. Moskova, E. Erbay, F. Guner. 2012. Effects of conductive graphite filler loading on physical properties of high-density polyethylene composite. *Polym. Commun.* 33: 1071-1076.
- [9] Nasouri, K. and Shoushtari, A.M. 2017. Designing, modeling and manufacturing of lightweight carbon nanotubes/polymer composite nanofibers for electromagnetic interference shielding application, *Compos. Sci. Technol.* 145, 46–54.
- [10] Iranmanesh, S., Mehrali, M., Sadeghinezhad, E., Ang, B.C., Ong, H.C., Esmailzadeh, A. 2016. Evaluation of viscosity and thermal conductivity of graphene nanoplatelets nanofluids through a combined experimental–statistical approach using response surface methodology method. *Int. Commun. Heat Mass.* 79, 74.
- [11] Chieng, B.W., Ibrahim, N.A., Wan Yunus, W.M.Z. 2012. Optimization of tensile strength of poly(lactic acid)/graphene nanocomposites using response surface methodology. *Polym. Plast. Technol. Eng.* 51, 791–799.
- [12] Myers, R. H., Montgomery, D. C. 2002. *Response Surface Methodology*. 2th ed., John Wiley & Sons, NewYork.
- [13] Gholami, H., Arabi, M., Ghaedi, M., Ostovan, A., Bagheri, A.R. 2019. Column

- packing elimination in matrix solid phase dispersion by using water compatible magnetic molecularly imprinted polymer for recognition of melamine from milk samples. *J. Chromatogr. A.* 1594,13-22.
- [14] Arabia, M., Ghaedia, M., Ostovan, A. 2016. Development of dummy molecularly imprinted based on functionalized silica nanoparticles for determination of acrylamide in processed food by matrix solid phase dispersion. *Food Chem.* 210, 78–84.
- [15]. Dyartanti E.R., Susanto H., Widiassa I.N., Purwanto A. 2017. Response surface method (RSM) for optimization of ionic conductivity of membranes polymer electrolyte poly (vinylidene fluoride) (PVDF) with polyvinyl pyrrolidone (PVP) as pore forming agent. *IOP Conf. Series:Materials Science and Engineer.* 206, 012052.
- [16]. Hunter, W.G. and J.S. Hunter. 1978. *Statistics for Experimenters: an Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*, Wiley, New York.
- [17]. Kumar, R. S., Ananthan, G., Prabhu, A. S. 2014. Optimization of medium composition for alkaline protease production by *Marinobacter* sp. GA CAS9 using response surface methodology – A statistical approach. *Biocatal Agric. Biotechnol.* 3, 191–197.
- [18] Ito, A., Takachi, T., Kitada, K., Aizawa, J., Umita, T. 2001. Characteristics of arsenic elution from sewage sludge *Appl. Organometallic Chem.* 15, 266-270.
- [19]. Lee, E.J., Lee, J.H., Shin, Y.C., Hwang, D.-G., Kim, J.S., Jin, O.S., Jin, L., Hong, S.W., Han, D.W. 2014. Graphene oxide-decorated PLGA/collagen hybrid fiber sheets for application to tissue engineering scaffolds, *Biomater. Res.* 18,18–24.
- [20]. Liu, J., Cui, L., Losic, D. 2013. Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. *Acta Biomater.* 9, 9243–9257.
- [21] Heidari, M., Bahrami, H., Ranjbar-Mohammadi, M. 2017. Fabrication, optimization and characterization of electrospun poly(caprolactone)/gelatin/graphene nanofibrous mats. *Mater. Sci. Eng. C.* 78, 218–229.
- [22] Geim, A.K. and Novoselov, K.S. 2007. Breakdown of the adiabatic born-Oppenheimer approximation in graphene. *Nat. Mater.* 6, 198–201.
- [23]. Torğut, G. 2019. Fabrication, characterization of poly(MA-co-NIPA)-graphene composites and optimization the dielectric properties using the response surface method (RSM) *Poly. Test.* 76, 312–319.
- [24]. Qin, G. and Qiu, J. 2019. Graphene/polypyrrole nanocomposites with high negative permittivity and low dielectric loss tangent. *Ceram. Int.* 45, 5407–5412.
- [25]. Wu, H., Huang, X., Qian, L. 2018. Preparation, mechanism and property of metacomposites with carbon materials as fillers. *Eng. Sci.* 2, 17–25.
- [26] Sun, K., Xie, P., Wang, Z., Su, T., Shao, Q. 2017. Flexible polydimethylsiloxane/multi-walled carbon nanotubes membranous metacomposites with negative permittivity. *Polymer.* 125, 50–57.
- [27]. Mittal, G., Dhand, V., Rhee, K.Y., Park, S.-J., Lee, W.R. 2015. A review on carbon

- nanotubes and graphene as fillers in reinforced polymer nanocomposites. *J. Ind. Eng. Chem.* 21, 11–25.
- [28] Bao, Q., Zhang, H., Yang, J.X., Wang, S., Tang, D.Y., Jose, R., Ramakrishna, S., Lim, C.T., Loh, K.P. 2010. Graphene–polymer nanofiber membrane for ultrafast photonics. *Adv. Funct. Mater.* 20, 782–791.
- [29] Kaur, G., Adhikari, R., Cass, P., Bown, M., Gunatillake, P. 2015. Electrically conductive polymers and composites for biomedical applications. *RSC Adv.* 5, 37553–37567.
- [30]. Pihtili, G. 2022. Polymer Composites. Graphene-reinforced novel poly(ace-toxystyrene-coglycidylmethacrylate) composites: Synthesis and optimization of dielectric behaviors using response surface methodology. *Polym. Comp.* 43, 6426–6441.
- [31]. Chuayjuljit, S. and Karnjanamayul, T. 2012. Thermal and flammability properties of wollastonite-filled thermoplastic composites: a review. *Adv. Mat. Res.* 945, 488-489.
- [32]. M. Tanyol. 2017. Malahit Yeşili İçeren Atıksuların Fenton Oksidasyon Prosesi ile Renk Gideriminde İşletme Parametrelerinin Optimizasyonu. *Fırat Üniv. Müh. Bil. Dergisi.* 29, 183.
- [33]. Kumar, R., Singh, R., Kumar, N., Bishnoi, K., Bishnoi, N. 2009. Response surface methodology approach for optimization of biosorption process for removal of Cr (VI), Ni (II) and Zn (II) ions by immobilized bacterial biomass sp. *Bacillus brevis*. *Chemical Engineering Journal.* 146 (3):401-407.
- [34]. El Hassani, K., Beakou, B.H, Kalnina, D., Oukani, E., Anouar, A. 2017. Effect of morphological properties of layered double hydroxides on adsorption of azo dye Methyl Orange, A comparative study. *Applied Clay Science.* 140,124–131.
- [35] Wang, B., Okoth, O.K., Yan, K., Zhang, J. 2016. A highly selective electrochemical sensor for 4-chloro phenol determination based on molecularly imprinted polymer and PDDA-functionalized graphene. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 236, 294-303.
- [36]. Sharma, J., Anand, P., Pruthi, V., Chaddha, AS, Bhatia, J., Kaith, Dr. B.S. 2017. RSM-CCD optimized adsorbent for the sequestration of carcinogenic rhodamine-B, Kinetics and equilibrium studies. *Materials Chemistry and Physics.* 196, 270-283.
- [37]. Mohamed, K., Gerasimov T. G., Abourahma, H., Zaworotko, M. J., Harmon, J. P. 2005. Nanostructure matrix interactions in methacrylate composites. *Mater. Sci. Eng., A.* 409, 228.
- [38]. Feng, Y., Jia, Y., Guang, S., Xu, H. 2010. Study on thermal enhancement mechanism of POSS-containing hybrid nanocomposites and relationship between thermal properties and their molecular structure. *J. Appl. Polym. Sci.* 115, 2212.
- [39]. Kar, E., Bose, N., Dutta, B., Mukherjee, N., Mukherjee, S. 2017. Poly(vinylidene fluoride)/submicron graphite platelet composite: A smart, lightweight flexible

material with significantly enhanced  $\beta$  polymorphism, dielectric and microwave shielding properties. *European Polymer Journal*. 90, 442-455.

- [40]. Gürler, N., Torğut, G. 2021. Graphene-reinforced potato starch composite film: Improvement of mechanical, barrier and electrical properties, *Polymer Composites*. 42:173–180.
- [41]. Şahal, H. Torğut, G., Canpolat E. 2022. Optimization of Electrical Conductivity of SA-graphene Nanocomposites Using Response Surface Methodology. *Chem. Res. Chinese Universities*. 38, 596—602.

# BÖLÜM 10

## HEISENBERG'TE FİZİK VE FELSEFE İLİŞKİSİ

*Murat YILDIZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Prof. Dr. Murat Yıldız, Karamanoğlu Mehmetbey Ü. Fizik Böl., ORCID ID:  
0000-0003-2746-4190

Başlığın üzerine düşünüldüğü zaman şu sonucun açığa çıkacağı aşikârdır: belirsizlik prensibini ortaya koyan Heisenberg' in aslında gerçekliğin kavranması ve tasvirinin en mükemmel şekilde yapılması üzerine kafa yorduğu görülebilir. Bu düşünce Einstein ile Bohr arasında geçen mealen “Tanrı zar atar, Tanrı zar tutar” sözü, ünü devam etmekte olan tartışmaya yol açmış aynı zamanda determinizme görünmez bir sınırlama getirmiştir. Ve bu yorum onu mecburen felsefe ile düşünme çabasına itmiş ve verdiği konferansı “Fizik ve Felsefe (modern bilimde devrim)” adında vermiş, bizim için bu konu hakkında tekrar tekrar düşünmemize yol açmıştır (Heisenberg & Arslan, 2020). Devrim kelimesi gerçekten kitabın başlığına çok uygun bir kelime. Thomas Khun’ un Kopernik Devrimi kitabı aklımıza hemen geliveriyor. Kopernik’ e kadar gelen ve kabul edilmiş olan aynı zamanda toplumsal, sosyolojik, teolojik, felsefik kabul görmüş olan Aristo ve Batlamyus’ un dünya merkezli evren kuramı karşısında hayır, güneş merkezli evren kuramı olmalı diyerek o güne kadar bilinenleri, alt üst ederek buna karşı çıkan bir bilim adamı olan Kpopernik (Kuhn, 2007). Yine Newton Mekaniği olarak da adlandırılan yaklaşık 400 yıllık hükmünü sürdüren sarsılmaz olarak iman edilen bir teori ve karşısında kuantum teorisi denilen yeni bir fizik yaklaşımı. Siyah cisim ışıması, fotoelektrik, belirsizlik prensibi, dalga-parçacık ilişkisi ve daha neler, neler. İnsanı, özellikle bilim adamını hayrete düşüren bu gelişmeler karşısında her bilim adamının bilim felsefesi okuryazarlığına sahip olması gerektiğine inanıyorum. Heisenberg’e bakıldığı zaman antik yunan felsefesinden günümüze kadar derin bir bilgi birikimine sahip olduğu ve bununla bilimi değerlendirdiği görülmektedir. Felsefe bir fizik gibi bilim alanı tam olarak değildir fakat bazı yorumlamalarda bilimin bazı noktalarda durması ve olması gerekir. Çünkü bilimin söyleyecek sözü bitmiştir. Bu budur, sonuçlar bunlardır. Evet, böyle anlarda felsefe özellikle biz temel bilimcilerin imdadına yetişmektedir. Günümüzde medyada yapay zekâ tartışmalarının yapıldığı ortamlarda özellikle (temel bilim ve mühendislik çalışanlarının katıldığı) felsefecilerin de dâhil edilmesi bize tuhaf gelmemeli. Bu kadar ünlü bir fizikçinin böyle bir kitap yazması veya konferansının kitaplaştırılması amatör veya uzman felsefeciler için garip gelmemekte. Kuantum fiziğinin devreye girmesi ve o güne kadar bilinen birçok temel yaklaşımları alt üst etmesi...

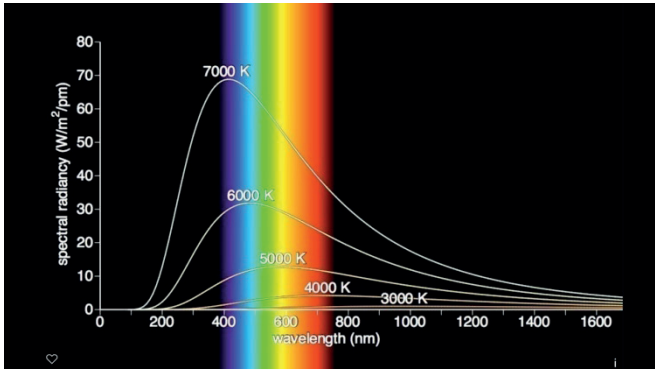
Bu kitap bölümünde Heisenberg’ in yukarıda anılan konferansının yazıya geçirilmiş haliyle kitabının üzerine tekrar düşünerek konuyu derinleştirmek istiyoruz. Bu kapsamda felsefe tarihindeki belli başlı fizikçe bakış açıları, Kopenhag yorumu, görelilik teorisi, kuantum teorisi, çağımızdaki insanın şekillenmesinde modern fiziğin etkileri gibi konu başlıkları altında bu konferansı tekrar değerlendirmek istiyoruz.

Fizikçiler yapısı gereği toplumun herkesiminin bildiği fakat anlaşılabilir olarak nitelendirdiği bir bilim alanıdır. Einstein gibi bilim adamları ile popülerliği daha da artmaktadır. Günümüzde Oppenheimer filmi Japonya’

ya atılan nükleer bombanın atılma sürecini anlatan ve teorik fizikçilerinde oradaki imajını da artıran bu film ile fizik alanının daha da popülerleştiğini söyleyebiliriz. 2024 yılında Nobel ödüllerindeki yapay zekâ çalışmalarının fizik alanından ödüllendirilmesi de bu alanın gündemde kalmasını sürdürüyor. Günümüzde eskiye nazaran her gün birçok buluş yapılıyor ki bazen bulunacak bir şey kaldı mı diye sormadan edemiyor insan. Fakat fizikçilerin bulacağı, keşfedeceği şeylerin biteceğini sanmıyorum. Fizik bilim adamları için gerçeklik, uzay ve zaman gibi soruların, ne zaman bizi oh be dedirtecek derecede açıklanacağını yakın zamanda çözüleceğini düşünmüyorum. Bu düşünceler derin düşünme yapabilen ve bu konuya emek harcamış kişiler arasında olduğunu da unutmayalım. Öncelikle Kuantum teorisi hakkında biraz Heisenberg bakış açısıyla bilgi verelim.

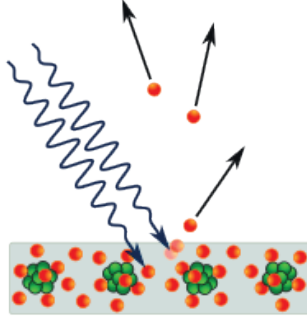
Siyah cisim ışımasını temel düzeyde fizik lisans eğitimi alan bir öğrenci kuantum fiziği dersinde görecektir (şekil 1). Genel itibari ile bu ışımının tasviri ısı sıcaklık ilişkileri ile açıklanmaktadır. Rayleigh ve Jeans bu konuda bazı zorluklarla karşılaşmışlardı.

Planck 1985 yılında problemi atomlar seviyesinde düşünmeye çalıştı. Ve problemi quanta terimi ile yani enerji paketçikleri olarak çözüme kavuşturdu. Fakat Planck, Heisenberg' in kitapta belirttiği gibi; oğluna (Kopernik'ten başlayan Kepler ile devam eden sonuçlanması Newton' da son bulan büyük devrimi kastederek) Newton' un fizikte yapmış olduğu seviyede bir buluş yapmış olabileceğini söylemişti (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 26). Bu buluşunu yaklaşık dört ay sonra yayınlamıştı. 5 yıl boyunca bu konu üstüne pek bir şey yapılamamıştı.



Şekil 1: Sıcaklık değişimlerine göre siyah cisim ışımaları

Einstein'ın yapmış olduğu fotoelektrik etki olarak bilinen ışığın metalden eşik enerjisini aşarak elektron sökme olayını Planck'ın teorisi ile açıklamıştı.



Şekil 2: Fotoelektrik olay

Fotoelektrik olayda metal yüzeyden elektron sökme işlemi ışığın yoğunluğundan bağımsız olarak frekansının daha önemli olduğu ve ışığın frekansı ile Planck sabitinin çarpımı ile elde edilen enerji miktarının elektronun bağlanma enerjisinden yüksek olması gerektiği ortaya çıkmıştı. Bu ortaya çıkış aynı zamanda ışığın tanecikli yapısının da bir ispatı idi. Artık ışık iki karaktere sahip idi. Evet gerçeklik soruları ortaya çıkmaya başlamıştı. Aynı anda nasıl iki karaktere sahip olabilirdi?

Bu sorular devam ederken Rutherford atom nasıl bir şeydir diye düşünürken çekirdeğin küçük bir noktada toplandığı sonucuna varıp buna ait denklemleri ortaya koymuştu. Yüksek enerjili parçacıklar gönderilmesine rağmen oksijen atomu hala oksijen atomu idi, Newton'un mekanik yasalarına uygunluk gösteren parçacıkların çarpışması sonucu artık sistem öncesinden daha farklı bir şeydir. Bohr 1913 yılında Atomun kesikli enerji seviyelerinde kararlı halde bulunabileceğine dair yaklaşımını ortaya koydu. Özellikle Bohr'un hidrojen atomuna ait spektroskopik verilerini başarıyla açıklayan bir model ortaya atması ve deneysel çalışan birçok fizikçi tarafından bu modelin tutarlılığı bazı eksik yönlerine rağmen ispatlanmış oldu. Bu aşamalardan itibaren kuantum mantığına uyan doğru soruları kuantum teorisyenleri sormayı becermeye başlamışlardı. Çünkü 2500 yıldır devam eden bir gelenek kırılmış hatta bir devrim olmuş fizik kanunları değişime uğramıştı. 1920 yıllarıyla birlikte devrime alışılmaya başlanmıştı. 1923 yılında Compton'un yaptığı deneyde x ışınlarının elektronla çarpışması ve saçılma olayının gözlenmesi ışığın tanecik modeli ile açıklanabiliyordu, genel görüş olarak ise gelen ışığın dalgası elektronu titreştirecek ve ardından ışık yoluna aynı frekansla yoluna devam edecekti ama durum farklı idi. 1924 yılında De Broglie yaşanan bu olaylara ışık hem dalgadır hem de parçacıktır cevabıyla yeni bir yaklaşım



getirmiştir ve herhangi bir parçacığı dalga boyunu bulmak istiyorsak, Planck sabitine parçacığın momentumunu bölmek yeterli olacaktır. “1925 yılında *Matris mekaniği* adı verilen veya *kuantum mekaniği* olarak adlandırılan matematiksel formalizm Newton mekaniğinin hareket denklemlerini matrisler arası benzer denklemlerle değiştirildi; enerjinin korunumu gibi Newton mekaniğinin eski sonuçlarının çoğunun yeni şemadan da aynı şekilde elde edilmesi oldukça şaşırtıcı bir deneyimdi. Daha sonra Born, Jordan ve Dirac’ın araştırmaları elektronun konumu ve hızını gösteren matrislerin yer değiştirmedeğini gösterdi. Bu sonuncu olgu kuantum mekaniği ile klasik mekanik arasındaki temel farklılığı açıkça göstermişti. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 30) 1926 yılında Schrödinger parçacığa ait kinetik enerji ve potansiyel enerji tanımlamalarını kullanarak parçacığa ait dalga denklemlerini elde etti ve çok boyutlu uzayda bu denklemler ile parçacığa ait bilgileri sağlayacak yaklaşımı başarı ile sonuçlandırdı. Schrödinger dalga denklemini formalize ederek matris mekaniği ile arasında bir fark olmadığını göstermiş oldu. Bu tasvirleri hidrojen, helyum gibi düşük atom numarasına sahip atomlarda başarılı bir şekilde işlemesine rağmen atom numarasının artması ile birlikte bu formalizmlere uygun yaklaşım metotları ortaya çıkmaya başlamıştı. Zaman geçtikçe daha doğru yaklaşım nasıl olabilir sorusuna ait uygulamalar olasılık dalgası kavramını ortaya çıkarmıştı. Deterministik görüşlerle geçen bin yıllardan sonra bu iki kelime pek de hoş karşılanmamıştı. Sezgisel olarak Aristo felsefesinde potentia kavramı ile eşleşse de Arapça ifade ile kuvve ve fiilin ortasında yer alan fiziksel bir gerçeklik idi. Bu olasılık dalgası çok boyutlu olabilen soyut matematiksel bir nicelik idi. Bu açıklamalardan sonra Kopenhag’da toplanan meşhur fizikçiler nihai formalizm üzerinde anlaşmayı denediler fakat tatminkâr bir sonuca ulaşamadılar. Mikro düzeyde doğayı anlamak zor görünüyordu. Bu varsayımlardan doğadaki belirsizlik ilkesine doğru bir adım atılmış oldu. Gerçekten kabul edilmesi zor bir kavram. Ama ne yazık mı demeliyim yoksa iyi ki bu kavram, var? İnsanoğlu belirsizlik kavramından uzak durmasına rağmen mikro dünyanın vazgeçilmez ilkesi. Bu kavramdan sonra uzlaştırma çabaları içerisinde Bohr’un önerdiği tamamlayıcılık kavramı. Bohr parçacığa ait dalga ve parçacık özelliğini aynı gerçekliğin iki yönü olarak yorumladı. Bu orta yoldan sonra 1927 yılında “Kopenhag Yorumu olarak adlandırılan kuantum teorisinin bir orta yolu bulunmuş oldu. Bu yorum deneysel sonuçlarla son derece uyumlu idi, Einstein itiraz etse de.

### **Kopenhag Yorumu**

Heisenberg’in fizik ve felsefe kitabında belirttiği gibi “Bohr bu durumla ilgili olarak nesne ve evrenin geri kalanı biçimindeki ayırımın keyfi bir ayırım olmadığını ifade etmenin daha gerçekçi olduğunu vurgulamıştı. Atom fiziğinin araştırma alanında bizim gerçek durumumuz genellikle şudur: Belirli bir fenomeni anlamak istiyoruz, bu fenomenin genel doğa yasalarına nasıl çıktığını kavramaya çalışıyoruz. Dolayısıyla fenomene dahil olan incelediğimiz madde

*parçası veya ışınım teorik işleyiş açısından doğal ‘nesnedir’ ve bu yönüyle fenomenin analizinde kullanılan araçlardan ayırt edilmelidir. Bu durum atomsal olayların tasvirinde öznel bir unsurun bulunuşunu tekrar vurgular. Çünkü ölçüm düzeneği gözlemci tarafından kurulmuştur ve hatırdaki tutulmalıdır ki gözlemlediğimiz şey **kendinde şey** olarak doğa değildir, bizim sorgulama tarzımıza göre kendini ifşa eden doğadır. Fizikteki bilimsel çalışma tarzımız, zaten elimizdeki lisan içinde doğa hakkında sorular sormaktan ve yine ellerimizle kurduğumuz deney aracılığı ile bu sorulara cevap aramaktan ibarettir. Bu yönüyle kuantum teorisi Bohr’ un vurguladığı üzere, bize şu kadim bilgeliği hatırlatır: Yaşamda harmoniyi/ahengi arayan kişi varoluş oyununda hem oyuncu hem de seyirci olduğunu asla unutmamalıdır. Öyle anlaşılıyor ki bizim kendi eylemlerimiz doğa ile olan bilimsel ilişkimizde, özellikle çok karmaşık aletlerle doğanın parçalarına doğanın parçalarına nüfuz etmek zorunda kaldığımızda, oldukça önemli hale gelmiştir.” (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 43) Evet Kopenhag yorumu başlığı altında Heisenberg’ in belirttiği kendinde şey, hem oyuncu hem de seyirci olmak terimleri aslında bize çok şey anlatıyor. Aslında fizikte çok bilinen bir örneği young deneyi olarak da bilinen çift yarıktaki girişim deneyi üzerine düşünülürse fotonu veya elektronun fotoğrafik levhada ki etkileşimi üzerinde düşünülürse parçacık hangi delikten geçti sorusu sorulduğu zaman yukarıda bahsedilen olasılık kavramının hangi delikten geçtiği sorusuna cevap vermediği görülecektir. Dolayısı ile olasılıktan olguya geçiş anı gözlem esnasında gerçekleşmektedir.*

### **Atom Fiziği Üzerine Tarihsel Bir Bakış**

Milattan önce demokritos ismi anıldığı zaman atomculuk fikri hemen ön plana çıkar. Antik yunan felsefesini değerli kılan aslında olaylara daha sistematik bir bakış sağlaması idi. Gözlem yaparak kuruyan bir yaprağın izlenmesi sonrada parçalanarak toz zerrelere dönüşmesi Thales’ in Milet’te herşeyin sudan oluştuğu fikrine yöneltti. “*Yine Thalesin öğrencisi Anaximender’ e göre alemlerin sonsuzda sonsuza yaratılıp yok edildiği bir ezeli hareket vardır.*” (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 45) Miletli Anaximenes ise her şeyin havadan oluştuğu söyledi. Bu konuda ki örneği ise su buharının dönüşüm halleridir. Heraklitos ise her şey bir oluştan ibarettir sözü ile literatüre girmiştir. Ve Heraklitos şunu ifade ediyor: “*bilmeliyiz ki savaş her şeyin temelidir, çatışmada adalettir. Her şey çatışma yoluyla var olur ve yok olur.*” (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 47) Bu konuda Heisenberg’ in şu sözlerine kulak verelim: “*eğer ateş sözcüğü yerine enerji sözcüğünü koyarsak modern bakış açımızdan onun sözlerini birebir tekrarlamış oluruz. Enerji gerçekte bütün temel parçacıkların, bütün atomların dolayı ile var olan bütün şeylerin kendisinden yapıldığı tözdür cevherdir ve hareket eden de yine enerjidir. Enerji toplam miktarı değişmeyen bir tözdür ve temel parçacıkların aslında bu tözden oluştukları çok sayıda yapılan deneyler esnasında yaratılan temel parçacıklardan anlaşılmaktadır. Enerji harekete, ısıya, ışığa ve gerilime dönüştürülebilir. Evrendeki bütün değişimlerin*

*temel nedeninin enerji olduğu söylenebilir ki yunan felsefesi ile modern bilimin bu açıdan karşılaştırılması daha sonra yapılacaktır.* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 47) Heisenberg' in bu söylemleri 20. yüzyıl açısından bakıldığında deneysel olarak kanıtlanmış fakat antik yunanda sezgisel demek daha doğru olacaktır. Filozof Parmenides ise var olan vardır yok olan yoktur sözü ile boş uzayın varlığını inkâr etti. Empodokles ise su, hava, toprak ateşten oluşan bir varsayımda bulundu. Bu görüş materyalist bir görüşe doğru evrilmeyi temsil eder. Anaxagoras ise; *“her şey her bir şeyin içinde, ne de ayrı olmaları mümkün, her şeyde her bir şeyin belirli bir oranda olmasından başka.”* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 49) Demokritos ile birlikte her şeyin en küçük yapı taşının atom diyebileceğimiz fikre evrilmiş oldu. Demokritos' un görüşüne göre atomlar arasındaki boşluk atomlar arasında geometri ve kinematığın taşıyıcısı gibi düşünülmekte genel görelilikte ise geometri ile madde arasında bir geçişkenlik mevcuttur. *“tıpkı trajedi ve komedi türlerinin aynı alfabenin harfleri ile yazılması gibi evrendeki sonsuz çeşitlilikteki olaylar da aynı atomların farklı düzenlemeleri ve hareketleri ile gerçekleşebilirdi. Boşluk sayesinde mümkün olabilen geometri ve kinetiğin salt varlık probleminden daha önemli olduğu bir şekilde kanıtlanmıştı. Demokritos' un şöyle dediği rivayet edilir: her şeyin renkli oluşu, tatlılığı, ya da acılığı sadece görünüştedir. Gerçek varlığa sahip olan sadece atomlar ve boş uzaydır.* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 50)”. Bu sözler gerçekten hiçbir deney düzeneği olmadan sadece sezgi ile gözlem ile söylenmiş muhteşem sözlerdir diyebiliriz. Antik yunan felsefesinin üzerinde 2500 yıl geçmiş olmasına rağmen büyük bir saygıyı hak ettiğini söylemek gerekir. Yine Pythagorasçıların şarap tanrısı da diyebileceğimiz Dionisos' un başlangıcına kadar giden din ve matematik arasındaki ilişkiyi kuran, matematiğin tanrının dili olduğunu söyleyen yaklaşımları platon tarafından hiç benimsemese de geometrik şekillerin maddenin tasarlanması üzerine düşünceleri matematiksel formlar olarak dâhil edilmiştir. Modern fizikte yunan felsefesinden yukarıdaki anlatımlardan karşılıkları bulunabilirse proton elektron, nötron, mezon atom örneğini karşılayabilecek terimler olarak söylenebilir. Kuantum mekaniğinde parçacık kavramı örneğin Demokritos' un atomuna modern dünyada nötronu göz önüne alalım. Demokritos' un kesinliğinde nötron için konuşmak biraz daha zordur. Daha çok bir betimlemeden bahsetmek daha doğru olur. Ve bu betimlemede nötrona eşlik eden olasılık dalgası kavramını eklemek yerinde olacaktır. Yunan felsefesinde özellikle Demokritos'ta kabul edilen töz günümüz fiziğinde enerji ile eşleştirmek çok makuldür. Einstein' a ait  $E=mc^2$  formülüne dikkat edildiği zaman kütle enerji dönüşümü çevremizdeki her şeyin heraklitos' un da belirttiği gibi enerji dönüşümü olarak yorumlayabiliriz. Modern fizik Demokritos' un mu yanında olacak yoksa Pythagorasçılarının ve Plâtoncularının mı yanında olacak? Modern fizik açısından temel parçacıklar birbirlerine dönüşebilirler. Dolayısı ile Plâtoncular ve Pythagorasçılarının yanında durur dememiz gerekiyor. Platonun dediği gibi bütün her şey sayılardır sözü bize Schrödinger' in temel parçacıklara ait dalga

fonksiyonlarından parçacığa ait öz değer çözüm kümesi, Plâtoncular ve Pythagorasçılarının dediği her şey matematik formlardır sözüyle de örtüşür. Tabii ki bu sözler modern fizik açısından, kompleks olan zor denklemlerden elde edildiğini göz ardı etmemeliyiz. Antik çağdaki sezgiler günümüzde gerçekten çetrefilli yaklaşımlar çözümler içerir. Kopernik’ ten bu yana artık bilim, teorilerin yanında deneysel doğrulamalarla çalışmaktadır. Bunu göz önünde bulundurmalıyız. Bu arada antik yunan felsefesine de aşırı saygı duyulmasını belirtmeden geçemeyeceğim.

### **Descartes’ ten günümüze felsefe ve kuantum fiziği tartışması**

Platonun mağara alegorisini tekrar burada düşünelim. Mağarada yaşayan insanlar, dışarıdaki hayvanların, cisimlerin, bitkilerin algısını sadece gölgeleri ile müşahede ediyorlardı. Bu insanlardan biri tutsaklıktan kurtularak dışarıdaki dünyayı tüm gerçekliği ile algılayıp kendi arkadaşlarının yanına geliyor ve öğrendiklerini anlatmaya başlıyor. Mağaradan kaçan ve gerçeği öğrenen ve insanlara bunları anlatmayı yapan kişi filozof olarak temsil ediliyordu. 2000 yıl boyunca bu gerçeklik, hikmet bilgisi tanrıdan geldiği ve bize bahşedildiği düşüncesi 1500 lü yıllara kadar etkin bir şekilde bilim dünyasına damgasını vurmuştu. Ama 16. Yüzyıldan itibaren doğa bilimlerindeki hızlı gelişme, bu düşünce üzerinde sarsıntılara sebep olmaya başlamıştı. Burada başka bir konuya değinmeden geçemeyeceğim. Tabii ki burada Avrupalılar antik yunanın bilgisine Müslüman âlimlerin çeviri nüshalarından ancak ulaşabildiler. Özellikle Bağdat bölgesinde halife Me’mun’ un himayelerinde gerçekleştirilen çeviri faaliyetlerinde hepsi özgün olmasa da özellikle Farabi, ibni Sina, heysen, ibni Rüşd, Harezmi, kindi, Fergani gibi bilinen ilk akla gelen isimleri belirtebiliriz ki birçok Müslüman bilim adamı aslında batı rönesansının doğmasına vesile olmuşlardır. Sadece bilim adamları üzerinden değil, aydınlanmayı yaşayan Müslüman dünyanın ticareti, entelektüel bilgi seviyesi batının, batı olmasında etkili olmuştur. Aslında Müslüman dünyasının orta çağ karanlığına gömülürken batıda da uyanma başlamıştır diyebiliriz. Bu bilgilere Frederick Star’ ın kitabında (kayıp aydınlanma) belirtildiği gibi 7. Yüz yıllar ile 13. yüz yıllar arasında Müslüman dünyadaki bilim çalışmaları azami seviyeye çıkmıştı (Frederick Starr, 2022). Şunu da belirtmeden geçmek istemiyorum ki, milattan önce sekizyüzlü yıllar ile üçyüzlü yıllar arasında yaşanan üst düzey yazma, okuma, düşünme faaliyetleri bu işin zirvesi desek abartmış olmayız.

Heisenberg’ in Descartes, Locke, Hume, Berkeley ve Kant üzerine yorumlarını inceleyip üzerinde düşünelim; *“Descartes’ in Felsefesinin temeli antik Yunan filozoflarınınkinden radikal olarak farklıdır. Burada başlangıç noktası temel bir ilke ya da töz değil temel bir bilgiye yönelik teşebbüstür. Ve Descartes fark eder ki kendi aklımız hakkındaki bilgimiz dış dünya hakkındaki bilgimizden çok daha kesindir. Fakat Tanrı-Evren-ben üçlemesinden oluşan bu başlangıç noktası daha baştan akıl yürütmenin ileriki aşamaları için zemini*

tehlikeli biçimde zayıflatıyordu. Platon'un felsefesi ile başlayan madde ve zihin, ruh ve beden arasındaki ayırım şimdi tamamlanmıştı. Tanrı ise hem evrenden hem de benden ayrılmıştı. Yüceltilen Tanrı evrenden ve insandan o kadar soyutlanmıştı ki artık Descartes'in felsefesinde sadece ben ve evren arasındaki ilişkiyi kuran ortak bir referans noktası olarak mevcuttu.

Antik Yunan felsefesi şeylerin ve olayların sonsuz çeşitliliği üzerine düzene kavuşturmak amacıyla birleştirici temel bir ilke ararken Descartes bu düzeni bazı temel ayrımlar aracılığıyla teslim etmeye çalışır. Fakat bu ayırımın sonucu olarak ortaya çıkan üç parçadan her biri diğer ikisine ayrıştırıldığı zaman bir şekilde özünü kaybetmektedir. Tanrı'nın evrende ve ben'de bulunması zorunludur ve yine zorunlu olarak ben de evrenden tam olarak ayrışamam. Descartes bu ilişkinin tartışılmaz zorunluluğunun farkındaydı fakat doğa bilimleri ve felsefe sonraki dönemde *res cogitans* ve *res exstanz* kutuplaşması temelinde ilerledi ve doğa bilimleri ilgisini *rest extensa* üzerine yoğunlaştırdı. Kartezyen ayırımının sonraki yüzyıllar boyunca insan düşüncesi üzerindeki tesiri ne kadar abartılsa yeridir ancak çağımız fiziğinin sonraki gelişme açısından eleştirmemiz gereken de yine bu ayırımın kendisidir.

Kuantum teorisi ile birlikte durum bir dereceye kadar değiştiği için artık Descartes'in felsefi sistemi ile modern fizikteki mevcut durumumuz arasında bir karşılaştırma yapabiliriz. Daha önce belirttiği üzere kuantum teorisinin Kopenhag yorumunda esas itibarıyla bireysel olarak kendimize referansta bulunmaksızın ilerleyebiliriz fakat doğa biliminin insan tarafından biçimlendirildiği gerçeğini ortadan kaldıramayız. Doğa bilimi basitçe doğayı tasvir etmese açıklamaz; o bizimle doğa arasındaki etkileşimin bir parçasıdır; bizim soruşturma yöntemimize işfa olduğu kadarıyla doğayı tasvir eder. Descartes'in hesaba katamayacağı bu ihtimal dünya ve benim aramda keskin ayrımı imkânsız kılıyordu. Einstein gibi seçkin bilim adamlarının bile anlamakta ve kabul etmekte zorlandığı Kopenhag yorumuyla ilgili sorunun izleri takip edildiğinde kökenleri kartezyen bölünmeye kadar gider. Bu bölünme Descartes'ten sonraki üç yüzyıl boyunca insan düşüncesinde derinlemesine nüfuz ettiği için onun gerçeklik meselesine ilişkin gerçekten farklı bir tutumla yer değiştirmesi uzun zaman alacaktır. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 60)" bu cümleler gerçekten harika yazılmış. Heisenberg kuantum mekanikçisi olduğu kadar iyi bir felsefeci olduğu görülebiliyor. Doğa bilimlerinin günümüze başarı ile gelmesi Tanrı-Evren-Ben ayırımının başarılı bir şekilde yapılmasına bağlanabilir. Tabi ki bu insanlığı, bilim adamlarını pozitivist materyalist bir bakış açısına götürse de Descartes' in yaşadığı 1596-1650 yılları arası göz önüne alındığı zaman başarılı olarak görülmesi gerektiği, kilise gibi bir kurumun düşüncüyü ipotek altına alması özgürce düşünmeyi engellemesi, evren modellerini düşündüğümüz zaman bile dünya merkezli evren algısından güneş merkezli evren düşüncesine, kozmolojisine ne kadar zor geçildiği, Kopernik' in, Brahe' nin ve Kepler' in özgürce çalışmadıkları hatırlanarak Descartes' in yaptı-

ğı bu ayrıştırma işleminin başarılı olduğunu düşünüyorum. Kuantum fiziği ile Descartes' in uyuşması evren ve ben bakımından zor olacağı görülmektedir. Gözlenen ve gözlemleyenden oluşan bir deney düzeneğinde veya doğa ile deney düzeneğini birbirinden soyutlamak mümkün görünmemekte. Çift yarıktaki parçacıkların girişimi göz önüne alındığı zaman parçacığın üzerinde ölçüm yapılması, gözlemlenmesi parçacıkla etkileşim anlamına gelir ve tüm deneyin sonucunu farklı hale getirir. Kuantum fiziği Descartes ile uyum sağlaması zor görüldüğünü düşünüyorum.

*“Erken dönem deneyici felsefenin temsilcileri olarak alınabilecek üç filozof Locke, Berkeley ve Hume'dur. Locke; Descartes'in aksine bütün bilginin en nihayet deneye dayandığını kabul eder. Bu deneyim zihnimizin işleyişinin bir kavrayışı veya duyuşu da olabilir. Dolayısıyla bilgi diyor Locke iki düşünce arasındaki uyuşmanın veya uyuşmazlığın kavranmasıdır. Bir sonraki adım Berkeley tarafından atıldı eğer gerçekte bütün bilgimiz deneyden türetiliyorsa şeylerin gerçekte var olduğu ifadesinin hiçbir anlamı yoktu; çünkü eğer deneyim verili bir şeyse onun var olması veya var olmaması arasında hiçbir fark yoktu. Dolayısıyla kavranmış olmak var olmakla özdeşti. Bu düşünce çizgisi daha sonra tümevarım ve nedenselliği reddeden dolayısıyla ciddiye alındığı takdirde deneysel bilimin bütün temellerini yıkabilecek bir sonuca ulaşan Hume tarafından aşırı şüphecilğe kadar genişletildi.*

*Deneyici felsefe geleneği içinde ifadesini bulan metafiziksel gerçekliğin eleştirisi 'varlık' kavramının naif kullanımlarına örnek yönelik olarak bir uyarı olduğu sürece tamamen yerindedir. Bu felsefenin olumlu ifadeleri de aynı bağlamda eleştirilebilir. Kavrayışlarımız gerçekten renkler veya sesler yığınyından ibaret değildir; kavradığımız şeyler zaten bir şey olarak kavranmıştır burada 'şey' sözcüğündedir ve dolayısıyla gerçekliğin nihai unsurları olarak şeyler yerine duyu algılarını koymakla bir şey elde edip etmediğimiz şüphelidir. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 62)”* Deneyici felsefenin anlayışı kuantum fiziğinin yapısı ile birlikte düşünülürse bu fizik anlayışına uygulanamayacağı aşikâr olarak görülmektedir. Newton mekaniği için düşünülürse ölçümler deneysel olarak alınabileceği için uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Deneyici felsefe ve Descartes felsefesinin birleşebileceği nokta Kant' ın felsefesi olacaktır. “Kant' ın a priori yaklaşımı deneyden çıkarılmadığı sonucuna varmıştır. Deneysel bilgi ile a priori bilgiyi birbirinden ayırt etmektedir. Analitik ve sentetik önermeleri de birbirinden ayırmaktadır. Analitik önermeler basitçe mantıksal önermelere dayanır ve onların reddedilmesi kendi içinde tenakuza yol açar. Analitik olmayan önermeler ise sentetik olarak adlandırılmaktadır. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 63)”

Yukarıdaki bilgilerden Heisenberg' in şu sözlerine kulak verilebilir;

*“Biz ve evren arasındaki etkileşim aracılığı ile geçmişte şekillenmiş olan herhangi bir kavram ya da bir sözcük anlamları bakımından gerçekten da-*

kiklikle tanımlanmamıştır; yani onların (kavramlar ve sözcükler) evrende yolunuzu bulmada bize nereye kadar yardımcı olabileceklerini tam olarak bilemiyoruz. Çoğunlukla bizim içsel ve dışsal deneyimimizin geniş bir alanına uygulanabilir olduklarını biliyoruz, fakat pratikte onların uygulanabilirliğinin limitlerini asla tamlıkla da bilemiyoruz. Bu ‘varlık’ ‘uzay ve zaman’ gibi en basit ve en genel kavramlarda bile böyledir. Dolayısıyla saf akıl aracılığı ile mutlak hakikate ulaşmak asla mümkün olmayacaktır. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 67)

Evet, kavramlar kesinlikle anlaşılmasa da modern bilim kavramlarının kullanımı ile bilimsel düşünce metodunun merkezinde yer alacak kullanımı apriori olacaktır. Heisenberg kuantum fiziği ile Newton mekaniği arasındaki ilişki üzerine şunları söylemekte: “Kuantum teorisinin gelişimi bize durumun şu terimle de tasvir edilmesi gerektiğini öğretti doğadaki olayların tasviri için nerede Newton mekaniğinin kavramları kullanılabiliriyorsa oradan Newton’ un formüle ettiği yasalar da kesinlikle doğrudur ve daha fazla iyileştirilemezler. Fakat elektromanyetizma fenomeni Newton’cu kavramlar aracılığı ile tamlıkla tasvir edilemezler. Dolayısıyla elektromanyetik alanlar ve ışık dalgaları maxwell, lorentz ve Einstein tarafından yapılan teorik analizleriyle birlikte, Newton mekaniği tutarlı ancak ondan tamamen farklı olan yeni bir kapalı aksiyomlar ve tanımlar sistemine matematiksel sembollerle temsil edilebilen yeni kavramlara yol açtı. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 73)”

### **Görelilik Teorisi**

Bu teorinin en önemli sonuçlarından birisi kütle ve enerjinin eşitliği diyebiliriz. Formül olarak ifade edersek  $E=mc^2$  kütlelerin enerjiye dönüşümünü ifade eder. Yine ışık hızına yaklaşıldıkça kütledeki artış ve kinetik enerjideki artış rölativistik teoriden çıkarılabilir. İlk ortaya atıldığı zaman bu formüller bir devrim olarak görülmesi yanında kanıtlanması zordu. Görelilik teorisinin felsefi tartışmasını Heisenberg şu şekilde yapmıştır: “Felsefe ve bilimin ilk çağlarından bu yana insan aklını meşgul eden kadim felsefi problemler yeniden gündeme geldi. Uzay sonlu mudur yoksa sonsuz mu? Zamanın başlangıcından önce orada ne vardı, zamanın sonunda ne olacak ya da herhangi bir başlangıç veya son yok mu? Bu sorulara farklı felsefelerde ve dinlerde farklı cevaplar bulundu: örneğin Aristo’nun felsefesinde evrenin toplamı toplam uzayı sonsuzca bölünebilir olmasına rağmen sonluydu. Uzay cisimlerin yer kaplamasına bağlı olarak vardı, cisimlerin olmadığı yerde uzay yoktu. Evren, yeryüzü, Güneş ve gezegenlerden oluşuyordu sonlu sayıdaki cisimlerden Yıldız küresinin ötesinde uzay yoktu dolayısıyla evrenin alanı sonluydu. Kant’ ın felsefesinde bu mesele kendisinin antinomiler olarak adlandırdığı cevaplanamaz sorulara dahil di çünkü iki farklı argüman karşı sonuçlara yol açıyordu: uzay sonlu olamaz çünkü uzayın bir sonu olabileceğini tasavvur edemeyiz uzayda hangi noktaya ulaşırsak ulaşalım daima daha ötesini gidebileceğimiz hayal edebiliriz aynı zamanda uzay sonsuz olamaz çünkü uzay hayal edebileceğimiz bir şeydir ve

sonsuz bir uzay hayal edemeyiz. Bu ikinci tez için Kant'ın argümanı birebir tekrarlanmamıştır. Uzay sonsuzdur cümlesi bizim için olumsuzdur; uzayda bir sona ulaşamayacağımız anlamını taşır. Kant içinse uzayın sonsuzluğu gerçekten verilidir yani o bizim için ifade edilmesi oldukça güç bir anlamda 'vardır' Kant'ın ulaştığı sonuca göre uzayın sonlumu sonsuz olduğu sorusuna rasyonel bir cevap verilemez çünkü Evren bir bütün olarak bizim deneyimimizin bir nesnesi olamaz.

Kant'ın felsefesi daha sonra dikkatleri şu gerçeğe yöneltti: uzay ve zaman kavramları doğanın kendisine değil doğa ile bizim ilişkimize bağlıydı öyle ki bu kavramları kullanmaksızın doğayı tasvir etmemiz mümkün değildi. Sonuç itibarıyla bu kavramlar bir anlamda aprioridir, gerçekte deneyimin sonucu değil koşulludurlar ve genellikle kabul edildiği üzere yeni tecrübeler aracılığıyla erişilemezler. Dolayısıyla değişim zorunluluğu büyük bir sürpriz olarak ortaya çıktı. Bilim insanları ilk kez gündelik yaşamın kavramlarını modern deneysel biliminin rafine tecrübesine uygularken ne kadar ihtiyatlı olmak zorunda olduklarını öğrendiler. Bu kavramların Newton mekaniğinin matematikselliğindeki ya da Kant'ın felsefesindeki dikkatli bir analizindeki en dakik ve en tutarlı formülasyonları bile son derece kesin ölçümlerinin mümkün kıldığı kritik analizleri karşısında koruma sağlayamamıştı. Bu uyarının modern fiziğin gelişiminde ne kadar faydalı olduğu sonradan kanıtlandı. Ve eğer görelilik teorisinin başarısı fizikçileri gündelik yaşamdan alınan veya klasik fizikten tervüs edilen kavramların kritik edilmeksizin kullanımına karşı uyarı olmamış olsaydı kuantum teorisini anlamak kesinlikle çok daha zor olacaktı. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 92)

Kuantum teorisinin Kopenhag yorumuna yönelik eleştiriler halen sürmektedir. Birinci grup bu yorumun devamlılığını istemekte fakat klasik fizikten de çok ayrılmak istememektedir. Bu durum aslında yorumla alakalı olmaktan ziyade işin felsefesini değiştirmek olarak düşünülebilir. İkinci grup Kopenhag yorumunu mutlak manada doğru olduğunu özellikle kuantum teorisini zorunlu olarak bu yoruma doğru, zorunlu olarak evrilmesi gerektiğini söylüyorlardı. Son grup ise Einstein'ın da içinde bulunduğu Kopenhag yorumunun felsefi yönünü bir türlü kabul etmiyorlardı, içselleştirmek istemiyorlardı. Kopenhag yorumunun deneysel olarak açıkladığı bazı fenomenleri arkamıza alarak bizi sıkı bir pozitivist hale getirmesi konusunda daha dikkatli olmamız gerekmektedir. Bu düşüncelerin karşısında "saklı değişkenler" yaklaşımı ile deneysel sonuçlarında fark edilmeyen ve deney sonuçlarını nedensel yollardan belirleyen gizli değişkenler olduğu varsayılmaktadır. Bohm bu konuda "kuantum teorisinin sınırları dahilinde kesin, rasyonel ve objektif bireysel sistemleri terk etmek zorunda değiliz. (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 94)" ancak bu objektif tasvir kendisini hali hazırdaki fiziksel gerçeklikle çok az ilişkili olan bir tür 'ideolojik süper yapı' olarak sunar. Çünkü Bohm'un yorumunun saklı parametreleri kuantum teorisi değişmeksizin kaldığı sürece



*gerçek süreçlerin tasvirlerinde asla gerçekleşmeyecek türdendir.* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 95).

Kuantum mekaniğinin bizim algıladığımız gerçeklik algısı ile pek uyuşmayacağı açıktır. Çünkü saklı değişkenler, zeron yaklaşımları aslında biz insanoğlunun mutlak Gerçekliği arama isteği, arzusu veya belirsizliğin bize verdiği o huzursuzluk yüzünden sürekli çalışmalar devam edecek görünüyor. 2500 yıllık bilim serüvenimizde kırılma noktalarındaki değişmezlik ısrarımız gelen belirsizlik ile nasıl mücadele edeceğimiz korkusu gibi görünüyor. Yukarıda verdiğimiz bilgileri bir de şu açıdan bakarak tekrar değerlendirelim. Bilim insanların yetiştiği toplumda dinsel veya politik bakış açılarına göre yaptığı araştırmalar üzerinden tekrar değerlendirilebilir. Bizim yetişme tarzımız çocukluğumuzdaki ve gençliğimizdeki kurduğumuz sosyal çevrede bizi biz yapan düşünceler şekillendirmekte. Bu cümleler kendimizin, ben tarafından ortaya çıkarılması olarak yorumlansa da toplumun, cemiyetin dinin de etkisini göz ardı etmemeliyiz. Hem bilim adamı olmak hem toplum içinde olabilmek. En bilinen örnek olarak Einstein'ın belirsizlik prensibi, kuantum teorisi ile ilgili olarak Tanrının zar atmaması olarak yorumlaması ve uzun yıllar muhalefette kalması yukarıdaki cümleleri destekler mahiyette olduğunu göstermemekte midir? Kepler'ın pythagorasçı Plâtoncu etkilerden kendi üzerinde meydana gelen Tanrının dilinin matematik olduğu ve bütün çalışmalarını mükemmel bir sistem tasarlaması düşüncesini bu kaynaktan aldığını düşündüğümüz zaman yukarıda ki cümleler acaba haklı mı? Bilimin ısıttığı dinin ise ısıttığı düşüncelerinde yetişen bilim adamlarının sıcaklık hislerini tatmin etmek istemesi çok mu tuhaf karşılanmalıdır?

Heiseberg' in doğayı anlama yönüyle, tasvir etme şekliyle söylediklerini belirtmekte fayda var: ” *Fiziğin bilimin bir parçası olduğunu ve bu yönüyle doğanın anlaşılmasını ve tasvirini amaçladığını söyleyebiliriz. Bilimsel olsun ya da olmasın herhangi türden bir anlama çabası lisanımıza düşüncelerimizin iletişimine bağlıdır. Fenomenlerle ilgili bütün tasvirler deneyler ve deneylerin sonuçları yegâne iletişim aracı olarak lisana dayanır. Bu lisanın kelimeleri gündelik yaşamın kavramlarını temsil ederler ki bunlar fiziğin bilimsel lisanında klasik fiziğin kavramları olarak rafine edilmişlerdir. Bu kavramlar olaylara deneyi düzeneklerine ve onların sonuçlarına yönelik açık seçik bir iletişim için yegâne araçlardır. Dolayısıyla eğer atom fizikçisinden deneyleri esnasında gerçekten ne olup bittiğini bir açıklaması istenirse ‘açıklama’ ‘gerçeklik’ ve ‘olup bitme’ gibi sözcükler sadece gündelik yaşamın veya klasik fiziğin kavramlarına referansta bulunabilir. Fizikçi bu temelden vazgeçer geçmez müphem olmayan iletişim araçlarından mahrum kalacak ve bilimini sürdüremeyecektir. Dolayısıyla ‘gerçekte ne olup bittiğine’ yönelik herhangi bir ifade klasik kavramlar çerçevesinde bir ifadedir ve -termodinamik ve belirsizlik bağıntıları nedeniyle- bizatihi doğası gereği ilişki içinde olduğu atomik olayın detayları açısından nakısdır. ‘Açıklama’ sözcüğü klasik kavramların kullanımına referansta bulundu-*

ğu, gözlemler arasındaki uzaya değil, sadece gözlem noktalarını uygulanabilir olduğu için kuantum teoriksel süreçler dahilinde ardışık iki gözlem arasında ‘olup bitenin tasvir edilmesi’ talebi in adjecto bir çelişkidir. Bu noktada kuantum teorisinin Kopenhag yorumunun hiçbir şekilde pozitivist olmadığı belirtilmelidir. Çünkü pozitivism gerçeğin unsurları olarak gözlemcinin duysal algılarına dayanırken, Kopenhag yorumu herhangi bir fiziksel yorumun temeli olarak klasik fiziğin kavramlarıyla tasvir edilebilir şeyleri ve süreçleri yani fiili/olgusal olanı kabul eder. Ayı zamanda mikroskobik fiziğin yasalarının istatistiksel doğasının kaçınılmaz olduğunu görüyoruz çünkü fiili olanın kuantum teoriksel yasalardan dolayı her türden bilgisi kendi doğası itibarıyla nakıs bilgidir. Materyalist ontoloji çevremizdeki evrenin var olma biçiminin, dolaysız fiili oluşunun atomik alana genişletilebileceği illüzyonuna dayalıdır. Ancak bu genişletme çıkarım imkânsızdır. ... Lorentz dönüşümü gibi doğanın asli özelliği olarak kabul edildiği ve şimdiye kadar gerçekleştirilen bütün deneylerin bu yaklaşımı desteklediği sürece Kopenhag yorumunun kaçınılmaz olduğunu rahatlıkla varsayabiliriz.” (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 104) Heisenberg’ in kuantum teorisi ve maddenin yapısı konusunda söylemiş olduğu çıkarımları tekrar değerlendirelim. Giriş bölümünde Thales, Aristo, Heraklitos gibi düşünürlerin fikirlerinden bahsetmiştik. Aristo’nun özellikle öz form aracılığı ile salt olasılıktan, imkândan olguya fiile geçer. Yani heykel, heykeltıraş onu yontmadan önce mermerde potansiyel olarak vardır. Descartes ile alakalı yukarıdaki paragraflarda res cogitans ve res extansa kavramlarından söz etmiştik burada madde kavramı ile ilişkilendirirsek maddenin karşıtı olarak zihin düşünülmüştü. Günümüze kadar gelen gelişmeler kimyasal fiziksel görüşlerle birlikte pauli prensibine göre çalışan atomun bizde ki madde tasavvuruna en iyi açıklama getireceğini düşünüyorum. Heisenberg’ in umudu yüksek enerji bölgelerinde teorik çalışmalar ve deneysel çalışmalar sayesinde günün birinde madde ile alakalı bütün sorularımıza açıklama verecek bir sonuç olabileceğini complete understanding ‘tam bir anlayış’ kavramı ile Aristo’ nun 2500 yıl önce imkân-fiil potentia’ nın fiile dönüştüğü anlamada maddenin formlarının sonuçları ile maddeye ait doğa yasalarının ifade edilebileceği matematiksel çerçevenin çözümlerinin ortaya çıkabileceğini ifade ettiğini söyleyebiliriz.

### Gerçeklik

Yunan felsefesinin doğuşundan günümüze kadar birçok bilimsel gelişme olmasına rağmen kuantum teorisi kadar gerçeklik algımızı değiştiren başka bir devrim olmadığı kanaatindeyim. Özellikle bir fiziksel olayın gerçekliği nedir sorusuna gözlemcili mi, gözlemcisiz mi gibi absürd cevaplarla bize geri dönmesi kadar can sıkıntılı bir durum yoktur diye düşünüyorum. Fakat kuantum fiziğinin diline geçemedik mi acaba veya Newton mekaniğinin cümleleriyle daha doğru olarak lisanıyla kuantum mekaniğini anlamaya mı çalışıyoruz? Lisan kelimesi fizik için matematik olarak düşünmemiz doğru olacaktır. Genel görelilik çalışmalarında Öklid geometrisinin yetersiz kalma-

sı ve en iyi açıklama için Riemann geometrisinin bu teoriden yaklaşık yüzyıl önce ortaya çıkması bir anlamda büyük bir şans olarak değerlendirilmesi ve bu dil ile önemli bir keşif yapmak Einstein ile gerçekliğe kavuşmuştu. Aristo mantık bilimini kurarak çıkarımlar ve sonuçlar arasında sağlam analitik düşünce inşa etti. Bunun yararı biz günümüze kadar bilimsel düşünme yeteneğimizi evrensel hale getirdiğini düşünebiliriz. Dilin zenginleşmesi ile mantık indirgemeleri arasında bazen şairler arasında şiddetli itirazların olduğu da görülebilir. Burada Heisenberg' in kitabındaki Goethe' nin Faust' ta yazdığı şiiri burada düşünebiliriz:

*“Zaman israf etme, çok hızlı akar zira  
Ancak metot öğretebilir sana vakit kazanmayı;  
Onun için genç dostum, tavsiye ederim,  
Eğitime mantıkla başlamayı.  
Böylece aklın keskinleşir,  
Ruhun terbiye edilir,  
Öyle ki basiretle aklı izlesin,  
Sapkınlık yoluna düşmesin.  
Sonra nice zaman öğretecekler sana,  
Aklın yemek içmek gibi,  
Düşüncesiz eylemlerinin bile,  
Bir usul gerektirdiğini: bir, iki, üç!  
Aslında düşüncenin ince örgüsü,  
Dokumacının tezgahına benzer,  
Bir pedal bin ipliği oynatır,  
Mekikler hızlıca gelir gider,  
Görünmez iplikler akar,  
Bir vuruş bin düğüm atar,  
Sonra şu senin Bilge çıka gelir göstermeye,  
Ve ispatlamaya, neyin ne olması gerektiğini,  
Birincinin şöyle ve ikincinin de böyle,  
Üçüncü ve dördüncüyü çıkarsamayı gördüğümüzden,  
Ve eğer birinci ve ikinci yoksa  
Üçüncü ve dördüncünün imkânsızlığını.*

*Budur bütün ülkelerin okumuşlarının değer verdiği,*

*Aralarından hiç dokumacı çıkmasa bile.*

*Bir canlı teşrih ve tasvir etmek isteyen,*

*Önce canlı ruhu uzaklaştırmaya çalışır oradan,*

*Sonra ruhsuz parçalar elinde,*

*Yalnızca oradadır kaybı heyhat! –ruh bağı.”* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 121)

Şiir bir anlamda Aristo’ nun, mantığının çok önemli olduğunu, kararlarımızda ne kadar etkili olduğunu, ama hayatında bazen mantık dışı örgülerinin de olduğunu, sevgi gibi bir duygunun hikmet gibi bir algının da mantık örgüsüyle anlamlandırılmasının bazen bizi bizlikten çıkardığını da belirtmek isterim.

Heisenberg lisan konusunda; *“Klasik mantıkta var sayıldığına göre eğer bir ifadenin bir şekilde anlamı varsa ya ifade ya da ifadenin değili doğru olmalıdır. Burada ‘bir masa var’ veya ‘burada bir masa yok’ ifadelerinden ya birincisi ya da ikincisi doğru olmak zorundadır. Tertum non datur yani üçüncü bir ihtimal mevcut değildir. İfadenin kendisinin mi değilinin mi doğru olduğunu bilemeyiz ancak gerçekte ikisi birden ikisinden biri doğrudur. ...*

*Dolayısıyla doğal lisanın kendisine uygulanmayan bir mantıksal şemanın tamamlanması kendi içinde çelişkili olacaktır. Yine de Weizsacker burada lisanın çeşitli seviyelerinde ayırım yapılabileceğini işaret etmektedir. Fakat Weizsacker önerdiği üzere nasıl klasik fizik kuantum teorisi için hep bir a priori ise aynı şekilde klasik mantıkta kuantum mantığı için hep a priori olabilir. Böylece klasik mantık kuantum mantığında sınırlayıcı bir durum olarak içerilecek fakat sonucusu çok daha genel mantıksal paterni oluşturacaktır. ...*

*Gündelik yaşamda gerçek fenomenlerle ne yapıyorsak atomik olaylarla ilgili de deneyler yaparken şeyler ve olgular da aynı şeyi yapmalıyız. Fakat atomlar veya temel parçalar kendi başlarına gerçek değillerdir onlar şeyler ve olgulardan biri olmaktan çok potansiyeliler ve olasılıklara evrenini oluştururlar.”* (Heisenberg & Arslan, 2020, s. 130)

Yukarıdaki fikirlerden kuantum teorisinin mantığına geçiş sürecinde olduğumuzu anlıyoruz. Klasik fiziği o kadar iyi yorumlayabiliyoruz ki yaptığımız bilimsel çalışmalarda bu alanda kesin sonuçlara ulaşabiliyoruz. Kesin kelimesi bizim için harika bir kelime. Zaman geçtikçe kuantum mekaniğinin mantığına, lisanına da dahil olacağımızı düşünüyorum.

Klasik fiziğin ve diğer bilim dallarının ve sonucundaki teknolojinin, kuantum teorisine kadar dünyaya, aya, evrene bakışı tamamen fayda amaçlı ve bunlardan hırsla bir şey elde etmektir (hala da sürdürdüğünü gözlemlemekteyiz ve batıda kilisenin öncülüğünde 18. yüzyıla kadar korkusunu çektiği ve hala da devam eden kaygı ile bilimin gelişmesiyle Tanrıdan uzaklaşmak anlamına geleceğini düşündüğü ,diğer din gruplarında olduğu gibi bu evrimin nereye kadar gideceğinin kestirilememesi gibi). Fakat kuantum teorisinde bulunan belirsizlik, dolanıklık, gerçeklik gibi kavramlar üzerine insanoğlu tekrar düşünerek veya zaman ayırarak kendisine hitap eden zihin, yaşam, ruh kavramlarını modern fizik sayesinde ve yol açtığı felsefe ile tekrar düşünmeye başladığını belirtmek istiyorum. Deterministik bakışın, katılığının çözülme-ye başladığı da gözlemlenebilir. Belki de kuantum teorisine gerçeklik ile insan düşüncesi ve zihni arasında bilinmezliğin kapısını ufak aralamış ve kapı kapanmasın diye ayağını kapıya koymuş olabilir. Ve bu kapı aralığı kuantum teorisine ile sonuna kadar açılırsa belki de bütün insanlığın birlikte yaşayabileceği aşağı yukarı tinsel olarak dengede olabileceği bir aydınlık ortam doğabilir.

## Kaynakça

- Frederick Starr, Ç. Y. (2022). *Kayıp Aydınlanma*. İstanbul: Kronik.
- Heisenberg, W., & Arslan, Ç. İ. (2020). *Fizik ve felsefe Modern Bilimde Devrim*. İstanbul: Küre Yayınları.
- Kuhn, T. S. (2007). *Kopernik Devrimi ( Batı düşüncesinin gelişiminde gezegen astronomisi*. (D. B. Çevirenler:Halit Turan, Dü.) Ankara: İmge yayınevi.

# BÖLÜM 1

## AGAT OLUŞUM MEKANİZMALARI VE AGAT TÜRLERİ

*Meltem GÜRBÜZ*<sup>1</sup>

*Başak BEKTAŞ*<sup>2</sup>

1 Dr.Öğr.Üyesi. Meltem GÜRBÜZ, <https://orcid.org/0000-0003-2501-0697>, Mersin Üniversitesi, Takı Teknolojisi ve Tasarımı Yüksekokulu, Çiftlikköy, 33343 Mersin

2 Başak BEKTAŞ <https://orcid.org/0009-0001-2700-703X>, ME.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Gemoloji Anabilimdalı, Çiftlikköy, 33343 Mersin

## GİRİŞ

Silika grubu süstaşları, dünya genelinde en yaygın bulunan süstaşı grubudur ve kimyasal formülleri  $\text{SiO}_2$  'dir. Bu grubun üyeleri, ana elementler olan Si ve O' e ek olarak eser miktarda bulunan farklı elementler (Fe, Ni, Cr, Cu gibi) sayesinde çeşitli renklerde oluşur (Götze at all, 2001; Kaydu Akbudak at al., 2018; Başıbüyük vd., 2020). Ayrıca, bu taşların kristalin, kriptokristalin veya amorf formlarda bulunması da renk çeşitliliğini artıran bir diğer faktördür. Agat, bu grubun önemli üyesidir.

Bu bağlamda, agat ve kuvars arasındaki ilişki, her ikisinin de silika temelli olması ve benzer kimyasal bileşime sahip olmasıyla açıklanabilmektedir. Kuvars genellikle daha şeffaf ve iyi tanımlanmış kristaller halinde bulunurken, agatlar ise mikrokristalli (lifs-iğnems), bantlı yapılar şeklinde, çeşitli renklerde ve desenlerde görülmektedir (Candan vd., 2022; Başıbüyük vd., 2023b).

Agatlar, oldukça canlı ve çeşitli renklerde gelişebilir ve genellikle konantrik bantlar halinde renk zonlamaları gösterir. Ancak, soluk renkli ve estetik açıdan yetersiz görünen agatlarda iyileştirme yöntemlerine başvurulur. Bu nedenle, boyama ve ısı işlem gibi teknikler kullanılarak agatların renkleri iyileştirilir (Hajalilou and Vosug, 2008; Yazdi, et. al., 2016).

Her bir agat türünün kendine has özellikleri vardır. Aynı agat türünün kesilmiş parçaları bile farklılık gösterebilmektedir. Agatlar, genellikle içinde saklı olan deseni ortaya çıkarmak için dilimlenmesi gereken yuvarlak nodüller halinde bulunmaktadır. (Schumann, 2005; Başıbüyük vd., 2023a).

Agat, doğal ortamda riolitik ve bazaltik gibi volkanik kayalar içinde bulunan silisli, yarı değerli bir taştır. Genellikle bantlı yapılarıyla tanınır ve çeşitli renklerde ve desenlerde bulunmaktadır (Brzys, 2010). Saydam veya yarı saydam bir yapısı vardır. Mohs sertlik skalasında 6.5-7 arasında değişen bir sertliğe sahiptir, bu da onu oldukça dayanıklı bir mineral yapmaktadır. Agatın yoğunluğu  $2.58-2.64 \text{ g/cm}^3$  arasında değişmektedir. Kırılma indeksi ise 1.53-1.54 arasında değişir ve oldukça parlak bir yüzeye sahiptir (Schumann, 2005).

Agatlar, insanlık tarihinde yaklaşık 16.000 ila 20.000 yıl öncesine dayanan dönemlerde kullanılmış renkli ve desenli değerli taşlardır. Achates Nehri'nden isimlerini alan bu taşlar, antik çağlarda dekoratif eşyalar, kullanışlı araçlar ve süslenme (takı) araçları yapımında kullanılmıştır (Hatipoğlu, 2017; Kaydu Akbudak vd., 2017a, 2017b). Özellikle Hindistan'ın Khambat bölgesinde Paleolitik dönemde agat boncuklar üretilmiştir (Jr, 1982). Moğollar, Mısırlılar, Sümerler ve Babilliler tarafından mücevher, kadeh, testi ve mühür yapımında tercih edilmişlerdir. Agat madenciliği, 1497'de Almanya'da başlamış ve 1800'lerin sonlarında popülerlik kazanmıştır.



Agatlar, dünya genelinde geniş bir dağılıma sahiptir ve erozyona karşı dirençli oldukları için oluşum yerlerinden uzak mesafelere taşınabilmektedirler. Nehirler, buzullar, buzdağları, dalgalar ve okyanus akıntıları bu taşınmayı kolaylaştırmaktadır (Brzys, 2010).

## 1. AGAT OLUŞUM TEORİLERİ

Agat oluşum faktörleri arasında silika ve iz elementlerin kaynağı, hidrotermal sıvıların hareketi, çeşitli sıvıların karışımı, iklim ve çevresel koşulların değişimi, volkanik patlamaların etkisi, jeolojik zamanın uzunluğu ve meteorik suyun katkısı yer almaktadır (Biçer, 2016). Ayrıca, agatların oluşum süreci sırasında içerisinde buldukları kayaç türü de önemli bir faktördür. Tortul kayaçlarda oluşan agatlar, küçük çatlak ve kırıklar aracılığıyla kayaç içine nüfuz eden silika zengini sıvıların varlığına dayanmaktadır. Magmatik kayaçlarda oluşan agatlar ise, genellikle lavların soğuması sırasında oluşan boşluklarda kristalleşmektedir. Agatların oluşum süreci, genellikle yüz milyonlarca yıl sürmektedir ve çeşitli faktörlerin etkisi altında şekillenmektedir. Bu süreçte, minerallerin birikmesinde, basınç, sıcaklık ve kimyasal etkileşimler gibi faktörler rol oynamaktadır (Brzys, 2010). Agat oluşum teorileri ise şu şekilde sıralanmaktadır (Şekil 1).

**Hidrotermal Aktivite Teorisi:** Agatlar, yer kabuğundaki sıcak su ve buharın mineralleri taşıyarak yeraltı boşluklarına sızması ve silis birikimiyle oluştuğunu savunmaktadır.

**Volkanik Aktivite Teorisi:** Agatlar, volkanik kayaların gaz boşluklarında, magmanın soğuyup kristalleşmesi sonucu oluşan silika zengini sıvılarla dolarak oluştuğunu savunmaktadır.

**Meteorik Su Teorisi:** Agatlar yer yüzüne düşen yağmur veya kar suyu gibi meteorik suların yer altına sızarak silika ile zenginleşmesi ve çatlakları doldurmasıyla oluştuğunu savunmaktadır.

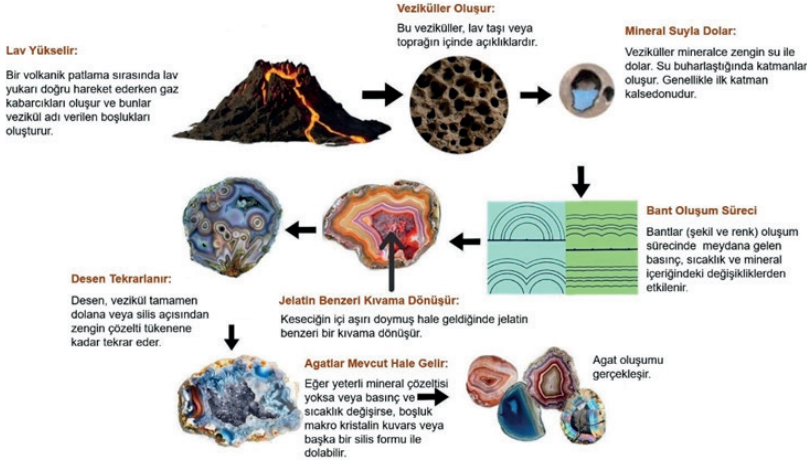
**Kriptokristalin Silika Yığılması Teorisi:** Agatların, mikroskobik boyutta kristallerin yavaşça birikmesi ve sıkışmasıyla ince, opak ve bantlı bir yapı oluşturduğunu savunmaktadır.

**Giriş Teorisi:** Agatların oluşumunun, içeriye doğru bir akışla ve silika zengini sıvıların iç bölgelere girişiyle gerçekleştiğini savunmaktadır.

**Sızma Mekanizması Teorisi:** Silika jel içindeki iz elementlerin katılımla bant oluşumu gerçekleştiğini ve silika kristalleşirken, iz element iyonları silika moleküllerinden büyük olduğundan, silika liflerinin birbirine dolanarak agatları oluşturduğunu savunmaktadır.

**Kimyasal Birikim Teorisi:** Silika minerallerinin birikmesi ve kristalleşmesiyle agatlar oluştuğunu savunmaktadır.

**Silika Jel Teorisi:** Silika jel tabakalarının kristalleşmesi ve çözülmüş minerallerin bir araya gelmesiyle, içerisine yeni silika zengini sıvıların girmesine izin vererek agatların oluştuğunu savunmaktadır (Brzys, 2010).



Şekil 1. Agat Oluşum Teorisi (GeologyIn, 2016)

## 1.1. AGAT TAŞININ OLUŞUMUNDA SİLİKANIN ROLÜ

Agat minerali, silika minerallerinin birikmesi ve kristalleşmesi ile oluşmaktadır (Şekil 3). Silika, agat içinde bantlar ve desenler oluştururken aynı zamanda jel membranlarının oluşumuna ve kristalleşmesine de katkıda bulunmaktadır (Brzys, 2010). Süreç boyunca, çeşitli mineral katalizörler ve iz elementlerin etkisiyle kalsedon ve diğer silika mineralleri oluşmakta ve zamanla kristalleşerek agatı meydana getirmektedir (Savva, 2021, Daşçı, 2010).

**Silika Sızması:** Silika zengin sıvılar, kaya çatlaklarından veya gözeneklerinden sızarak agat ceplerine ulaşır ve yarı geçirgen tabakalar aracılığıyla agat oluşumunu tetiklemektedir.

**Silika Birikimi:** Minerallerin çözülüp bir araya gelmesiyle oluşan sular, koloidal silika jel tabakası oluşturur. Bu tabaka, sıvıların geçişini düzenleyerek silika kolloidlerinin kristalleşmesine yol açar.

**Silika Katılma:** Silika, boşluklarda birikir ve koloidal partiküller oluşturur. Kimyasal reaksiyonlar ve iz elementlerin etkisiyle bu partiküller agatın iç yüzeyine yapışarak katılır ve bantlı yapısını oluşturmaktadır.

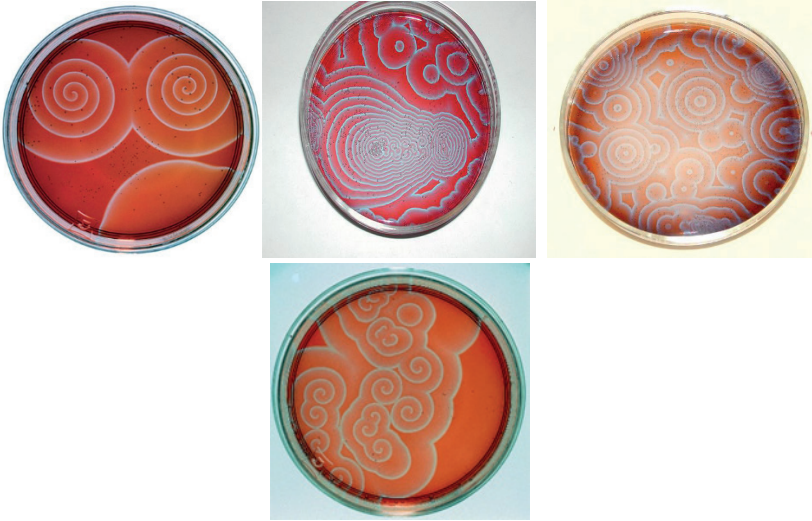
**Silika Sıkıştırma:** Silika mineralleri, basınç altında sıkıştırılarak organik yapıların yerini alır. Bu süreç, agatın renk, şekil ve dokusunu belirler ve mineral liflerinin büyümesine katkıda bulunmaktadır.

Jel sıkıştırma sürecinde silika kolloidleri, çözeltide bir araya gelerek ince, jel benzeri bir zar oluşturmaktadır. Bu zarın kristalleşmesiyle agat oluşumu tamamlanır (Brzys, 2010).

Ayrıca, jel tabakasının kalınlığı artmaktadır, bu da gözenek oluşturarak silika yetersizliği olan sıvıların çıkmasına ve yeni silika zengini sıvıların girmesine izin vermektedir. Bu süreç **Belousov-Zhabotinsky reaksiyonu** veya **Liesegang Halka reaksiyonu** olarak adlandırılmaktadır (Götze, Möckel, Pan, 2020).

### 1.1.1. Belousov-Zhabotinsky (BZ) Reaksiyonu

Belousov-Zhabotinsky (BZ) reaksiyonu, kimyasal kinetik ve termodinamik alanında incelenen, kendiliğinden periyodik olarak renk değiştiren ve uzun süre devam edebilen bir kimyasal osilasyon reaksiyonudur. Reaksiyonlar sırasında geçiş metali iyonları, asidik su çözeltisindeki çeşitli, genellikle organik indirgeyicilerin bromik asit tarafından oksidasyonunu katalize etmektedir (Götze, Möckel, Pan, 2020). Osilasyonlu tepkimelerde, bir tepkimenin ürünleri; başlangıçtaki orijinal tepkenleri yeniden oluşturacak şekilde tepkimeye girmektedir. Bu dönüşüm nedeniyle reaksiyon kaplarında dalga görünümleri oluşabilmektedir (Şekil 4).



Şekil 2. Belousov-Zhabotinsky (BZ) Reaksiyonu (Zuyev, A., 2023, , Ball, P., 2012).

### 1.1.2 Liesegang Halkaları

Liesegang halkaları (Şekil 5), çökeltme reaksiyonlarında meydana gelen periyodik çökeltme bandı (halka) oluşumlarıdır (Götze, Möckel, Pan, 2020). Bu halkalar, özellikle jel gibi bir ortamda, iki farklı kimyasal madde arasındaki reaksiyon sonucunda meydana gelmektedir. İsimlerini Alman kimyager

Raphael Eduard Liesegang'dan almıştır. Kayaçlardaki Liesegang halkaları, renkli çimento bantları şeklinde gözlemlenen yapılardır (Papineau,2024). Bu bantlar, düzenli tekrar eden desenlere sahip minerallerin bantlarını sergilemekte ve konsantrik ya da halka benzeri görünümüleriyle ayırt edilmektedir, Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmeyen Liesegang halkaları, bir çökeltme süreci olan Ostwald-Liesegang doymuşluk-çekirdeklenme-bant oluşumu süreciyle ilişkilendirilmektedir (Brzys, 2010). Tortul kayaçlarda görülen bir olay olsa da kimyasal olarak ayrıışmış magmatik ve metamorfik kayaçlarda demir oksit içeren halkalar şeklinde de görülebilmektedir.

**Doymuşluk Üstü:** Bir çözünen madde (genellikle bir mineral), kaya veya jel gibi gözenekli bir ortamda doymuşluk seviyesinin üstüne çıkmaktadır.

**Çekirdeklenme:** Konsantrasyonlardaki yerel değişiklikler nedeniyle, çözünen madde çökelmeye başlar ve çekirdeklenme oluşmaktadır.

**Bant Oluşumu:** Çekirdeklenme başladıktan sonra bir çökeltme bandı oluşur. Bu bandın ötesinde doymuşluk devam eder ve belirli bir mesafede yeni bir bant oluşumunu tetiklemektedir (Brzys, 2010).



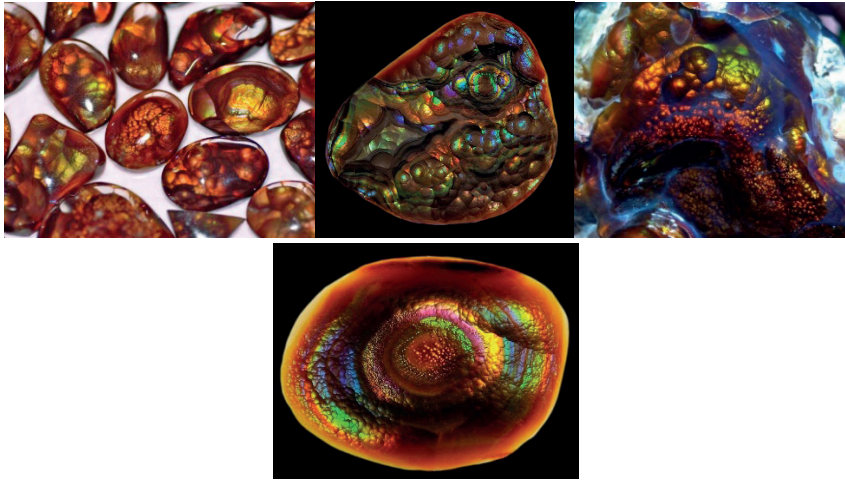
Şekil 3. Liesegang Halkaları (Kelemen, G., 2016, Demezhko, D., 1983 (<https://www.insilico.hu/liesegang/history/history.html>))

## 2. AGAT TÜRLERİ

Agat türleri, oluşumları, renkleri ve özellikleri açısından oldukça çeşitlidir. Bu çeşitler, agatın oluşum süreci, mineral bileşimi ve oluştuğu coğrafi bölgeye bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

### 2.1. Ateş Agat

Ateş agat, yanardöner etki yaratan götit veya limonit kalıntıları içeren bir mikrokristalin kalsedon çeşididir (Şekil 7). Görüş perspektifi değiştiğinde renk değişiklikleri veya gökkuşağı benzeri renkler gösteren iridesan etki oluşturmaktadır (Nowak, vd., 2020). Bu “schiller” etkisi, derin bir kıvılcımın içine bakıyormuş gibi hissettirmektedir. Renkler, turuncudan kırmızıya, sarıdan yeşile, mora ve maviye kadar değişmektedir (Schumann, 2005). Ateş agat, ince demir oksit tabakalarının botryoidal kalsedon üzerine birikmesiyle oluşmuştur ve bu tabakaların ışık demetlerinin birbirleriyle etkileşime girmesi sonucunda renk göstermektedir. (Brzys, 2010).



Şekil 4. Ateş Agat Örnekleri (<https://www.mindat.org/min-7601.html>)

### 2.2. Üzüm Agat

Üzüm agatlar, birbirine geçmiş yuvarlak oluşumlarla küresel kitleler oluşturmaktadırlar (Şekil 8). Bu tür agatlar, dışarıda veya nadiren iç kısımda kitlelerini sergileyebilmektedirler. Üzüm agatlarının yanı sıra hematit, götit, smithsonit, florit, malakit ve krisokolla gibi mineraller de bu büyüme alışkanlığını sergileyebilmektedir. Oluşumları, minerallerin serbest bir alanda veya belirli bir ortamda nasıl oluştuğuna bağlıdır. Bu tür agatlar, genellikle diğer minerallerin parçalarının bir araya gelmesiyle veya başka bir malzemenin köşeli parçaları arasında oluşmaktadır (Brzys, 2010). Belirli bir ortamda

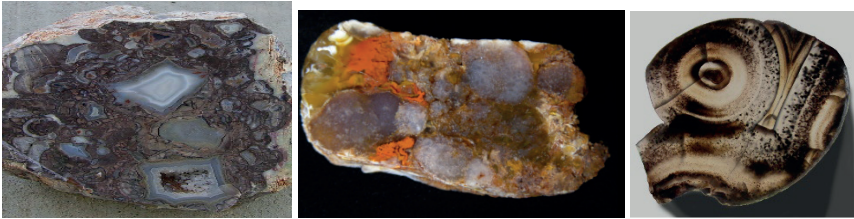
oluşan ve genellikle belirli bir mineralin yerini alarak oluşan psödomorf yapılarına sahip olabilmektedirler.



Şekil 5. Üzüm Agat Örnekleri (<https://geology.com/minerals/grape-agate/>)

### 2.3. Breşli Agat

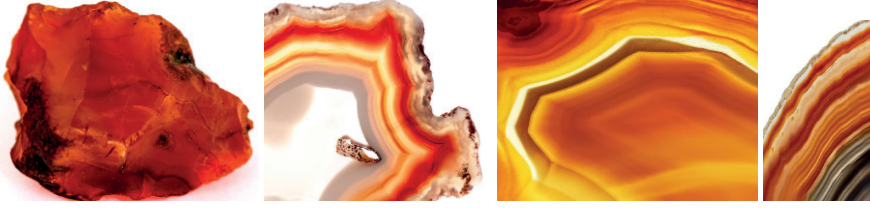
Breşli agat, mineral veya kayaç parçalarının bir matris kaya içine çimentolanması sonucu ortaya çıkmaktadır (Şekil 9). Bu matris kaya, daha ince taneli bir malzemeye birleşmiş olan mineral veya kayaç parçalarından oluşmaktadır. Breşli agatlar, toprak kaymaları, jeolojik faylanmalar veya patlayıcı volkanik patlamalar gibi olaylar sonucu oluşabilmektedirler (Brzys, 2010). Breşli agatlar, ya birbirine çimentolanmış agat parçalarından oluşmakta ya da başka bir malzemenin keskin parçaları arasında oluşan agatları içerebilmektedir. Bu tür agat breşlerine örnek olarak bazaltik lav akıntılarının üst kısmında oluşanlar verilebilmektedir.



Şekil 6. Breşli Agat Örnekleri (<https://www.mindat.org/min-7593.html>)

### 2.4. Karnelyan Agat

Karnelyan, volkanik kayaçlarda ve tortul kayaçlarda oluşmaktadır (Şekil 10). Silika minerallerinin tortul kayaçlardaki boşluklara birikmesi ve zamanla kristalleşmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Schumann, 2005).



Şekil 7. Karnelyan Agat Örnekleri

(<https://www.unearthedgemstones.com/posts/agate-vs-carnelian-visual-guide-comparison>)

## 2.5. Bulut Agat

Bulut agatlarının, sis yamaları veya incecik bulut benzeri oluşumları (Şekil 11), berrak veya gri bir kalsedon kaya matrisinde sıkıştığında oluşmaktadır (Brzys, 2010). Bulut agat oluşumu, silika içinde aşırı doymuş sıvıların sızması ve ardından nispeten düşük sıcaklık ve basınç koşulları altında kristalleşme yoluyla gerçekleşmektedir. Silika kaynağı ana kayadan elde edilmektedir. Bulut agatları, çöl çakıl yataklarında, otlak çakıl yataklarında, buzul tarlalarında bulunan çiftlik tarlalarında, çiftlik tarlalarının yanındaki kaya yığınlarında, çakıl çukurlarında, özellikle buzul tarlalarında bulunabilmektedir.

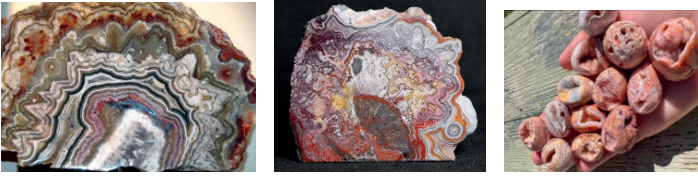


Şekil 8. Bulut Agat Örnekleri (<https://geologyscience.com/gemstone/cloud-agate/>)

## 2.6. Dantel Agat

Dantel agat, Meksika'da bulunan ve genellikle kıvrımlı, dönüşlü, zigzag desenleriyle bilinen bir agat türüdür (Şekil 12). Bu agat türü, 65 ila 145 milyon yıl öncesine ait Kretase yaşındaki kireçtaşında bulunmaktadır ve genellikle 40 ila 50 milyon yıl önce bölgeye giren silika zengini riolitik kubbelelerin yeraltı suları veya hidrotermal sıvılar aracılığıyla oluştuğuna inanılmaktadır. Dantel agat, diğer agatlardan daha rastgele olan çeşitli renklerdeki paisley bantlarıyla

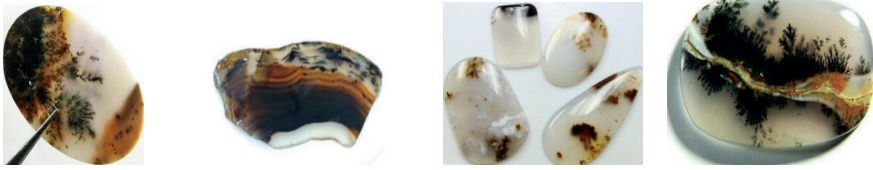
dikkat çeker ve genellikle opak olmasının nedeni, içindeki kirlilikler ve daha az saydam kuvars formlarının varlığıdır (Welman, vd., 2024).



Şekil 9. Çılgın Dantel Agat Örnekleri (<https://www.geologyin.com/2019/07/what-is-crazy-lace-agate.html>)

### 2.7. Dendritik Agat

Dendritik agatlar, zengin sıvıların agat içine osmotik olarak sızdığı veya küçük çatlaklardan girdiği durumlarda, kalsedon katmanları arasında veya çatlaklarda, dendritlerin gelişmesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 13). Bu dendritler, agat oluşumundan sonra minerali zengin çözeltilerin agat içine sızması sonucu oluşabilmektedir. Genellikle kahverengi, siyah manganez veya demir oksit agregalarından oluşmaktadır. (Brzys, 2010).



Şekil 10. Dendritik Agat Örnekleri (<https://www.gemrockauctions.com/learn/a-z-of-gemstones/dendritic->)

### 2.8. Enhidro Agat

Enhidro agatlar, suyla dolu bir iç boşluğa sahip, bantlı mikrokristalin ile kriptokristal kuvarstan oluşan obloid şekilli nodüllerdir (Dickson, 2014) (Şekil 14). İçindeki su, milyonlarca yıl yaşlı olduğu için oldukça saftır. Doğru bir şekilde cilalandığında, agatın içindeki suyun hareketi görülebilmektedir. Enhidro agatların sadece Brezilya'da bulunduğu bildirilmiş olsa da, Avusturya'nın Victoria bölgesi ve Oregon'da da bulunabilmektedir (Brzys, 2010). Enhidroların çoğu su içerir, ancak bazı durumlarda sarı petrol yağı da agat cephesinde hapsolmüştür. Bu türler "altın enhidrolar" olarak adlandırılmaktadır (Brzys, 2010).

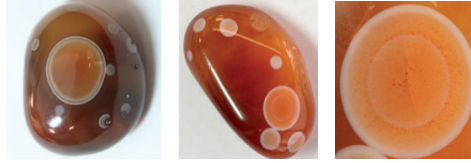




Şekil 11. Enhidro Agat Örnekleri (<https://www.rocksandgemscanada.com/collections/enhydro-agate>)

### 2.9. Göz Agat

Göz agat, bazaltik kayalarda oluşan ve içerisinde göz şeklindeki yapılar bulunan bir tür agattir (Şekil 15). Bu gözler, genellikle agat içerisinde bulunur ve çeşitli şekil ve renklerde olabilmektedir. Göz agatların oluşumuyla ilgili birkaç hipotez bulunmaktadır. Bunlardan biri, gözlerin kalsedon gibi minerallerin zeolit minerallerini (örneğin thomsonite) değiştirdiği, bir süreç sonucunda oluştuğu öne sürülmektedir. Diğer bir hipoteze göre ise, göz agatlarının oluşumu, Belousov-Zhabotinski reaksiyonu ile ilişkilidir ve bu reaksiyon, agatın bantlanma süreciyle bağlantılıdır. (Brzys, 2010).



Şekil 12. Göz Agat Örnekleri (<https://rocktumbler.com/blog/eye-agate/>)

### 2.10. Çiçek Agat

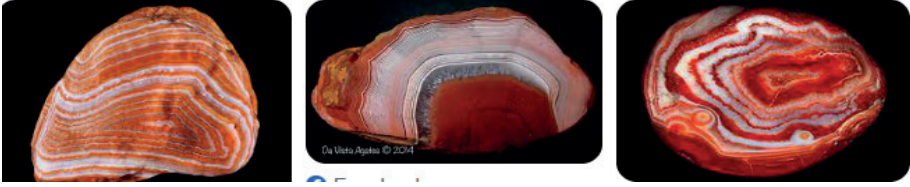
Çiçek agat, mum alevini andıran görünümü ile karakterize edilen bir agat türüdür (Şekil 16). Çiçek agatlarının oluşumu, daha fazla kalsedon ile kaplanan botryoidal kalsedon üzerinde ince demir oksit tabakalarının birikmesini içermektedir (Schumann, 2005). Renk, ışık huzmelerinin birbirine karışmasına neden olan ve rengin görüntülenmesine neden olan demir oksit katmanlarından kaynaklanmaktadır. Uzun parlak kırmızı renkli çizgilere sahip, oldukça yarı saydam, renksiz agatlar olarak tanımlanmaktadırlar.



Şekil 13. Çiçek Agat (<https://crystaldreamsworld.com/product/flower-agate-flame/>)

### 2.11. Damarlı Agat

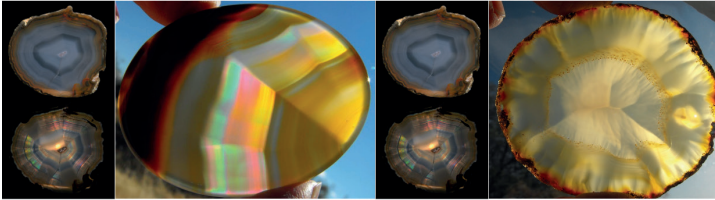
Damarlı agat, yukarıdan bakıldığında eski bir kalenin duvarlarını andıran, iç kısımdaki eşmerkezli bantlarla karakterize edilen bir agat türüdür (Şekil 17). Bu bantlama, silikanın bir vezikül boşluğunun duvarlarına yapışmasını sağlamakta ve çok sayıda ince bant oluşturmaktadır. İz mineral safsızlıkları bantlamayı kolaylaştırmaktadır ve farklı bantlı katmanlar arasında kontrast oluşturmaktadır. (Brzys, 2010).



Şekil 14. Damarlı Agat Örnekleri (<https://www.facebook.com/DaVistaAgates/photos>)

### 2.12. İris Agat

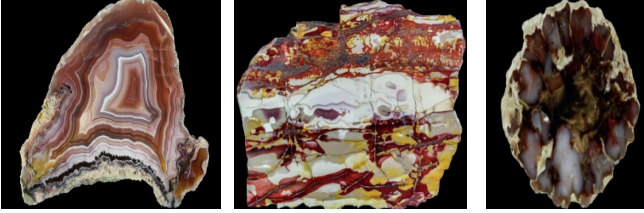
İris agatları, benzersiz bir optik etki sergileyen ve iletilen parlak ışıkta gözlemlendiğinde spektral bir gökkuşağı rengi gösteren bir agat türüdür (Şekil 18). Bu etki, ışığın dağılmasına ve bileşen renklerine yayılmasına neden olan daha yüksek ve daha düşük kırılma indekslerine sahip agat katmanlarından kaynaklanmaktadır. İris agatlarının oluşumu, bantlar içindeki silika yapısındaki farklılıklardan etkilenmektedir. Bazı bantlar silika moleküllerinin uzun, karmaşık, polimerik zincirlerine sahipken, diğerleri daha basit, monomerik zincirlere sahiptir. (Brzys, 2010).



Şekil 15. İris Agat Örnekleri (<https://www.mindat.org/min-7610.html>)

### 2.13. Jasper

Bir agat türü olan Jasper, volkanik kayadaki vezikül ceplerinin jeolojik zaman içinde silika ile dolmasıyla oluşmaktadır (Şekil 19). Cebe giren sıvının sıcaklığı, basıncı ve kimyasal yapısı dahil olmak üzere koşullar değişebilmekte ve bu da değişen yarı saydam kalsedon, agat ve opak jasper bantlarına neden olabilmektedir. Jasperlerin rengi kırmızı, kırmızimsı kahve, turuncu ve sarı renklerde olup bazı jasperler içinde yine yumrular şeklinde kalsedon ve agat oluşumları gözlenmektedir (Arık ve Özen, 2020; Yüzbaşıoğlu ve Kaydu Akbudak, 2024).



Şekil 16. Jasper Örnekleri (<https://www.fossilera.com/pages/agate-jasper-chalcedony>)

#### 2.14. Jeot Agat

Jeot agat, genellikle kayaçların içinde bulunan bir boşluğun, genellikle kalsit, kuvars veya ametist gibi kristal yapıya sahip minerallerle doldurulmuş içi boş şekilde oluşmaktadır (Arslan, 2021) (Şekil 20). Bu oluşum, minerallerin sulu çözeltilerle boşluklara nüfuz etmesi ve zamanla kristalleşmesi sonucunda meydana gelmektedir. Jeot agatlar, genellikle volkanik kayaçlarda veya tortul kayaçlarda bulunmaktadır ve çeşitli renklerde ve desenlerde olabilmektedirler. Bu mineralin oluşumu, jeot agatın bulunduğu bölgenin jeolojik tarihine ve koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. (Brzys, 2010).



Şekil 17. Jeot Agat Örnekleri (<https://www.crystals.eu/blogs/crystals/agate-geode>)

#### 2.15. Kabuklu Agat

Kabuklu agat, Kanada Lake Superior'da bulunan ve doğal olarak oluşmuş bir türdür. Milyonlarca yıl boyunca dalgalar tarafından yuvarlanmış, nehirler tarafından taşınmış, rüzgarlar tarafından aşındırılmış, donma-çözülme sıcaklıklarına maruz kalmış ve buzullar tarafından sürüklenmiştir (Şekil 21). Bu taşıma ve aşındırma kuvvetlerinin neden olduğu şiddetli aşınmalar bazen bantlama boyunca agatları kırmıştır (Brzys, 2010). Bu süreç sonucunda, düzgün, dalgalı bir bantlı yüzey oluşmuş ve katmanlardan katmanlara inen bir görünüm kazanmıştır. Katmanların erozyonu, renkli yüzeylere sahip pek çok kabuğun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu renkli yüzeyler, katmanların içindeki ve dışındaki demirin oksitlenmesi sonucu oluşmuştur.



Şekil 18. Kabuklu Agat Örnekleri (<https://www.facebook.com/DaVistaAgates/p>)

### 2.16. Tüy Agat

Tüy agatlar, düz yüzeyli geometrik şekillere sahip (Şekil 22) olup açılmal ancak oluşum açıları tutarlı değildir. Çoğu üçgen, yamuk şekilli ve bantları ise şekillerine paralel olarak uzanmaktadır. (Brzys, 2010).



Şekil 19. Tüy Agat Örnekleri (<https://www.mindat.org/min-26405.html>)

### 2.17. Polihedroid Agat

Polihedroid agatlar, tipik badem şeklindeki agatlardan daha köşeli görünen, pürüzsüz düz kenarlara ve geometrik şekillere sahiptir (Şekil 23). Ya üçgen ya da yamuktur ve içi boştur. Bantları şekillerine paralel uzanmaktadır. Bu agatların nasıl oluştuğuna dair iki teori vardır. Bazıları, daha köşeli kristallerin psödomorf ikameleri olduğuna inanırken, diğerleri kalsit gibi diğer kristaller arasındaki boşluklarda oluştuklarını varsaymaktadır (Brzys, 2010).



Şekil 20. Polihedroid Agat (<https://geologyscience.com/gemstone/polyhedroid-agate/>)

## 2.18. Psödomorf Agat

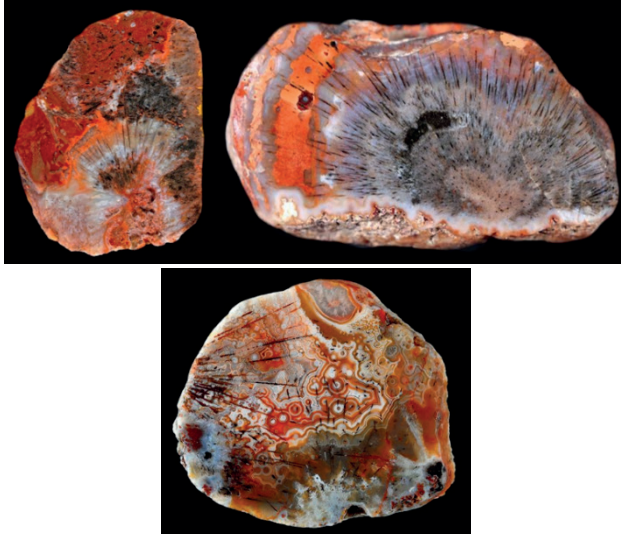
Psödomorf agatlar, daha az dayanıklı diğer minerallerin yer değiştirmesiyle oluşan agatlardır (Şekil 24). Su, orijinal malzemenin gözeneklerinden geçtiğinde, onu çözdüğünde ve daha sonra silika ile dolan bir “kristal kalıp” bıraktığında psödomorf agatlar meydana gelir. Ortaya çıkan psödomorflar, silika molekülleri orijinal malzemenin şekillerini aldığından, genellikle atipik bir şekle sahiptir.



Şekil 21. Psödomorf Agat Örnekleri (<https://thegemshop.com/pages/coyamito-agate-pseudomorphs>)

## 2.19. Sagenit Agat

Sagenit, agat içinde iğne şeklinde mineral içermesiyle tanımlanan bir formasyondur (Şekil 25). Bu radyal mineral içerikleri, rutil, natrolit, morde nit, anhidrit, aragonit, götit ve turmalin gibi farklı minerallerden oluşabilmektedir. Orijinal mineral çözülmüş ve silika ile değiştirilmiş, sonuç olarak da psödomorf formasyonları oluşmuştur. (Brzys, 2010).



Şekil 22. Sagenit Agat Örnekleri <https://www.fossilera.com/search?search=sagenit>  
<https://www.flickr.com/photos/tshearer/8662305786/in/album-7215762677562023/>

## 2.20. Sardoniks Agat

Sardoniks agat, kırmızı bantlara sahip olan bir mikrokristalin kuvarsın bantlı bir formudur (Şekil 26). Renkleri beyaz, gri, kahverengi ve siyahı içerebilmektedir. Genellikle, saydam veya opak olabilen sıra sıra açık ve koyu renkli bantlar bulunmaktadır. “Sardoniks” kelimesi, Yunanca “sard” kelimesinden türetilmiştir ve kırmızımsı kahverengi anlamına gelmektedir (Brzys, 2010).



Şekil 23. Sardoniks Agat Örnekleri

[https://www.gemselect.com/other-info/sardonyx-gems.php?srsltid=AfmBOosJRKfYJ5P7XzfCWQbVmB3R1lyY6ouD\\_NGE\\_jTehPFbZt22xj](https://www.gemselect.com/other-info/sardonyx-gems.php?srsltid=AfmBOosJRKfYJ5P7XzfCWQbVmB3R1lyY6ouD_NGE_jTehPFbZt22xj)

## 2.21. Gölge Agat

Gölge agatlar, yüzeyin üzerinde “gölge” oluşturan ve optik bir etkiye sahip olan agatlardır (Şekil 27). Bu gölge, parlak bir ışık altında agatı ileri hareket ettirmek suretiyle oluşturulmaktadır. Gölge agatlara ışık girdiğinde, opak tabaka tarafından yansıtılmamakta, gözden kaybolmaktadır. Bu etki, opak ve şeffaf kalsedon bantlarının bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Gölge agatlar; Arizona, Michigan, Minnesota, Mississippi, Nevada, Yeni Meksika, Wisconsin ve Wyoming gibi birçok farklı yerde bulunabilmektedir (Brzys, 2010).



Şekil 24. Gölge Agat Örnekleri (<https://www.mineralienatlas.de/lexikon/index.php/>)

## 2.22. Şeker Çizgili Agat

Şeker çizgili agat, kırmızı ve beyaz şeritlerle sıralanmış olan ve akide şekerini andıran bir görünüme sahip olan agatlardır (Şekil 28). Kırmızı şeritler demir oksit kirliliğinden dolayı renklendirilir. Bazı durumlarda, bu kırmızı şeritler orijinal oluşum süreci sırasında oluşmuştur (Brzys, 2010). Bazı örneklerde ise, geç oluşumlu sıvıların nüfuz etmesine izin veren daha geçirgen şeritler bulunmaktadır ve bu da demir oksit birikimine yol açmıştır. Avustralya, Meksika ve Kentucky gibi ülkelerde de bulunmaktadır.



Şekil 25. Şeker Çizgili Agat Örnekleri(<https://www.flickr.com/search/?text=candy+agate>)

## 2.23. Yıldırım Yumurtası Agat

Yıldırım yumurtası agat, dünyanın çeşitli bölgelerinde bulunan ve genellikle yuvarlak bir şekle sahip olan bir tür agattir (Şekil 29). Dış kabuğu riyolit adı verilen bir tür volkanik kayaktan oluşur ve genellikle ana kayaktan daha fazla silis içermektedir (Daşçı, 2010). İç kısımdaki agat boşlukları genellikle yıldız şeklindedir ve genellikle kalsedon, opal veya kuvars ile doldurulmuş-

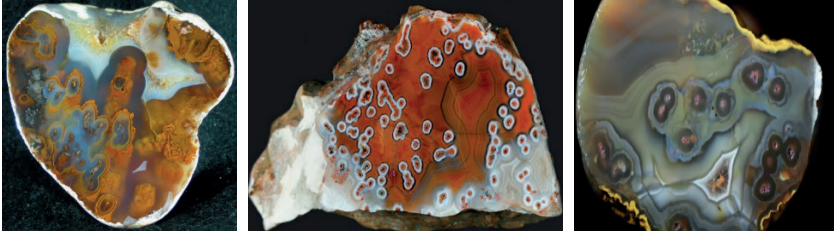
tur. Oluşumları, volkanik patlamalardan hemen sonra, yüksek silika içeriğine sahip riyolitik lavların içinde gerçekleşmektedir. Bu lavların içindeki gazların hızlı genişlemesi sonucunda yıldız şeklinde boşluklar oluşmakta ve bu boşluklar sonradan agat ile dolmaktadır (Brzys, 2010).



Şekil 26. Yıldırım Yumurtası Agat Örnekleri <https://www.flickr.com/search/?text=thunder+egg+>

### 2.24. Tüp Agat

Tüp agatlar, nadir ve güzel bir agat çeşididir. Rod şeklindeki mineraller, götit veya rutil gibi, kalsedon liflerinin büyümesi sonucu etrafında şablon oluşturduğunda ortaya çıkmaktadırlar (Şekil 30). Bu tüp şeklindeki mineraller birbirine paralel olarak yönelmiş olabilmektedir. Kalsedon kristalleri, bu engellerin etrafında kristalleştiğinde, bantlanma da bu projeksiyonların konturlarını takip etmektedir. Tüp agatlar bazen göz agatlarla karıştırılabilmektedir. Farkları, tüp agatların uzunlamasına çubuklar halinde olurken, göz agatların yarı küresel veya küresel şekilli formlarda olmalarıdır. (Brzys, 2010).



Şekil 27. Tüp Agat Örnekleri (<https://geologyscience.com/gemstone/tube-agate/>)

### 2.25. Yosun Agat

Yosun agat, yosun benzeri desenlere sahip olan agatın bir türüdür (Şekil 31). Oluşumu, minerallerin serbest bir alanda veya belirli bir çevrede toplu kitleler oluşturacak şekilde gelişmesiyle tanımlanan “botryoidal” bir yapıya sahiptir. Bu yapı, hematit, götit, smithsonit, florit, malakit ve krisokolla gibi diğer minerallerde de görülebilmektedir (Schumann, 2005). Yosun agatın oluşumu, genellikle volkanik kayalarda ve kıtasal tortul kayalarda gerçekleşmektedir. Bu tür agat, özellikle Brezilya ve Meksika’da bulunan aragonitten türemiş yapılar içerebilmektedir (Brzys, 2010).





Şekil 28. Yosun Agat Örnekleri

<https://www.geologyin.com/2020/02/what-is-moss-agate.html>

## 2.26. Oniks

Oniks, paralel bantlama desenleri sergileyen ve tipik olarak siyah beyaz renkli olan bir kalsedon türüdür (Şekil 32). Benzer görünüme sahip bantlı travertenlere de ticari isim olarak oniks ismi kullanılmaktadır (Kaydu Akbudak vd., 2015). Lifli kristallerin boşluk duvarlarına çekirdeklendiği ve her seferinde bir bant cebi doldurduğu ana kayalar içindeki boşluklarda kendi kendini organize etme süreciyle oluşmaktadır (Brzys, 2010). Uzatılmış lifler, bantlama desenine dik olarak cebin merkezine doğru yönelmektedir. Oniks agat ayrıca yatay bantlama, bulut benzeri oluşumlar, girdaplar, tüpler, gözler veya diğer küre desenler, yayılan sajenit çubuklar ve diğer ayrıntılı yapılar sergileyebilmektedir (Daşçı, 2010). Oniksin farklı bir kalsedon çeşidi olduğunu ve benzer oluşumlarda bulunabilen diğer mineraller olan bantlı kalsit veya rodokrozit ile karıştırılmaması gerektiğini belirtmek önemlidir. Çin, İtalya, Madagaskar, Meksika, Mısır, Almanya, Arjantin, Pakistan, Fas, Cezayir ve Hindistan'dan çıkarılmaktadır (Şeçkin, 2016)



Şekil 29. Oniks Örnekleri

<https://en.wikipedia.org/wiki/Onyx#:~:text=Agate%20and%20onyx%20are%20both,black%20to%20almost%20every%20color.>

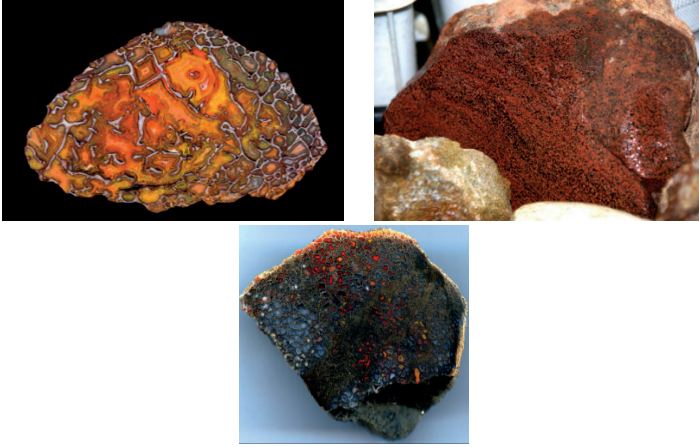
## 2.27. Silisleşmiş Fosil Agatlar

Silisleşmiş fosil agatlar, organik yapıların silika mineralleriyle yer değiştirmesi sonucu oluşan agat türleridir. Bu agatlar genellikle fosilleşmiş ka-

bukluların veya bitki kalıntılarının silisleşmiş yapılarından oluşmaktadır. Bu agatlar, silis minerallerinin organik yapıları mükemmel bir şekilde koruyarak yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Ayrıca ***silisleşmiş fosil dinazor kemiği***, ***silisleşmiş fosil turitella***, ***silisleşmiş fosil amonite***, ***silisleşmiş fosil stromatolit***, ve ***silisleşmiş fosil mercan*** da örnek olarak verilebilmektedir.

### 2.27.1. Dinozor Kemiği Agatları

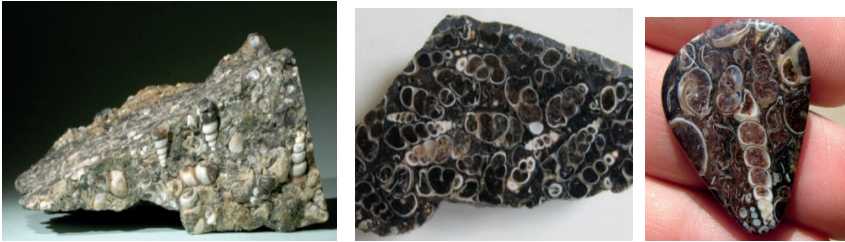
Dinozor kemikleri, agatlaştırılmış fosil kalıntılarıdır (Şekil 33). Bu fosillerin, organik yapılarının yerini kertenkele türü olan *Elimia tenera*'nın agatlaşmış kalıntıları almıştır. Ayrıca, içindeki minyatür ceplerde agat oluşumu bulunabilmektedir.



Şekil 30. Dinozor Kemiği Agat Örnekleri <https://www.flickr.com/search/?text=dinosaur+agate>

### 2.27.2. Fosil Turitella Agatları

Turitella agatları, 40 ila 60 milyon yıl önce sığ denizlerde yaşayan orijinal salyangoz türünün tamamen kalsedonla değiştirilmesi sonucu oluşan silisli fosillerdir (Şekil 34).



Şekil 31. Fosil Turitella Agat Örnekleri <https://www.flickr.com/search/?text=turitella+agate>

### 2.27.3 Fosil Ammonit Agatları

Ammonit, Jura ve Kretase dönemlerinde yaşamış bir tür soyu tükenmiş deniz yumuşakçalarından oluşmaktadır (Şekil 35). Spiral şekilli kabuklarıyla tanınmakta ve genellikle fosil olarak bulunmaktadır. Bu fosiller, karmaşık ve görsel olarak çekici desenleri nedeniyle mücevher ve dekoratif eşyalarda sıkça kullanılmaktadır.



Şekil 32. Fosil Ammonit Agat Örnekleri

<https://www.fossilera.com/products/1-1-2-to-2-cut-polished-agatized-ammonite-fossil->

### 2.27.4 Fosil Stromatolit Agatları

Stromatolitler, dünyanın en eski organizmalarından biri olan ve fotosentez yaparak oksijen üreten siyanobakterilerin bir araya gelerek oluşturduğu kireçtaşı yapılarıdır (Şekil 36). Yaklaşık 3 milyar yıl önce evrimleşmeye başlayan stromatolitler, dünyanın atmosferini değiştiren oksijen üretimiyle bilinmektedirler. Bazı stromatolit türleri bugün hala hayattadır. Böylece, Dünya'daki en eski organizmalar arasında yerini almaktadır.



Şekil 33. Fosil Stromatolit Agat Örnekleri

<https://www.crystals.eu/tr/blogs/kristaller/stromatolit>

### 2.27.5. Fosil Mercan Agatları

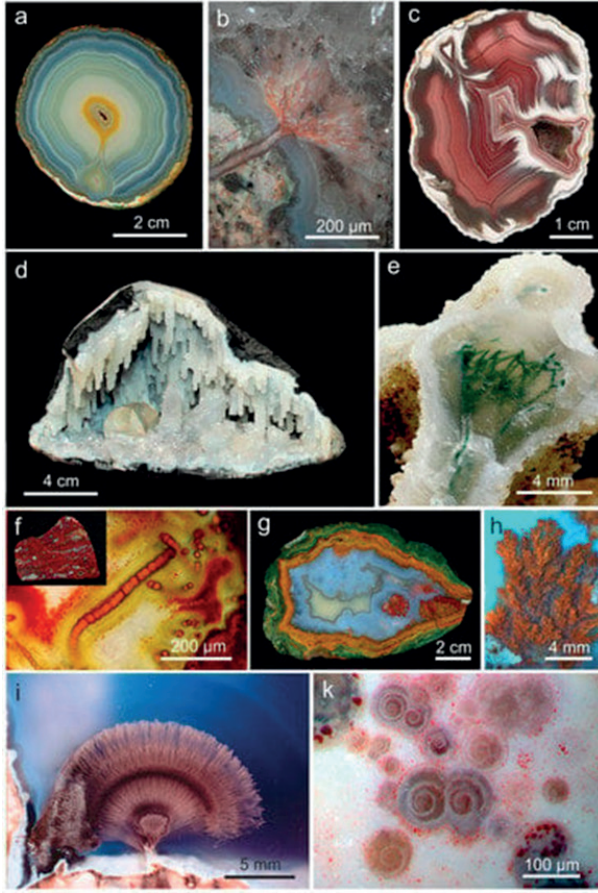
Fosil Mercan, silisifiye olmuş bir fosildir. Silisifiye fosiller, silika zengin suların ölen organizmalara nüfuz etmesi ve organik yapıları silika ile değiştirmesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 37). Bu süreçte, bazı organizmaların yapısı tanımlanır ve doğrudan değiştirilirken, diğer örneklerde ayrı küçük gözenekler agatlarla doldurulmaktadır.



Şekil 34. Fossil Mercan Agat Örnekleri (<https://spiritrockshop.com/coral-agatized/>)

### 3. AGATLARDAKİ YAPISAL FARKLILIKLARIN NEDENİ

Agatlardaki çeşitli mineral formları ve yapılarının nedeni olarak, oluşum ortamları ve silisin kaynağındaki farklılıkların dışında inorganik ve organik kimyasal işlemlerle ilişkilendirilmiştir (Götze v.d 2020). Mafik volkanik kayaların agatlarındaki “sızma kanallarının” ( Şekil 35 a) akik oluşumu sırasında silika tedarik kanallarını temsil ettiği düşünülmektedir. Farklı tür tüy yapıları, sodyum silikat çözeltilerine belirli metal tuzlarının eklenmesiyle oluşan bitki benzeri yapılar sunmuştur. Ayrıca belirli alkali toprak elementlerinin karbonatları, silika jeldeki kalsit durumunda olduğu gibi, doğal buğday demetinin şeklini andıran parmak benzeri alışılmadık şekiller geliştirebilir ( Şekil 35 a)( Götze v.d 2020). Volkanik kayalarında alışılmadık özelliklere sahip spiraller içeren yeni bir akik türü ilk önce olası bir biyojenik köken (foraminifera veya salyangoz gibi mikrofosil) mu yoksa inorganik bir oluşum ile ilgili mi olduğu konusunda tereddütler yaşandı.. Ancak, ayrıntılı araştırmalar spirallerin muhtemelen bir vida çıkığıyla başlatılan kendi kendini organize eden büyüme ve polimerizasyonla amorf bir silika öncüsünden geliştiğini ortaya koydu. Agat oluşumunun belirli koşulların doğanın eşsiz bir ürünü yapan çok çeşitli muhteşem formlar oluştuğunun örneklerini Şekil 35 de görülmektedir.



**Şekil 35.** Akiklerdeki yapısal özellikler: ( a ) bir “sızma kanalı” (“kaçış tüpü”) gösteren Moctezuma, Chihuahua’dan (Meksika) gelen akik; ( b ) en dıştaki kalsedon tabakasını kesen, agatın içine silika giriş kanalına benzeyen, Saksonya’nın (Almanya) Zschaitz kentinden gelen bir akikin marjinal kısmının mikrografı; ( c ) çoklu deformasyon özelliklerine sahip Queensland (Avustralya) Agate Creek’ten gelen akik; ( d ) tamamen kuvars sarkitlerle (SFF) dolu olan Hindistan’daki Dekkan Tuzağı bazaltından gelen boşluk; ( e ) Hindistan’ın Jalna kentinden gelen yosun akisindeki yeşil filamentli yapı; ( f ) mikrokristalin silika matrisinde filamentli psödomorflar bulunan, muhtemelen biyojenik kökenli Macaristan’daki Mátra Dağları’ndan gelen Fe açısından zengin akik (ek) ( g ) tüylü yapılaraya sahip Kardzali’den (Bulgaristan) gelen akik; ( h ) kalsedon matrisindeki kırmızımsı kahverengi tüylü yapıların detayları; ( i ) Oregon (ABD) Ashwood yakınlarındaki Darrell Friend Çiftliği’nden gelen bir akikte doğal buğday demetinin şeklini andıran demet benzeri yapılar (örnek G. Schiecke’nin izniyle, fotoğraf A. Gabert); alışılmadık şekil muhtemelen silika jelinde izlenen kalsitten kaynaklanmaktadır; ( k ) Idar-Oberstein (Almanya) yakınlarındaki Berschweiler’den gelen, muhtemelen kendi kendine organizasyon büyümesiyle amorf bir silika öncüsünden gelişen spiral formulu kapanımlara sahip akik. ( Götzte v.d 2020 den alınmıştır. )

## SONUÇLAR

Agatların oluşumu çoğunlukla bazaltlar, andezitler( mafik) ve riyolitler, riyodasitler (asidik) ile ilişkilendirilmiş, volkanizmanın geç bir aşamasında veya volkanik ana kayaların oluşumu sonrasında olduğu ileri sürülmektedir. Agat oluşumu için gerekli olan silisyumun çoğunun, alterasyon süreçlerini başlatan CO<sub>2</sub> veya F-kompleksleri gibi diğer uçucu maddeler ile meteorik su, hidrotermal/magmatik sıvıların çevredeki kaynak volkanik kayalardan sağlandığı belirtilmiştir. Hidrotermal-magmatik çözeltilerden türeyen ve SiO<sub>2</sub> oranının yükselmesi ile damar agatlar oluşurken, tortullarda agatları oluşturan silisyum çoğunlukla SiO<sub>2</sub> açısından zengin gözenek çözeltileri tarafından gerek inorganik gerekse organik boşluklarda biriktirilir .

Birden fazla adım içeren agat oluşum süreçlerinin birçok araştırmacı tarafından açıklanmaya çalışılmış ancak agat çeşitliliğini doğuran ve aydınlanmayan yönleri hala mevcuttur. Ortak varılan sonuç agatların volkanik tortul ve hidrotermal damarda farklı koşullarda farklı süreçler de olduğu ve çeşitliliği doğuran bir diğer faktörün diğer mineraller ile birlikte organiklerinde oluşum sürecinde etkin olduğu yönündedir.

## KAYNAKLAR

- Arık, F., Özen, F. (2020). “Tokat yöresi Jasper Oluşumlarının mineralojik-petrografik, jeokimyasal özellikleri ve süstaşı olarak kullanılabilirliği.” NÖHÜ Müh. Bilim. Derg. 9(1): pp. 451-460.
- Arslan, S., (2021) “Eskiçağlardan Günümüze Kartal-Taşı/Hamilelik-Taşı ve Bu Taşın Kullanım Alanları Üzerine Bir Değerlendirme.” OANNES, Uluslararası Eskiçağ Tarihi Araştırmaları Dergisi, 3/1, pp. 95 -107.
- Ball, P., 2012 Forging patterns and making waves from biology to geology: A commentary on Turing (1952) ‘The chemical basis of morphogenesis’Philosophical Transactions B.370(1666) DOI: 10.1098/rstb.2014.0218
- Başibüyük, Z., Kaydu Akbudak, İ., & Gürbüz, M. (2020). Mineralogical, geochemical and gemological investigation of Artova Ch-chalcedonies, Tokat-Turkey. *Gospodarka Surowcami Mineralnymi-Mineral Resources Management*, 77-92.
- Başibüyük, Z., Gürbüz, M., Kaydu Akbudak, İ., (2023a). Surprise eggs, the miracle of nature: almus agates (Tokat-Turkiye). *Gospodarka Surowcami Mineralnymi-Mineral Resources Management*, 5-22.
- Başibüyük, Z., Kaydu-Akbudak, İ., Ekincioglu, G. (2023b) “Develi - Yahyalı (Kayseri) Bölgesi Süs Taşları”, Kitap: Mühendislik Alanında Uluslararası Teori, Araştırma Ve Derlemeler Cilt 2, Ankara/Türkiye : Serüven yayınevi, Bölüm Sayfaları: 93 / 111, ISBN: 978-625-6760-00-4
- Biçer, S. (2016). Agat Taşı, *Natura Dergi*, <https://www.naturadergi.com/haberler/agat-tasi/> (Erişim Tarihi: 1 Mayıs 2024)
- Bostancı, A. K. (2014). Ankara – Çubuk Bölgesi Agat Oluşumlarının Jeokimyasal ve Mineralojik İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Brzys, K., A. (2010). Agates: Inside Out, Grand Marais, Michigan, ISBN 978-1-891143-97-7
- Candan, E.Ö., Kaydu Akbudak, İ., Başibüyük, Z., Ekincioglu, G. (2022) “Mineralogical-Petrographic-Gemological Investigation Of Chalcedonies Of Tokat Nebiköy”, *Türkiye Jeoloji Bülteni / Geological Bulletin of Turkey*, (3) pp. 287-296
- Daşçı, P. Ş. (2010). Çubuk (Ankara) Yöresi Agatlarının Mineralojik Özelliklerinin İncelenmesi ve Süstaşı Olarak İşlenebilirliğinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi. Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye.
- Demezhko, D., (2013). Liesegang rings in volcano-sedimentary rock from the Gobi Desert of Mongolia. Polished sample 15x9 cm. ( <https://imagerie.egu.eu/view/1948>)
- Dickson, L. vd. (2014). “An Inquiry into Microorganisms Contained in Enhydro Agate Water: A Geochemical and Geomicrobiological Study.”
- Geologyin, 2024 (<https://www.geologyin.com/2016/02/how-do-agates-form.html>)

- Götze, J., Tichomirowa, M., Fuchs, H., Pilot, J., & Sharp, Z. D. (2001). Geochemistry of agates: a trace element and stable isotope study. *Chemical Geology*, 175(3-4), 523-541.
- Götze, J., Möckel, R. and Pan, Y. (2020). "Mineralogy, Geochemistry and Genesis of Agate—A Review." *Minerals* , 10(11), pp. 1037; <https://doi.org/10.3390/min10111037>
- Hajalilou, B., Vosug, K. B. (2008). Geological And Gemological Properties In Mıyaneh Agates (East Azerbaijan Province). *Peyke Noor Journal Science*, Vol. 1, 4, 20-38.
- Hatipoğlu, M. (2017). "Agat (akik) taşı üzerine efsaneler ve inanışlar." V. Uluslararası Halk Kültürü ve Sanat Etkinlikleri Sempozyumu, pp. 212-216.
- Jr. P., F. (1982). *Indian Agate Beads*, (Lapis Route Books). The World of Beads Monograph Series 6. İndia.
- Kaydu Akbudak, İ., Başıbüyük, Z., Ekincioğlu, G., Ekdur, E. (2015). Kırşehir Oniks Bantlı Traverten Oluşumları, Değerli Ve Yarı Değerli Taşlar Çalıştayı, s.70 İstanbul.
- Kaydu Akbudak İ., Başıbüyük Z., Gölbaş A., Gürbüz M., (2017a). Orta Anadolu'daki (Kırşehir Müzesi Envanterinde Bulunan) Taştan Yapılmış İşlevsel Objelerin Jeoarkeolojik İncelemesi. 3.Uluslararası Sosyal Bilimler Sempozyumu (ASOS Congress), 216
- Kaydu Akbudak, İ., Gölbaş, A., Başıbüyük, Z. (2017b). Kırşehir Müzesi Envanterinde Bulunan Yüzüklerin Arkeogemolojik Ve Jeoarkeolojik İncelemesi. *Journal of International Social Research*, 10(52).
- Kaydu Akbudak, İ., Başıbüyük Z. ve Gürbüz, M. (2018). "Yozgat "Aydıncık" kalsedon-ametist oluşumlarının mineralojisi-petrografisi ve ekonomikliliğinin incelenmesi." DÜMF, Mühendislik Dergisi 9:1 pp. 313-324.
- Kelemen, G. (2016) Concentric Archetype and Liesegang Rings, West University, Faculty of Arts and Design, Timisoara, Romania, Conference paper, [https://www.researchgate.net/publication/316940479\\_Concentric\\_Archetype\\_and\\_Liesegang\\_Rings](https://www.researchgate.net/publication/316940479_Concentric_Archetype_and_Liesegang_Rings)
- Nowak, N., L. vd. (2020). "Fire agate from the Deer Creek deposit (Arizona, USA) – new insights into structure and mineralogy." *Mineralogical Magazine*, 84, pp. 343-354.
- Papineau, D., (2024). "Chemically Oscillating Reactions as a New Model for the Formation of Mineral Patterns in Agate Geodes and Concretions." *Minerals*, 14(2), pp. 203; <https://doi.org/10.3390/min14020203>
- Savva, N., E., (2021). "New Concept of Silica Source in Agates (Fluoride Model)." *Environ Sci Nat Res.* 28(1): 556226; <https://juniperpublishers.com/ijesnr/pdf/IJES-NR.MS.ID.556226.pdf>
- Schumann, W. (2005). *Gemstones of the Worlds*, Sterling, New York, USA.
- Yazdi, M., Lotfi, R., Masoudi, F., & Pak, NM (2016). Mavi, Sarı ve Yeşil Renklerin Cheshme Shoor Bölgesi Agateslerine Isıtma Yöntemleriyle Kimyasal Arıtım



Etkileri, Qom, İran. Mineraller ve Malzeme Karakterizasyonu ve Mühendisliği Dergisi, 4 (03), 210.

Yüzbaşıoğlu, T. Y., & Kaydu Akbudak, İ. (2024). Mineralogical Characteristics and Their Usability as Gemstones of Jaspers in Altered Metavolcanics Belonging to the Topçam Formation, Tokat, Türkiye. Minerals, 14(11), 1072.

Zuyev, A., (2023), A class of periodic optimal control problems with isoperimetric constraints, Max Planck Institutu for Dynamics of Complex Technical Systems Magdeburg, Supported by: DFG

[https://www.ljll.fr/wp-content/uploads/2024/01/Alexander\\_Zuyev\\_2023.pdf](https://www.ljll.fr/wp-content/uploads/2024/01/Alexander_Zuyev_2023.pdf)

[https://www.crystals.eu/blogs/crystals/agate-geode?srsId=AfmBOorTeB4D-miwOZ\\_2wSse3UVTsLmPDA-iOeiI3hkEHs1HqzsqhKad5](https://www.crystals.eu/blogs/crystals/agate-geode?srsId=AfmBOorTeB4D-miwOZ_2wSse3UVTsLmPDA-iOeiI3hkEHs1HqzsqhKad5)

<https://tr.geologyscience.com/de%C4%9Ferli-ta%C5%9F/%C3%A7i%C3%A7ek-akik/>  
(<https://www.facebook.com/DaVistaAgates/posts/have-you-heard-the-term-peeler-used-before-in-reference-to-some-lake-superior-ag/770054306425895/>)

<https://www.flickr.com/photos/tshearer/8662305786/in/album-7215762677562023/>

<https://www.flickr.com/search/?text=dinosaur+agate>

[https://www.fossilera.com/pages/agate-jasper-chalcedony?srsId=AfmBOoq-2c0Yj4mDJ-opBtO5lGn\\_m7GCmjTE29HIEpV-Kuiy-pvVxdf30](https://www.fossilera.com/pages/agate-jasper-chalcedony?srsId=AfmBOoq-2c0Yj4mDJ-opBtO5lGn_m7GCmjTE29HIEpV-Kuiy-pvVxdf30)

[https://www.fossilera.com/products/1-1-2-to-2-cut-polished-agatized-ammonite-fossil-madagascar?srsId=AfmBOopNgFMNRV9DamlMOJdh\\_aBjCc18s-7rXjYOiRIS8Lh6IdQWTK\\_7S](https://www.fossilera.com/products/1-1-2-to-2-cut-polished-agatized-ammonite-fossil-madagascar?srsId=AfmBOopNgFMNRV9DamlMOJdh_aBjCc18s-7rXjYOiRIS8Lh6IdQWTK_7S)

<https://www.fossilera.com/search?search=sagenit>

<https://geology.com/stories/13/iris-agate/>

<https://geologyscience.com/gemstone/polyhedroid-agate/>

<https://geologyscience.com/gemstone/tube-agate/>

<https://www.gemrockauctions.com/learn/a-z-of-gemstones/dendritic-agate?srsId=AfmBOooYk2DLH9cgpmLOtnjooORjCbe6Vb7LGDg7GRHEMt-mQ3x74hxHS>

[https://www.ljll.fr/wp-content/uploads/2024/01/Alexander\\_Zuyev\\_2023.pdf](https://www.ljll.fr/wp-content/uploads/2024/01/Alexander_Zuyev_2023.pdf)

<https://www.mindat.org/min-7601.html>

<https://www.mindat.org/min-26405.html>

<https://www.mineralienatlas.de/lexikon/index.php/LokationMineralBilder?lokationid=3816&recurse=1>

[https://www.rocksandgemscanada.com/collections/enhydro-agate?srsId=AfmBOo-orFgbZYkTGUNOh0uCZdq53urVYqhDCZynphWhsxp9IzS-cSMk\\_](https://www.rocksandgemscanada.com/collections/enhydro-agate?srsId=AfmBOo-orFgbZYkTGUNOh0uCZdq53urVYqhDCZynphWhsxp9IzS-cSMk_)

<https://rocktumbler.com/blog/eye-agate/> <https://spiritrockshop.com/coral-agatized/>

<https://thegemshop.com/pages/coyamito-agate-pseudomorphs>



# BÖLÜM 12

## OPTOELEKTRONİK ORGANİKLERDE LİNEER OLMAYAN OPTİK ETKİLER İÇİN HESAPLAMALAR<sup>1</sup>

*Muhammed Samed GÜVEN<sup>2</sup>*

*Mustafa KARAKAYA<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Bu çalışma Dr. Mustafa KARAKAYA danışmanlığında Muhammed Samed GÜVEN'in "Organik Alan Etkili Transistör Materyallerinin Elektronik ve Yapısal Özellikleri" adlı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

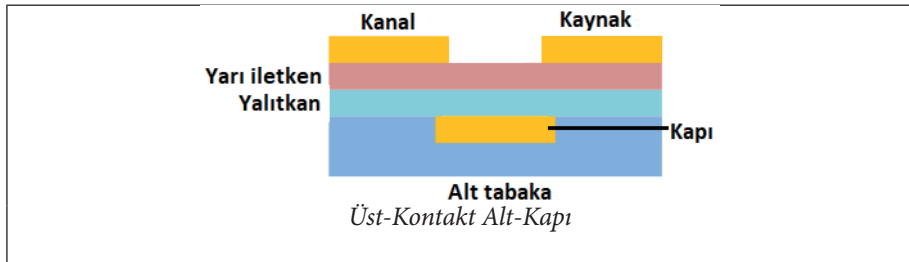
<sup>2</sup> Muhammed Samed GÜVEN, Sinop Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0009-0001-1166-5484, E-mail: muhammetsametguven@gmail.com

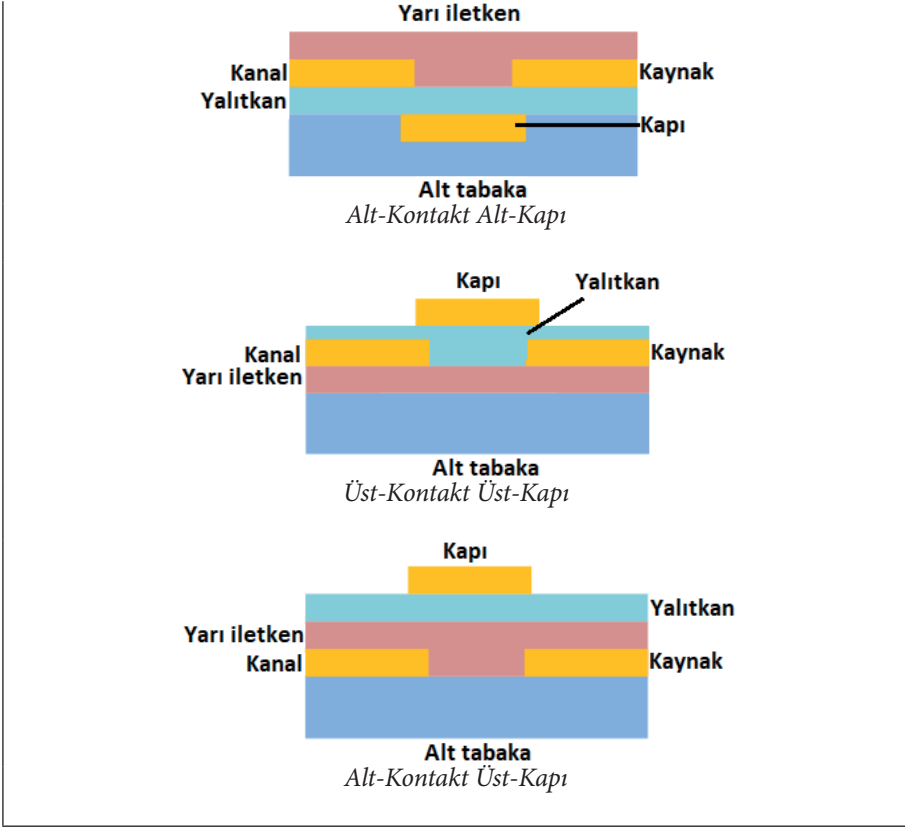
<sup>3</sup> Dr. Mustafa KARAKAYA, Sinop Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6663-9008, E-mail: mkarakaya@sinop.edu.tr

## 1. GİRİŞ

Elektronik, modern teknolojinin temel taşlarından biridir ve hayatımızın her alanında kritik bir rol oynamaktadır. İletişim, sağlık, eğitim, eğlence gibi geniş bir yelpazede elektronik cihazlar, hayatımızı kolaylaştırmakta ve yaşam kalitemizi artırmaktadır. Organik elektronik aygıtlar, günümüzde gündelik yaşamda geniş bir yer edinmiş olup, organik devre tasarımlarında ticari kullanım alanları bulmuşlardır (Crone ve ark., 2000). Geniş bir uygulama yelpazesine sahip olmaları ve düşük üretim maliyetleri nedeniyle, bu alanda yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Özellikle organik alan etkili transistörler, organik aygıtlar arasında önemli bir konuma sahiptir (Gelinck ve ark., 2004).

Organik alan etkili transistörler (OFET'ler), katmanlarında organik yapılı yarı iletken kullanan alan etkili transistörler olmasından dolayı bu şekilde isimlendirilmişlerdir. Bu transistör tipleri, küçük organik moleküllerin vakum tekniği ile buharlaştırılmasıyla veya tek kristalli organik katmanın bir alt katman üzerine mekanik transferi tekniği ile hazırlanmaktadır. Geniş kullanım alanına sahip olmaları, düşük maliyetli olmaları gibi özellikleriyle OFET'lerin geometrisi; üst kanal (drain) ve kaynak (source) elektrotlarına sahip alt kapıdır (gate). OFET'ler bu geometrileri ile silisyum dioksit ( $\text{SiO}_2$ ) kullanan ince film transistör (TFT) yapılarına da benzemektedir. OFET'ler inorganik TFT'lerle karşılaştırıldığında önemli avantajlarından biri de fiziksel esneklikleridir (Kaltenbrunner, 2013). Bu etkin özellik biyomedikal ve biyoelektronik gibi gelecekteki sağlık endüstrisinde önemli uygulamalara katkı sağlayacağı kesindir (Nawrocki, 2016). OFET'in dört farklı yapısı Şekil 1.1'de verilmiştir. Bunlar; üst-kontakt alt-kapı, alt-kontakt alt-kapı, üst-kontakt üst-kapı ve alt-kontakt üst-kapı formlarıdır. Kaynak ve kanal elektrotları, yarı iletken tabakanın üstüne veya altına yerleştirilebilir ve bu da sırasıyla üst-kontakt veya alt-kontakt konfigürasyon olarak adlandırılan konfigürasyonu oluşturur. Kapı elektrotu da cihazın üstüne veya dielektrik tabakanın altına yerleştirilebilir ve sırasıyla üst-kapı ve alt-kapı formlarını oluştururlar. Üst kontaktlı yapılara göre alt kontaktlı yapılar, organik yarı iletkenlere zarar vermeden, üretim için daha tercih edilen cihaz geometrileridir (Taylor ve ark., 2009).





Şekil 1.1 Farklı formlarda Organik Alan Etkili Transistör yapıları (Lee ve ark., 2016).

Yarı iletken katmanda n tipi için elektronların ve p tipi için boşlukların hareket hızını gösteren mobilite değerleri organik yarı iletkenlerde önemli parametrelerden biridir. Yüksek hızlı devreler üretmek için yüksek taşıyıcı mobilite değerine sahip materyaller gereklidir. Organik yarı iletken katman, yalıtım katmanı, kaynak-kanal-kapı elektrotları içeren OFET bileşenleri; mobilite, çalışma voltajı ve işlevsel kararlılık gibi temel transistör parametrelerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Organik yarı iletken moleküller içindeki genişletilmiş  $\pi$ -konjuge sistem nedeniyle, bu yapılar genellikle OFET cihazlarındaki mobilitede yüksek verime neden olan büyük moleküller arası etkileşimler üretirler. OFET'ler için molekül ve polimerlerin yapısal özellikleri olarak  $\pi$ -konjugasyonda genişleme, sentez ve tasarım aşamalarında etkili bir stratejidir. Beş kaynaşmış benzen halkasından oluşan pentasen, dört kaynaşmış benzen halkasından oluşan tetrasen yapısına kıyasla üstün elektriksel özelliklere sahiptir (Mei ve ark., 2013). Bir hidrokarbon sistemindeki kaynaşmış aromatik halkaların sayısındaki artış, en yüksek işgal edilen moleküler orbitalin (HOMO) enerji seviyesini yükseltir. Bu durum, moleküler

lün ve yarı iletken malzemelerin kararlılığında azalmaya neden olmaktadır. OFET'lerde yarı iletkenler; yüksek kaliteli organik yarıiletken, p-tipi organik yarı iletken, n-tipi organik yarı iletken, ambipolar yarı iletken, sıvı kristalin yarı iletken materyaller olarak sınıflandırılmaktadır. Organik veya organo-metalik olan bu yapıların bir kısmı organik elektronik malzeme olarak da kullanılmaktadır.

## 2. ORGANİKLERDE HESAPLAMALI YÖNTEMLER

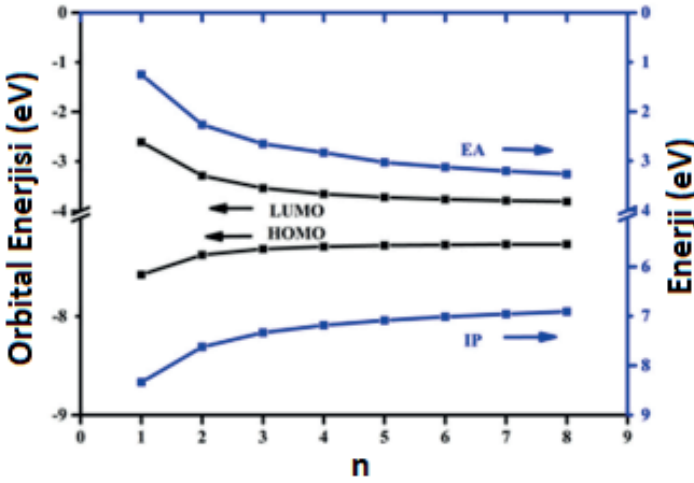
Elektronik ve optoelektronik organiklerde çalışma verimliliğinin artırılması için hesaplamalı kuantum mekanik modelleme yöntemleri deneysel çalışmalarla yüksek uyumluluk göstermektedir. Modelleme, simülasyon çalışmaları ve teorik kuantum hesaplamaların bilimsel literatürde nitelik ve nicelik olarak artması da önemli, dikkat çekici bir durumdur. Bu nedenle yapılan araştırma geliştirme çalışmalarında, OFET ve optoelektronik yarı iletken materyallerin elektronik özellikleri ile statik/dinamik ikinci-üçüncü mertebeye polarizebilite değerleri kuantum mekaniksel yöntemlerle elde edilen verileri değerlendirilmektedir.

Hesaplamalı kuantum mekanik modelleme metodunda önemli yaklaşımlardan biri Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi'dir. Yoğunluk Fonksiyon Teori, malzeme bilimlerinde molekülün ya da atom gruplarının elektronik yapılarını analiz etmede önemli metotlardandır (Cramer, 2004). Bu teori de çok elektronlu sistemlerin özellikleri fonksiyonellerle tanımlanır (Assadi, 2013). Lineer olmayan optik teorisi, ışığın doğrusal olmayan sistemlerdeki veya malzemelerdeki davranışlarını, etkilerini ve özellikleri inceleyen optik alanıdır. Lineer olmayan optik etkisi yüksek materyallerde elektrik alan ve polarizasyon yoğunluğu arasında doğrusal olmayan bir ilişki bulunmaktadır. Lineer olmayan optiğin prensipleri birçok elektro-optik aygıt tasarımında sıklıkla kullanılmaktadır (Paschotta, 2006).

Tek kristallerin kullanıldığı OFET'leri konu alan bir çalışmada Hasegawa ve Takeya (2009), metal/yarı iletken kontaktları ve yarı iletken/yalıtkan ara yüzleri boyunca tek kristal OFET'lerde mikroskobik yük taşınımını tartışmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında, elektron spin rezonansı (ESR) ölçümlerinin moleküler yarı iletkenlerde yük taşınımının etkili bir şekilde tanımlandığını bildirmiştir. Küçük molekülü organiklerin kullanıldığı alan etkili transistörlerin, organik ince film transistörlerinin temel yönlerini araştırmak için geliştirildiği vurgulanmıştır (Hasegawa ve Takeya, 2009).

Luo ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, tiyazol bazlı oligomerlerin yük transfer özellikleri, geometrik yapılar, sınır moleküler orbitalleri, iyonlaşma potansiyelleri (IP), elektron ilgileri (EA), yük transfer integralleri, kristal paketleme modelleri ve yük transfer hareketlilikleri açısından yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılarak sistematik olarak incelenmiştir. Sınır moleküler orbital enerji seviyelerinin, IP ve EA değerlerinin bu yapıların

oligomer uzunluğunun artmasıyla değişimi yorumlanmış ve hem p tipi hem de n tipi organik yarı iletken karakteristiği gösteren materyaller olarak değerlendirilmiştir. Organik yarı iletken materyallerde oligomer uzunluklarının artması, sınır moleküler orbital (HOMO ve LUMO) boşluklarını önemli ölçüde azaltmıştır. Luo ve ark. (2021) tarafından elde edilen orbital enerji, IP, AE enerji değişim grafiği Şekil 2.1'de verilmiştir. Yapılan çalışmalarla, bu sonuçların hem boşluk (hole) hem de elektron enjeksiyonunun oligomer uzunluğunun artmasıyla daha kolay hale geleceği bildirilmiştir (Luo ve ark., 2021).



Şekil 2.1. Farklı uzunluktaki bistiyazolimid oligomeri (PBTzIn,  $n = 1-8$ ) için oligomer uzunluğuna göre HOMO, LUMO enerjilerinin, iyonlaşma potansiyellerinin (IP) ve elektron ilgilerinin (EA) değişimi (Luo ve ark., 2021).

Piridin dizilimli büyük konjuge sisteme sahip polimerlerin sentezi ve karakterizasyonu içeren bir diğer çalışmada; polimerlerin taşıyıcı mobilitesini artırması ve organik alan etkili transistörlere uygulanan n tipi organik yarı iletken malzeme olarak cihaz performansının iyileştirilmesinin, organik fonksiyonel malzeme bilimi fikirlerinin geliştirilmesi için yeni tasarımlara yol göstereceği vurgulanmıştır. Döngüsel voltametri (CV) kullanılarak döngüsel volt-ampere karakteristik eğrilerinden polimerlerin başlangıç redoks potansiyeli elde edilmiş ve HOMO, LUMO enerji seviyeleri, bant aralıkları hesaplanmıştır (Yang ve ark., 2021).

### 3. MATERYAL VE METOT

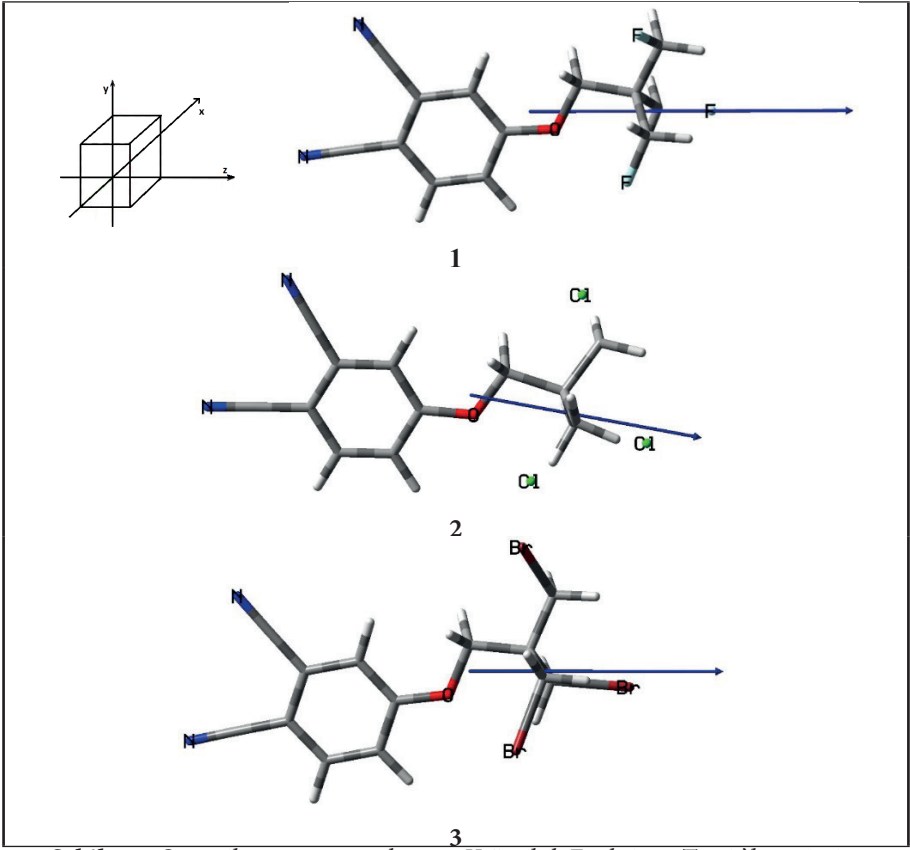
Bu çalışmada, optoelektronik cihazlarda ve OFET'lerde yarı iletken özellikte sıvı kristal sentezlerinde kullanılan küçük organik moleküller için he-

saplamalı kuantum mekanik modelleme yöntemleriyle lineer olmayan optik etkiler incelenmiştir. Literatürden seçilen, 4-[2,2,2-tris(bromometil) etoksi] ftalonitril (3) yapısı sıvı kristal yapıların sentezinde araştırmacılar tarafından kullanılmış ve kristolografik verileri yayınlanmıştır (Canımkuşbey ve ark., 2020). Çalışmamızda, halojen etkisinin küçük moleküllerin statik ve dinamik ölçümlerde polarize edilebilirlik ve hiper polarize edilebilirlik etkilerini kıyaslamak için (3) yapısında bromometil grubuna benzer olarak flor ve klor ikameli sırasıyla (1) ve (2) yapılarının lineer olmayan optik etkileri hesaplanmıştır. Sıvı kristallerin mezozenik faz özelliği, karakteristik yönelimlerinin düzenli yapıli kristaller ile düzensiz yapıli sıvılar arasında olmasıdır. Bu yapılar kolay polarize edilebilir veya kuvvetli dipollere sahip olması gibi temel özellikleriyle tanınır ve özellikle termotropik sıvı kristaller lineer ve lineer olmayan optik özellikleri sebebiyle optoelektronik aygıtlarda kullanım alanı geniş olan sıvı kristallerdir (Emek, 2007). Lineer olmayan optik teorisine uygunluğunu test etmek için 1, 2 ve 3 organiklerinin elektriksel dipol momentleri de diğeri optik özellikleriyle birlikte kıyaslanmıştır.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Lineer olmayan optiksel (NLO) davranışlar için mikroskobik teoride; lineer polarizebilite, birinci yüksek polarizebilite, ikinci yüksek polarizebilite kavramları sırasıyla  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  sembolleriyle ifade edilmektedir. NLO analizlerinde elektronik optimize yapı içeren hesaplamalarda çoğunlukla GAMESS (Schmidt ve ark., 1993), GAUSSIAN (Frisch ve ark., 2013), HONDO (Dupuis ve ark., 1976), MOLPRO (Werner ve ark., 2012), GAUSS VIEW (Dennington ve ark., 2009) yazılımları kullanılmaktadır (Gözütok, 2018). Bu yazılımlar atomik ve moleküler elektronik yapı metotlarını uygular. Organometalik komplekslerde ve organiklerde birinci (2. mertebe) yüksek polarizebilite ve ikinci (3. mertebe) yüksek polarizebilite etkiler moleküller arası etkileşimlerden oluşmaktadır.  $\pi$ -konjuge moleküllerde elektron donör ve akseptör grupları arasındaki yük geçişleri sebebiyle 2. ve 3. mertebe doğrusal olmayan etkiler oluşturmaktadır (Nalwa ve Miyata, 1996). Çalışmamızda NLO etkileri incelenen organik yapıların (1, 2 ve 3) optimize görüntüleri dipol moment vektörleri ile birlikte Şekil 4.1'de yer almaktadır.





Şekil 4.1. Organik 1, 2 ve 3 yapılarının Yoğunluk Fonksiyon Teori’de optimize edilmiş formları ve dipol moment vektör gösterimleri

Hesaplamalar için Gauss View yazılım programı (Dennington ve ark., 2009) ve Gaussian 09W yazılım programı kullanılmıştır (Frisch ve ark., 2013). Lineer olmayan optik özellikler için polarizebilite, birinci yüksek polarizebilite, ikinci yüksek polarizebilite bileşenleri Yoğunluk Fonksiyon Teori’de gerçekleştirilmiştir (Ricca ve Bauschlicher, 1995).

Bu bölümde elektrik dipol moment, polarizebilite ve yüksek mertebe polarizebilite hesaplama sonuçları değerlendirilmiştir. Dinamik veya frekansa bağlı polarizebilite değerleri  $\lambda=532,2$  nm’de elde edilmiştir. 1, 2 ve 3 için elektrik dipol moment ve  $x$ ,  $y$ ,  $z$  bileşenlerinin değerleri Tablo 4.1’de yer almaktadır.

**Tablo 4.1.** Hesaplanan elektrik dipol momentini  $\mu_{toplam}$  ve bileşenleri,  $\mu_x$ ,  $\mu_y$ ,  $\mu_z$  (Debye)

	$\mu_{toplam}$	$\mu_x$	$\mu_y$	$\mu_z$
<b>1</b>	6,7302	0,0000	0,0000	6,7302
<b>2</b>	6,2341	5,6869	1,5248	2,0489
<b>3</b>	6,4828	0,0000	0,0000	6,4828

Lineer olmayan optik teorisine göre elektrik dipol momentini, Taylor serisi olarak aşağıdaki gibi yazılır;

$$\mu(t) = \mu^0 + \alpha E(t) + (1/2)\beta E^2(t) + (1/6)\gamma E^3(t) + \dots \quad (4.1)$$

Denklem 4.1'de;  $\mu^0$  elektrik dipol momentini,  $\alpha$  dipol (çift kutup) polarizebilité,  $\beta$  ve  $\gamma$  sembolleri de yüksek mertebe polarizebilité kavramlarını temsil etmektedir. Toplam elektrik dipol moment,  $\mu_{toplam}$ , ve ortalama dipol polarizebilité ( $\langle \alpha \rangle$ ), eşitlikleri sırasıyla aşağıda verilmiştir (Thanthiriwatte ve De Silva, 2002).

$$\mu_{toplam} = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (4.2)$$

$$\langle \alpha \rangle = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})/3 \quad (4.3)$$

Elektrik dipol moment, elektronegatiflik derecesinden ve yük ayrımı arasındaki mesafeden kaynaklanmaktadır. İncelenen organik veya organometalik yapılarda elektronegatifliğin azalması dipol moment değerini de düşürür (Tro, 2008; Housecroft ve Sharpe, 2008). Tablo 4.1'de hesaplanan toplam elektrik dipol moment değerleri **1**, **2**, **3** sıralaması ile azalmaktadır. Klorometil ve bromometil ikameli yapıların organik **1**'e göre elektronegatifliklerinin düşük olması bu ilişkiyi kısmen doğrulamaktadır. Tablo 4.2 ve 4.3'te **1**, **2** ve **3** için sırasıyla ortalama dipol polarizebilité ve birinci yüksek polarizebilité hesaplama sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Organik yapılar 1, 2 ve 3 için hesaplanan statik polarizebilite  $\langle\alpha\rangle(0;0)$  ve seçilmiş bileşenlerin değerleri

	1	2	3
$\times 10^{-24}$ esu			
$\langle\alpha\rangle(0;0)$	20,7338	24,8237	26,1621
$\alpha_{xx}$	11,5825	15,5393	15,1884
$\alpha_{yy}$	20,8372	25,0232	27,1432
$\alpha_z$	29,7818	33,9087	36,1547
$\alpha_{yx}$	-1,4891	-3,5436	-3,2203
$\alpha_{zx}$	4,1037	5,6486	3,4754
$\alpha_{zy}$	-0,8262	-0,1166	-0,3017

Yoğunluk Fonksiyon Teoride hesaplanan bu veriler, frekans değerine bağlı olmayan hesaplama sonuçlarıdır. Ayrıca frekans değerinden bağımsız ikinci yüksek polarizebilite ortalama değeri ve bileşenleri de Tablo 4.4'te verilmiştir. Birinci yüksek polarizebilite (2. mertebe) toplam değeri statik hesaplamalarda;

$$\beta_{top} = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2}$$

(4.4)

eşitliği ile verilmiştir.

**Tablo 4.3.** 1, 2 ve 3 yapıları için hesaplanan statik birinci yüksek polarizebilite toplamı,  $\beta_{toplam}(0;0,0)$ , ve seçilmiş bileşenleri

	1	2	3
$\times 10^{-30}$ esu			
$\beta_{toplam}(0;0,0)$	5,2745	5,0497	6,4128
$\beta_x$	-5,0572	-7,0849	-19,1696
$\beta_y$	1,9540	2,7795	-0,5361
$\beta_z$	-14,8657	-13,0987	-1,5341
$\beta_{xxx}$	-0,2326	-0,6326	-6,1885
$\beta_{xxy}$	-0,2458	-0,1316	-1,0107
$\beta_{xyy}$	-0,1867	0,0222	-0,0474
$\beta_{yyy}$	-0,4282	-0,2164	0,4981
$\beta_{xxz}$	-0,2029	-0,8096	-0,5177
$\beta_{yxz}$	0,3712	0,6728	0,0841
$\beta_{yyz}$	0,0246	-0,3087	0,4763

$\beta_{xxz}$	-1,2664	-1,7512	-0,1540
$\beta_{zyz}$	1,3254	1,2745	0,3339
$\beta_{zzz}$	-4,7769	-3,2479	-0,4699

Tablo 4.2’de statik polarizebilite ortalama değerleri için sıralama  $3 > 2 > 1$  iken, statik birinci yüksek polarizebilite toplam değerlerinde  $3 > 1 > 2$  sıralaması mevcuttur. Tablo 4.4’te verilen bileşenler ile ortalama ikinci yüksek polarizebilite değerleri aşağıdaki eşitlik ile hesaplanabilir;

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5} [\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})] \quad (4.5)$$

Ortalama  $\alpha$  ve  $\beta_{toplam}$  hesaplama sonuçları arasında küçük farklar bulunurken ortalama  $\gamma$  sonuçlarında farklar artmaktadır. NLO etkilerin değerlendirilmesi için yüksek mertebeli polarizebilite sonuçlarında daha belirgin ve büyük ayrımlar dikkat çekmektedir. İkinci ve üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik etkilerin organik ve organometalik  $\pi$ -konjugasyon etkisi artan yapılar için yüksek değerdeki aşırı polarize edilebilirlik, daha düşük değerde sınır moleküler orbital enerji boşluklarıyla, E(H-L), ilişkilendirilebilir (Karakas ve ark., 2014). Çalışmamızda birinci sınır orbital enerji aralıkları 1, 2, 3 için sırasıyla 4,94 eV, 4,97 eV, 4,90 eV olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. 1, 2 ve 3 yapıları için hesaplanan statik ikinci yüksek polarizebilite ortalama değerleri,

$$\langle \gamma \rangle_{(0;0,0,0)} \text{ ve } \gamma \text{ bileşenleri}$$

	1	2	3
	$\times 10^{-36}$ esu		
$\langle \gamma \rangle_{(0;0,0,0)}$	8,8804	12,4850	14,9646
$\gamma_{xxxx}$	1,2617	3,3944	3,7187
$\gamma_{yyyy}$	3,4145	4,7166	6,5748
$\gamma_{zzzz}$	26,8548	30,8896	40,3077
$\gamma_{xxyy}$	0,4550	1,1252	1,4573

$\gamma_{xxxx}$	2,0210	5,8363	5,2836
$\gamma_{yyzz}$	3,9595	4,7506	5,3700

İkinci yüksek polarizebilite ortalama değerlerinin,  $\langle \gamma \rangle (0;0,0,0)$ , statik hesaplarında  $3 > 2 > 1$  sıralaması dikkat çekmektedir.  $\lambda=532,2$  nm' de frekansa bağlı dipol polarizebilite ortalama değer ve seçilmiş bileşenleri Tablo 4.5'te yer almaktadır.  $\langle \alpha \rangle (-\omega;\omega)$  değerlerindeki sıralama ise  $3 > 2 > 1$ ' dir. Halojen grubu elementler yüksek elektronegatifliğe sahiptirler. Bromometil ikameli 3 yapısının elektronegatifliği diğer yapılara göre azalmaktadır. Diğer yapılara göre daha düşük elektronegatiflik ve daha düşük sınır moleküler orbital enerji aralığına sahip 3 yapısının statik ve frekansa bağlı polarizebilite, birinci/ikinci hiper polarizebilite değerlerinin yüksek hesaplanması, NLO teorisine uymaktadır.

**Tablo 4.5.** Frekansa bağlı\* dipol polarizebilite ortalama değer ve seçilmiş bileşenleri

	1	2	3
$x(10^{-24} \text{ esu})$			
$\langle \alpha \rangle (-\omega;\omega)$	22,0404	26,3426	27,7925
$\alpha_{xx}$	11,9167	16,1947	15,7406
$\alpha_{yy}$	22,0819	26,4128	28,6799
$\alpha_{zz}$	32,1225	36,4204	38,9571
$\alpha_{yx}$	-1,6779	-3,9521	-3,5768
$\alpha_{zx}$	4,5858	6,3910	4,0156
$\alpha_{xy}$	-1,1273	-0,3550	-0,5982
*Dinamik veri hesaplamaları için $\lambda=532,2$ nm			

## 5. SONUÇ

Bu çalışmada, organik alan etkili transistör ve optoelektroniklerde yarı iletkenlerin tasarımında kullanılan halojen ikameli küçük organiklerin doğrusal olmayan optik özellikleri için hesaplamalar yapılmıştır. Organik 1, 2 ve 3 yapıları için Yoğunluk Fonksiyon Teori'de statik (frekanstan bağımsız) ve dinamik (frekansa bağlı) dipol polarizebilite, yüksek mertebeye polarizebilite sonuçları değerlendirilmiştir. Frekansa bağlı polarizebilite değerleri  $\lambda=532,2$  nm'de elde edilmiştir. Organik 1 yapısı için elektrik dipol momentin diğer klorometil ve bromometil ikameli yapılara göre yüksek değerde olması, elektronegatiflik derecesinin görece yüksekliğine bağlanabilir. Teoride, organik ve organometalik  $\pi$ -konjugasyon etkisi artan yapılar için yüksek değerdeki polarize ve hiper polarize edilebilirlik, daha düşük değerde sınır moleküler orbital enerji boşluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Statik ortalama  $\alpha$ ,  $\beta_{\text{toplam}}$ , ortalama  $\gamma$  ve frekansa bağlı ortalama  $\alpha$  hesaplama sonuçlarında organik 3 yapısının yüksek değere sahip olmasıyla, sınır orbital enerji boşlukları ve NLO etkilerine ilişkin teoriye uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer halojen ikameli

yapılara kıyasla organik **3**, NLO etkiler açısından yarı iletken katmanlarının geliştirilmesinde daha idealdir. Elektronik Yapı Metotları, Moleküler Orbital Teori, Yoğunluk Fonksiyon Teori gibi yaklaşımları kullanan kuantumsal hesaplamalı yazılımların geliştirilmesi, diğer araştırma tekniklerine göre düşük maliyet, hızlı sonuca ulaşma gibi avantajlar kazandırmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Assadi, M. H. N. (2013). Theoretical study on copper's energetics and magnetism in TiO<sub>2</sub> polymorphs. *Journal of Applied Physics*, 113(23), 233913. <https://doi.org/10.1063/1.4811539>
- Canımıkbey, B., Taşkan, M. C., Demir, S., Duygulu, E., Atilla, D., & Yuksel, F. (2020). Synthesis and investigation of electrical properties of novel liquid-crystal phthalocyanines bearing triple branched alkylthia chains. *New Journal of Chemistry*, 44, 7424-7435. <https://doi.org/10.1039/D0NJ00678E>
- Cramer, C. J. (2004). *Essentials of computational chemistry* (2nd ed.). Wiley.
- Crone, B., Dodabalapur, A., Lin, Y. Y., Filas, R. W., Bao, Z., LaDuca, A., Sarpeshkar, R., Katz, H. E., & Li, W. (2000). Large-scale complementary integrated circuits based on organic transistors. *Nature*, 403(6770), 521-523. <https://doi.org/10.1038/35000530>
- Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2009). *GaussView*, version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission.
- Dupuis, M., Rys, J., & King, H. F. (1976). Evaluation of molecular integrals over Gaussian basis functions. *The Journal of Chemical Physics*, 65(1), 111-116.
- Emek, M. (2007). Faz dönüşümlerinin nematik sıvı kristallerin elektrooptik özelliklerine etkisi. (Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana). 183 s.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A. Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, N. J., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., & Fox, D. J. (2013). *Gaussian 09*, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Gelinck, G. H., Edzer, H., Huitema, A., van Veenendaal, E., Cantatore, E., Schrijnemakers, L., van der Putten, J. B., Geuns, T. C., Beenhakkers, M., & Giesbers, J. B. (2004). Flexible active-matrix displays and shift registers based on solution-processed organic transistors. *Nature Materials*, 3(2), 106-110. <https://doi.org/10.1038/nmat1084>
- Gözütok, A. (2018). Çeşitli organik ve organometalik materyallerin çizgisel olmayan optik özelliklerinin araştırılması. (Yayımlanmış doktora tezi, Selçuk Üniversitesi)

tesi, Tez No: 389304). Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi.

- Hasegawa, T., Takeya, J. (2009). Organic field-effect transistors using single crystals. *Science and Technology of Advanced Materials*, 10, 024314. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/10/2/024314>
- Housecroft, C. E., Sharpe, A.G. *Inorganic Chemistry*. 3rd ed. Harlow: Pearson Education, 2008. Print.
- [https://www.tcichemicals.com/assets/brochure-pdfs/Brochure\\_F2039\\_E.pdf](https://www.tcichemicals.com/assets/brochure-pdfs/Brochure_F2039_E.pdf) (Erişim tarihi: 20.04.2024)
- Kaltenbrunner, M. (2013). An ultra-lightweight design for imperceptible plastic electronics. *Nature*, 499(7459), 458–463. <https://doi.org/10.1038/nature12314>
- Karakas, A., Migalska-Zalas, A., El Kouari, Y., Gözütok, A., Karakaya, M., & Touh-touh, S. (2014). *Optical Materials*, 36, 22–26.
- Lee, W.-Y., Mei, J., & Bao, Z. (2016). OFETs: Basic concepts and material designs. In *Materials and Energy, The WSPC Reference on Organic Electronics: Organic Semiconductors* (pp. 19-83, Chapter 2). [https://doi.org/10.1142/9789813148611\\_0002](https://doi.org/10.1142/9789813148611_0002)
- Luo, L., Chi, X., Wu, L., Ren, L., Lin, J., Zhang, Y., & Zeng, M.-H. (2021). Charge transfer properties of imide-functionalized thiazole-based oligomers: Roles of oligomer length, thiophene donor, and fluorine-substitution. *Synthetic Metals*, 276, 116759. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2021.116759>
- Mei, J. G., Diao, Y., Appleton, A. L., Fang, L., & Bao, Z. (2013). Integrated materials design of organic semiconductors for field-effect transistors. *Journal of the American Chemical Society*, 135(18), 6724–6746. <https://doi.org/10.1021/ja400881n>
- Nalwa, H. S., Miyata, S. (1996). *Nonlinear optics of organic molecules and polymers*. CRC Press. ISBN: 9780367448370.
- Nawrocki, R. (2016). 300-nm imperceptible, ultraflexible, and biocompatible e-skin fit with tactile sensors and organic transistors. *Advanced Electronic Materials*, 2(4), 1500452. <https://doi.org/10.1002/aelm.201500452>
- Paschotta, R. (2006). Nonlinear optics. RP Photonics Encyclopedia. Kaynak: [https://www.rp-photonics.com/nonlinear\\_optics.html](https://www.rp-photonics.com/nonlinear_optics.html) (Erişim tarihi: 25 Haziran 2024).
- Ricca, A., & Bauschlicher, C. W. Jr. (1995). Successive H<sub>2</sub>O binding energies for Fe(H<sub>2</sub>O)<sub>N</sub>. *Journal of Physical Chemistry*, 99(23), 9003-9007. <https://doi.org/10.1021/j100022a010>
- Schmidt, M. W., Baldridge, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S. J., Windus, T. L., Dupuis, M., & Montgomery, J. A. (1993). General atomic and molecular electronic-structure system. *Journal of Computational Chemistry*, 14(11), 1347–1363.
- Taylor, P.G., Lee, J.-K., Zakhidov, A.A., Chatzichristidi, M., Fong, H.H., DeFranco, J.A., Malliaras, G.G., & Ober, C.K. (2009). Orthogonal patterning of PEDOT:PSS for organic electronics using hydrofluoroether solvents. *Advanced Materials*, 21(22), 2314-2317. <https://doi.org/10.1002/adma.200803291>



- Thanthiriwatte, K. S., De Silva, K. M. N. (2002). *Journal of Molecular Structure-Theochem*, 617, 169.
- Tro, N.J. *Solutions for Chemistry: A Molecular Approach*. Upper Saddle River: Pearson Education, 2008. Print.
- Werner, H. J., Knowles, P. J., Knizia, G., Manby, F. R., & Schütz, M. (2012). *WIREs Computational Molecular Science*, 2, 242–253. <https://doi.org/10.1002/wcms.82>
- Yang, J., Yang, L., Chen, Q., Guo, K., & Han, J.-M. (2021). Synthesis and characterization of an electron-deficient conjugated polymer based on pyridine-flanked diketopyrrolopyrrole. *RSC Advances*, 11, 12995-13003. <https://doi.org/10.1039/d1ra00779c>



# BÖLÜM 13

## SERBEST RADİKALLER, ANTIÖKSİDANLAR VE ANTIÖKSİDAN KAPASİTE TAYİN YÖNTEMLERİ

*Ayşe Nihan AÇIKKAPI<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Öğr. Gör., Karabük Üniversitesi, aysenihanacikkapi@karabuk.edu.tr –  
0000-0001-7811-9333

## SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller (SR), hem normal fizyolojik süreçlerde hem de çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynayan bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektronlara sahip oldukça reaktif moleküller olup zararlı etkilerini azaltmak için stratejiler geliştirmek adına kimyalarını, kaynaklarını ve etkilerini anlamak için araştırmalarda önemli bir yer tutar. Reaktif oksijen ve nitrojen (ROS ve RNS) türlerinden serbest radikaller, hücre içi metabolik yolların ürünü olarak doğal olarak oluşabilirken iyonlaştırıcı radyasyon, zararlı kimyasallar, kirleticiler ve sigara dumanı gibi zararlı maddeler tarafından da üretilebilen çok reaktif moleküllerdir (Southorn ve Powis, 1988; Tvrdá ve Benko, 2020). Yapılarındaki eşleşmemiş elektronların varlığı nedeniyle oldukça kararsız olan bu türler, yüksek kimyasal reaktiviteleri ile dikkat çeker ve nükleik asitler, lipitler ve proteinler gibi temel depolama yapı taşlarına zarar vererek işlev görmesine, oksidatif strese ve diğer oluşumlara yol açabilir (Cheeseman ve Slater, 1993; Di Meo ve Venditti, 2020; Southorn ve Powis, 1988). Düşük miktarlarda ROS ve RNS, metabolizmada büyüme savunma mekanizmalarını destekleme, detoksifikasyon, ATP üretimi, hücre büyümesi ve sinyal dağıtım düzenlemesi gibi bir çok faydalı işlevler üstlenir. Ancak, birikimlerin artması durumunda bu moleküllerin parçalarında hasar ve patolojik durumlara neden olabilirler (Karabulut ve Gülay, 2016). Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmayan dolayısı ile daha kararlı ve daha az reaktif olan moleküller ise non-reaktif olarak tanımlanır (Halliwell ve Gutteridge, 2015; Valko ve ark.,2007). Radikaller ve non-radikaller gruplar kısaca Tablo 1'de verilmiştir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Tablo 1. Radikal ve non-radikal gruplar (Karabulut ve Gülay, 2016)

<i>Radikaller (ROS)</i>		<i>Non-radikaller</i>	
$O_2^-$	Süperoksit	$H_2O_2$	Hidrojen peroksit
OH	Hidroksil	HOCL	Hipokloröz asit
ROO	Peroksil	HOBr	Hipobromöz asit
RO	Alkoksil	$^1O_2$	Singlet oksijen
HO <sub>2</sub>	Hidroperoksil	O <sub>3</sub>	Ozon
LOO	Lipid peroksil		
<i>Radikaller (RNS)</i>		<i>Non-radikaller</i>	

NO	Nitrik oksit	$\text{HNO}_2$	Nitrik asit
NO <sub>2</sub>	Nitrojen dioksit	NO <sup>+</sup>	Nitroksil katyonu
		NO <sup>-</sup>	Nitroksil anyonu
		N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetroksit
		N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen trioksit
		ONOO-	Peroksinitrit
		ONOOH	Peroksinitrozik asit
		NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Nitronyum katyonu
		NO <sub>2</sub> Cl	Nitril klorür
		ROONO	Alkil peroksinitrit

## ANTIOKSİDANLAR

Organizma, serbest radikalleri nötralize veya inhibe etmek ve oksidatif hasarı önlemek için antioksidan savunmalar geliştirmiştir. Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda dahi oksidasyon süreçlerini geciktiren veya engelleyen maddeler olup ve bu maddeler, serbest radikallerin ve pro-oksidan bileşiklerin neden olduğu oksidatif hasarı azaltarak organizmada koruyucu bir rol oynamaktadır (Gulcin, 2020; Rahaman ve ark.,2023; Santos-Sánchez ve ark., 2019).

Antioksidanlar, radikallerle karşı son derece hızlı bir şekilde karşılık vererek, hücrel zararlar yol açabilecek otooksidasyon ve peroksidasyon süreçlerini etkili bir şekilde durduran veya yavaşlatan biyokimyasal maddelerdir ve bu moleküller, serbest radikallerin reaktivitesini azaltarak hücrelerdeki lipid, protein ve DNA gibi hayati makromoleküllerin oksidatif hasara uğramasını önler ve böylece organizmanın oksidatif stresle başa çıkmasına yardımcı olur (Dündar ve Aslan, 1999). Bitkilerde sekonder metabolit sınıfında değerlendirilen antioksidan bileşikler ve diğer organizmalarda ROS ve RNS' lere aşırı maruziyet durumunda doğal antioksidan bir savunma sistemi olarak devreye girerek canlıyı bu durumdan kurtarır. (Rice-Evans ve ark., 1997). Sekonder metabolitlerin fenolik bileşikler sınıfında olan bu maddeler insanlar tarafından beslenme/diyet yoluyla alındığında serbest türleri yok etme veya azaltma potansiyeline sahiptir (Chaudière ve Ferrari-Iliou, 1999).

### Antioksidanların Sınıflandırılması

Endojen ve eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılan antioksidanlar oksidan ve antioksidan balansını sağlamak ve organizmayı korur ve onları etkisini azaltmak için kullanılır (Sen ve Chakraborty, 2011). Endojen ve eksojen antioksidanlar Tablo 2’de verilmiştir (Aydemir ve Sarı, 2009; Sen ve Chakraborty, 2011).

Tablo 2. Endojen ve eksojen antioksidanlar

<b>Endojen Antioksidanlar</b>		
Süperoksit dismutaz (SOD)	Melatonin	Transferrin
Katalaz (CAT)	Ürik asit	Seruloplazmin
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Bilirubin	$\alpha$ -lipoik asit
Glutatyon redüktaz (GR)	Albümin	Koenzim Q 10
Glutatyon	Selenyum	
<b>Eksojen Antioksidanlar</b>		
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Demir redoks döngüsü inhibitörleri	
$\beta$ -karoten (Vitamin A)	Endojen antioksidan aktiviteyi artırıcılar	
$\alpha$ -Tokoferol (Vitamin E)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Demir şelatörleri	Non-enzimatik serbest radikal toplayıcılar	
Ksantin oksidaz inhibitörleri	NADPH oksidaz inhibitörleri	
Nötrofil adezyon inhibitörleri	Barbitüratlar	
Sitokinler	Demir şelatörleri	

### Endojen Antioksidanlar

Organizmanın kendi kendine ürettiği ve oksidatif stresi azaltarak hücreleri SR zararlarından koruyan moleküllerdir ki bu antioksidanlar, hücrel redoks dengesini korumada önemli bir rol tutar ve yaşlanma ile birlikte endojen antioksidanların üretimi organizmada azalabilir (Rizzo ve ark.,2010; Salim ve ark., 2022). Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın gelişiminin yavaşlatılmasında rol oynamakta olup çalışmalarda açıkça bildirilmiştir. Endojen antioksidanlar, bu hastalıkların önlenmesinde önemli bir savunma mekanizmasıdır (Chan ve Chan, 2015; Willcox ve ark., 2004). Yine bunlar ROS ve RNS’lerin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak hücrel hasarı önlemektedir (Aguilar ve ark., 2016; Korczowska-Łačka ve ark.,2023).

Endojen antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Tablo 3’de endojen enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların listesi verilmiştir.

*Enzimatik Antioksidanlar*; katalaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler, organizmada bir savunma hattı oluşturur böylelikle hücrel lipitler, proteinler ve nükleik asitlerin oksidatif hasarını önlerler (Korcowska-Łączka ve ark.,2023; Pisoschi ve Negulescu, 2011).

Katalaz (CA),  $H_2O_2$  seviyelerini düzenleyerek (su ve oksijene dönüştürerek) oksidatif stresi azaltır ve bu da biyomoleküllerin yapısını koruyarak doğal işlevlerini sürdürmesine olanak tanır. Aynı zamanda oksidatif stresin neden olduğu yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir role sahiptir. Diyabet, Alzheimer, Parkinson ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu bilinmektedir (Anwar ve ark.,2024; Ho ve ark., 2004; Nandi ve ark., 2019).

Glutatyon redüktaz (GR), redoks dengesinin sağlanması ve antioksidan savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde çok önemli bir role sahip olup ROS'ların etkisini azaltarak hücrel dengeyi korur. Ayrıca, glutatyonun indirgenmiş formunu koruyarak oksidatif stresle mücadelede gibi hayati bir görev üstlenir ve hücrelerin sağlıklı işlevlerini sürdürmesine destek olur (Couto ve ark., 2016; Harlan ve ark.,1984; Narayanankutty ve ark., 2019). GR'nin aktivitesi, bazı antioksidanlar tarafından güçlendirilebilir ve buna örnek olarak ,  $\alpha$ - tokoferol gibi antioksidanlar verilebilir ve bunlar GR'nin etkinliğini artırarak oksidatif hasarı hafifletir ve yaşlanma sürecini yavaşlatıcı etkiler gösterebilir (Khanna ve ark., 1992).

Süperoksit dismutaz (SOD), oksidatif stresle mücadelede kritik bir rol oynayan bir metalloenzimdir (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011; Rosa ve ark., 2021). SOD, süperoksit anyonlarını ( $O_2^{\bullet-}$ )  $H_2O_2$ 'e dönüştürerek oksidatif stresi azaltır. SOD'nin bulaşıcı hastalıklar, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir rol oynadığı düşünülmekte olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011; Rosa ve ark., 2021). SOD, Alzheimer hastalığında lipid peroksidasyonunu engelleyerek ve nörojenez süreçlerini destekleyerek tedavilerin etkisini artırabilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir (Balendra ve Singh, 2021).

Glutatyon peroksidaz (GPx) enzimi, hidroperoksitleri daha az zararlı bileşiklere indirger ve böylece organizmayı oksidatif hasarlardan korur. Glutatyon peroksidaz 1 (GPx1), hücre içinde hidrojen peroksiti suya dönüştürerek oksidatif stresin zararlı etkilerini önlemeye yardımcı olur ve bu enzim, kanserin oluşumu ve metastazı gibi birçok hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinin yavaşlamasında önemli bir rol oynar (Liu ve ark., 2021; Lubos ve ark., 2011). GPx gastrointestinal izoenzim (GI-GPx), sindirim sistemi boyunca hidroperoksitlere karşı bir koruma bariyeri oluştururken, plazma GPx (pGPx), sıvılarla temas eden dokularda etkili bir antioksidan mekanizma olarak görev

yapar. Bu farklı işlevler, GPx ailesinin vücuttaki geniş kapsamlı koruyucu etkilerini göstermektedir (Brigelius-Flohé, 1999).

*Non-enzimatik antioksidanlar*; glutatyon, koenzim Q, ferritin,  $\alpha$  -lipoik asit, ürik asit, metallothionein, bilirubin, ve melatonin gibi molekülleri içeren antioksidanlardır. Non-enzimatik endojen antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu zincir reaksiyonlarını durdurarak hücrel oksidatif hasarı önler. Özellikle göz gibi oksidatif strese fazlaca duyarlı dokularda, non-enzimatik antioksidanlar (askorbik asit ve glutatyon gibi önemli bir rol oynar (Umapathy, ve ark., 2013).

Glutatyon (GSH), hücrelerde en bol bulunan tiyol (-SH) gruplarından biridir ve birçok biyolojik süreçte hayati roller üstlenir ve antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olarak redoks reaksiyonlarına katılır ve oksidatif stresi azaltır. Aynı zamanda organizmanın detoksifikasyon süreçlerinde görev alır ve hücrel redoks dengesinin korunmasına katkıda bulunur (Gami ve ark.,2024; Sies, 1999; Wu ve ark., 2004). Ayrıca, proteinlerin tiyol gruplarını oksidasyondan koruyarak gen ekspresyonu, DNA ve protein sentezi, hücre çoğalması ve apoptoz gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olur (Sies, 1999; Wu ve ark.,2004). Alzheimer, parkinson, kalp hastalıkları, kanser ve diyabet gibi çeşitli hastalıklar bunun eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir (Iskusnykh ve ark., 2022).

Koenzim Q (CoQ), mitokondriyal elektron taşıma zincirinin temel bileşenlerinden biridir ve tek endojen olarak sentezlenen lipid yapısında bir antioksidandır ve bu özellikleri sayesinde hücrel zararlar ile mitokondriyal zararlar arasında kolaylıkla hareket eder ve çeşitli biyolojik süreçlere kolayca katılır. CoQ, vitamin E ile birlikte biyolojik zararların oksidatif hasardan korunmasında sinerjik bir etki gösterir. CoQ, vitamin E'nin fenoksil radikalini (-PhO $\cdot$ ) biyolojik olarak aktif formuna geri dönüştürerek antioksidan savunma mekanizmasını destekler (Kagan ve ark., 2000; Quinn ve Fabisiak, 1999). CoQ eksiklikleri, genellikle mitokondriyal disfonksiyonlar ve yaşlanma gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. CoQ seviyelerinin artırılması, bu eksikliklerin etkilerini hafifletebilir ve destekleyici tedavi olarak fayda sağlayabilir (Bentinger ve 2010; Kagan ve ark.,2000).

Ürik asit, plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve SR'i etkili bir şekilde temizleme özelliğine sahiptir. Bu kapasitesi sayesinde, ROS'lara karşı koruma sağlayarak yaşlanma ve kanser riskinin azalmasına katkıda bulunabilir (Ames ve ark.,1981; Simic ve Jovanovic, 1989). Depresyon hastalarında ürik asit seviyelerinin daha düşük olduğu ve bu durumun depresyonun patofizyolojisinde etkili olabileceği öne sürülmüş olup antidepresan tedavi sonrasında serum ürik asit düzeylerinde artış gözlemlenmiş, bu artışın klinik iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, oksidatif stres sırasında ürik asidin SR'i temizleme kapasitesinin arttırdığı ve bu sayede hücrel



sistem üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği belirtilmiştir (Bartoli ve ark., 2017). Ürik asit, artan oksidatif stres koşullarında (örnek olarak yoğun egzersiz) serumda güçlü bir antioksidan olarak işlev görür. Yoğun fiziksel aktiviteler sırasında ürik asit düzeylerinin artması, oksidatif stresin etkilerini dengelemeye ve hücrelerin korunmasına yardımcı olabilir (Waring ve ark., 2001; Waring ve ark.,2003)

Melatonin, ROS ve RSN gibi SR'leri doğrudan temizleyerek oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, antioksidan enzimlerin seviyesini artırırken, pro-oksidan enzimlerin aktivitesini azaltarak mitokondriyal homeostazın korunmasına destek olmaktadır. (Reiter ve ark.,2016; Suwannakot ve ark.,2021; Zhang ve Zhang, 2014). SOD, GPx ve CA gibi antioksidan enzimlerin üretimini teşvik ederek oksidatif hasarı sınırlandırır (Monteiro ve ark.,2024; Suwannakot ve ark.,2021). Melatonin, geçiş metallerini şelatlama yoluyla •OH radikalının oluşumunu engeller. (Galano ve ark., 2018; Reiter ve ark.,2016). Metallerden kaynaklanan DNA hasarını önler ve DNA onarım mekanizmalarını güçlendirerek hücrel savunma süreçlerini destekler (Galano ve ark.,2018).

Bilirubin, memelilerin katabolizmasının son ürünü olarak bilinir ve genellikle potansiyel olarak sitotoksik bir atık ürün olarak kabul edilir. Ancak son yıllarda bilirubinün önemli bir fizyolojik rolü olabileceği görülmektedir. Bilirubin, ROO-radikalının etkili bir şekilde nötralize ederek güçlü bir antioksidan olarak işlev görür. Bu aktivite, oksijen konsantrasyonunun %20'den (atmosferik düzey) %2'ye (fizyolojik koşullara uygun seviyeye) düşmesiyle artar ve lipid peroksidasyonunu baskılamada önemli bir rol oynar. Hatta, bu özelliğiyle  $\alpha$ -tokoferol gibi güçlü bir antioksidandan daha etkili bir koruma sağlayabilir (Minetti ve ark., 1998; Stocker ve ark., 1987). Ayrıca, bilirubin insan kan plazmasında ONOO<sup>-</sup> aracılı protein oksidasyonuna karşı etkili bir koruma mekanizması sunar ve oksidatif stresin zararlı etkilerini önlemeye yardımcı olur (Minetti ve ark.,1998).

$\alpha$ -Lipoik asit (ALA), insan dokularında doğal olarak sentezlenen ve güçlü antioksidan özelliklere sahip bir bileşiktir. Kükürt içeren kısa zincirli bir yağ asidi olan ALA, ökaryotik hücrelerde mitokondrilerde bulunur. Ancak, yaşlanma ile birlikte vücuttaki ALA miktarının azalması çeşitli sağlık sorunlarıyla karşılaşılmasına yol açabilir (Shanida ve ark.,2025). ALA'nın antioksidan etkileri, oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynar ve bu nedenle birçok hastalığın tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Yaşlanmaya bağlı sağlık problemlerinin önlenmesi ve yönetimi açısından faydalı etkiler sunar. Özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki koruyucu etkileri dikkat çekicidir (Seifar ve ark.,2019; Shanida ve ark.,2025).

Transferrin, serbest demirin neden olduğu serbest SR oluşumunu engelleyerek lipid peroksidasyonunu azaltır. Bu etkisi, demiri redoks-inaktif bir forma bağlama yeteneği sayesinde gerçekleşir. Demir bağlama kapasitesi sayesinde transferrin, oksidatif stresin yol açtığı hasarı önlemede önemli bir rol oynar. Bu özelliği, özellikle diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıkların gelişiminde koruyucu bir etkisi olabileceği için dikkat çekicidir (Campenhout ve ark., 2003; Kibel ve ark., 2008).

Seruloplazmin, süperoksit ve ferritin bağımlı lipid peroksidasyonunu engelleyebilme özelliğine sahiptir. Bu seruloplazminin demir mobilizasyonunu düzenleyerek lipid peroksidasyonunu önlediğini göstermektedir (Samokyszyn ve ark., 1989). Ayrıca seruloplazmin, ROS'ların neden olduğu protein oksidasyonunu engelleyerek hücrel hasarı önleme yeteneğine sahiptir (Krsek-Staples ve Webster, 1993). Demir homeostazını düzenleme kapasitesi sayesinde merkezi sinir sistemi için koruyucu bir rol oynar, demir birikimini ve SR kaynaklı hasarı önler. Bu özellikleri, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini engellemede önemli bir koruma sağlayabilir (Patel ve ark.,2002). Bunun yanı sıra, seruloplazmin bakır ve demir metabolizmasındaki dengesizliklerin giderilmesinde rol oynar ve bu süreçte metabolik düzenlemeye katkıda bulunarak koruyucu etkiler sağlar (Liu ve ark., 2022).

Albümin, vücutta önemli bir antioksidan işlevi olan bir plazma proteini-dir. SR'lerin neden olduğu oksidatif hasar, birçok hastalığın patogeneğinde kritik bir faktör olup, albümin bu tür hasarları önlemede temel bir rol oynar. Albümin, SR'i yakalama ve çeşitli ligandları bağlama yeteneğine sahiptir (Roche ve ark., 2008; Taverna ve ark., 2013). Bu özellikler, albüminin antioksidan savunma mekanizmalarındaki önemli rolünü destekler. Albüminin bu koruyucu özellikleri, yapısındaki sistein ve metiyonin gibi amino asitlerden kaynaklanır ve bu amino asitler albüminin oksidatif stresle mücadele kapasitesini artırır (Anraku ve ark.,2015).

Selenyum, vücutta küçük miktarlarda bulunan ancak önemli antioksidan özelliklere sahip ve seleno protein içeriğiyle eser bir element olarak karışımıza çıkmaktadır (Acikkapi ve ark., 2019; Kocot ve ark.,2015; Li ve ark., 2014). Antioksidan savunma sisteminde kritik bir rol oynar ve özellikle GPx gibi temel antioksidan enzimlerin aktivitesi için gereklidir. Bu enzimler, hücre zarlarını koruyarak oksidatif hasarı önlemede etkili bir şekilde çalışır (Fernández-Lázaro ve ark.,2020; Kielczykowska ve ark., 2018). Selenyum, oksidatif stresin neden olduğu zararlı etkileri azaltarak kalp-damar sistemini koruyabilir ve genel ölüm oranlarını düşürebilir (Jenkins ve ark.,2020; Zakeri ve ark.,2021). Aynı zamanda, metabolik düzenlemede de çok önemli bir role sahiptir. Düşük selenyum düzeylerinin, metabolik bozukluklar ve yaşlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Selenyum, enfeksiyonların ilerlemesini yavaşlatabilir ve yaşlanma sürecini olumlu yönde etkileyebilir (Björklund ve ark.,2022). Selenyumun terapötik ve toksik dozları arasında dar bir sınır var-

dır. Bu nedenle, selenyum takviyesi yapılırken dozaj ve uygulama yöntemi dikkatle belirlenmelidir. Aşırı selenyum alımı toksik etkilere yol açabilir, bu yüzden önerilen dozlar aşılmamalıdır.

*Tablo 3. Enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar*

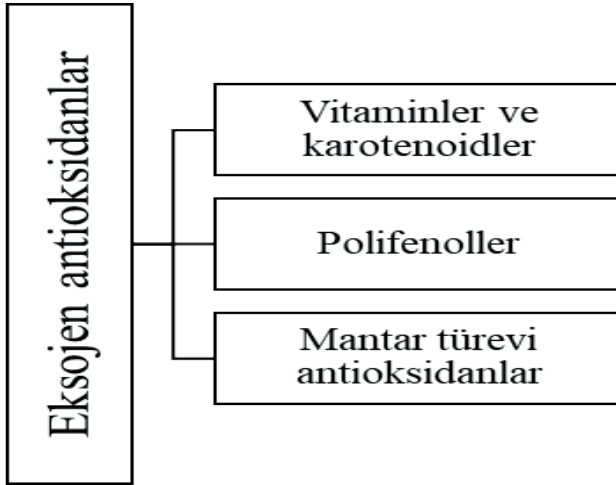
<b>Enzimatik Antioksidanlar</b>	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon redüktaz (GR)
Katalaz (CAT)	Glutasyon peroksidaz (GPx)
<b>Non-enzimatik Antioksidanlar</b>	
Glutasyon	Transferrin
Melatonin	Seruloplazmin
Ürik asit	$\alpha$ -lipoik asit
Bilirubin	Koenzim Q 10
Albümin	Selenyum

### **Eksojen Antioksidanlar**

Eksojen antioksidanlar, organizma tarafından üretilmeyen ve dışarıdan alınması gereken antioksidanlar olup bu antioksidanlarda endojenler gibi, oksidatif stresi önlemek ve hücrel redoks dengesini korumak için çok önemlidir. Bu yararları sağlamak amacıyla diyetle veya takviyelerle organizmaya alınabilir. Bu antioksidanların doğal kaynaklardan, özellikle meyve ve sebzelerden alınması önerilmektedir. Bu şekilde antioksidan ihtiyacının doğal yollarla ve sinerjik etkilerle karşılanmasını sağlanmaktadır (Pingitore ve ark.,2015; Salim ve ark.,2022). Fakat bu antioksidanların yüksek dozlarda alındığında toksik etkiler de yaratabilir ve pro-oksidatif etkilere yol açabilir. Bu sebeplerle, antioksidanların uygun dozajlarda ve bir uzman kontrolü altında alınması sağlık açısından faydalı etkiler gösterebilir (Bouayed ve Bohn, 2010; Koren ve ark., 2008).

Daha fazla araştırma gerekse de eksojen antioksidanların, alzheimer, parkinson, inme, ALS, huntington hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda ve oksidatif stresi azaltmada potansiyel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat, bunların klinik olarak etkinliği ve belirli hastalıklara karşı etkinliği ve koruyuculuğu için daha fazla araştırma bulgusuna ihtiyaç vardır (Bouayed ve Bohn, 2010; Karczowska-Łačka ve ark.,2023). Yine de yapılan çalışmalar kritik hastalıklarda iz elementler ve vitaminlerle yapılan eksojen antioksidan takviyeleri, hastalık yangılarını ve ölüm oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir. (Manzanares ve ark., 2012). Erkek üreme sistemi sağlığında eksojen antioksidanlar, ROS türlerinin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak sperm fonksiyonlarını ve fertilitiyi artırabileceği görülmüş fakat bunun hangi tür antioksidanların, hangi dozlarda ve ne süreyle kullanılacağı konusunda bilimsel çalışmaların arttırılması gereklidir (R. Dias ve ark., 2020).

Eksojen antioksidanlar; vitaminler ve karotenoidler, polifenoller ve flavonoidler ve son olarak mantar türevi antioksidanlar olmak üzere dört sınıfta incelenebilir. Şekil 1'de eksojen antioksidanların sınıflandırılması verilmiştir.



Şekil 1. Eksojen Antioksidanlar

Karotenoidler, karotenler ve ksantofiller olara iki sınıfta incelenir. Organizmada A vitaminine dönüştürülebilen doğal pigmentler şeklinde birçok meyve ve sebze de bulunurlar ve bunlardan bazıları provitamin A olarak işlev görürler (Meléndez-Martínez, 2019; Palace ve ark., 1999). Havuç, tatlı patates gibi karotenoid içeren gıdalar, A vitamini eksikliğini önlemek için değerlidir. Özellikle bunlardan  $\beta$ -karoten (Vitamin A), lutein ve zeaksantin gibi türleri, güçlü antioksidan aktivitelere sahip olup SR etkisiz hale getirerek oksidatif stresi azaltır ve böylece kalp hastalıkları ve bazı kanser türlerinin gelişimini önleyebilirler (Eggersdorfer ve Wyss, 2018; Palace ve ark.,1999; Sies ve Stahl, 1995). Lutein ve zeaksantin ise , gözde maküler pigment olarak bulunur ve yaş almaya bağlı makula dejenerasyonu (AMD) riskini azaltmada önemli ölçüde etkilidir (Eggersdorfer ve Wyss, 2018; H. Jiang ve ark.,2022). Tablo 4'te karotenoidlerin sınıflandırılması verilmiştir.

Tablo 4. Karotenoidlerin sınıflandırılması

<b>Karotenoidler</b>	
<b>Karotenler</b>	
$\alpha$ -karoten	$\gamma$ -Karoten
$\beta$ -Karoten	$\Delta$ -Karoten
Likopen	
<b>Ksantofiller</b>	

Zeaksantin	Astaksantin
Kapsantin ve Kapsorubin	Krosetin
Fucoxanthin	

Vitamin A ( $\beta$ -Karoten) organizmada farklı biyolojik işlevlerde, özellikle hücrelerin işleyişi ve hücre iletişimi gibi önemli süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır. Vücudun bağışıklık sisteminin gelişiminde ve bunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalar bu vitaminin, çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde terapötik etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (Huang ve ark., 2018). Yine vitamin A'nın, akut piyelonefritli kız çocuklarında idrar yolu enfeksiyonlarının semptomlarını düzeltme ve iyileştirmede, böbrek hasarını azaltmada etkili olduğu görülmüştür (Kahbazi ve ark., 2019). Kemik sağlığı üzerindeki etkileri her ne kadar karmaşık olsa da sağlıklı kemiklerin korunmasında koruyucu etkileri olabileceği öne sürülmüştür (Yee ve ark., 2021). Diğer antioksidanlar olduğu gibi organizmaya yüksek dozlarda vitamin A alınması karaciğer hasarı ve fibrosis gibi ciddi yan etkiler gösterdiği raporlanmıştır (Chen ve ark., 2023). Aynı zamanda gebelikte aşırı doz A vitamini alındığında doğumsal anomalilikler ile karşılaşılabilirliği ilişkisi kurulmuştur (Bendich ve Langseth, 1989).

Vitamin E olarak bilinen  $\alpha$ -tokoferol lipidlerde çözünen, hücreleri oksidatif hasardan korumada önemli bir rol oynayan ve organizmada çeşitli biyolojik işlevlere sahip bir antioksidandır. Bu vitaminin, gen ekspresyonunu düzenleyebilir ve hücrel sinyal yollarını etkileyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Galli ve ark., 2017; Traber ve Packer, 1995). Vitamin E dört tane tokoferol ve dört tane tokotrienol olmak üzere sekiz stereoizomerden oluşmaktadır (Q. Jiang, 2014; Shahidi ve ark., 2021; Zaaboul ve Liu, 2022). Tokoferoller alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) ve delta ( $\Delta$ ) olmak üzere dört çeşittir ve bunlardan en aktif biyolojik işleve sahip olan  $\alpha$ -tokoferoldür (Brigelius-Flohé ve Traber, 1999; Q. Jiang, 2014). Tokotrienol  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\Delta$  olmak üzere dört çeşit olup bunlar tokoferollere göre farklı antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler gösterebilirler (Q. Jiang, 2014; Zaaboul ve Liu, 2022). Vitamin E bitkisel yağlar (zeytin, mısır palmiye, yer fıstığı gibi) ve kuruyemiş ve tohumlarda (badem, ceviz, meyve tohumları gibi) yaygın olarak bulunmaktadır (Shahidi ve ark., 2021).

Vitamin C, diğer bir diğer ismiyle askorbik asit, insan organizması tarafından sentezlenemeyen ve diyetle dışarıdan alınması gereken önemli bir vitamindir ve bu vitamin, birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynar ve özellikle antioksidan özellikleri dikkat çekicidir (Iqbal ve ark., 2004; Padayatty ve Levine, 2016). Vitamin C'nin bu özelliği, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve katarakt gibi yaşlanma ile ilişkili çeşitli hastalıkların etiolojisinde oksidatif stresin rol oynayabileceği düşüncesiyle daha fazla araştırma konusu haline gelmiştir (Bhoot ve ark., 2023; Gershoff, 1993; Mešić Macan ve ark.,

2019). Aynı zamanda vitamince, alerjik reaksiyonların neden olduğu semptomları azaltması, bağışıklık sistemini güçlendirmesi, enfeksiyonlarla mücadelede önemli yer tutması, demir emilimini artırarak demir eksikliği anemisi gibi durumların önlenmesinde oldukça faydalıdır (Bhoot ve ark.,2023; Iqbal ve ark.,2004; Wang ve ark.,2000). Aynı zamanda vitamin C, kozmetik sektöründe de yaygın bir kullanıma alanına sahip olup skorbüt tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Ayrıca, cilt sağlığına olan faydaları sayesinde, güneş koruyucu, yaşlanma karşıtı ve leke giderici etkisinden dolayı topikal uygulamalarda sıkça karşımıza çıkmaktadır (Iqbal ve ark.,2004). Yeşil yapraklı sebzeler, patates, domates, guava meyvesi, portakal, limon, mandalina gibi narenciye meyveleri yüksek oranlarda vitamin C içermekte olup diyetlerin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (Sauberlich, 1994; Wheeler ve ark., 1998).

Vitamin B9 diğer adıyla folik asit B vitaminleri grubuna ait suda çözünen bir vitamin olup organizmada DNA sentezi, hücre bölünmesi gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır. Genellikle besin takviyeleri ile alınır bu doğal folatlara göre daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Di Tinno ve ark., 2021; Navarro-Pérez ve ark.,2016; Samaniego-Vaesken ve ark.,2024). Folik asit, özellikle hamilelik döneminde nöral tüp defektlerini önlemede önemli bir role sahip olup hamilelik öncesinde ve sırasında folik asit takviyesi alınması tavsiye edilir (Freha, ve ak., 2017; Hazra ve Tripathi, 2001; Samaniego-Vaesken ve ark.,2024). Ispanak, kuşkonmaz, marul, brokoli, şalgam ve pancar gibi sebzeler, kuru veya taze fasulye ve bezelye gibi baklagiller önemli folik asit kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır (Singh, 2021).

Polifenoller, bitkilerde doğal olarak bulunur ve sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu araştırılmış biyoaktif bileşiklerdir. Flavonoidler ise polifenollerin bir alt sınıfını oluşturur ve meyveler, sebzeler, çay, kırmızı şarap ve kakao gibi gıdalarda fazlasıyla yaygın olarak bulunur. Polifenollerin, antioksidan özellikleri ve çeşitli hastalıklardan koruma özellikleri sebebiyle büyük ilgi görmektedir. Polifenoller, iki alt sınıfta ele alınır. Birinci sınıfta flavonoidler bulunur ki bunlara örnek olarak; antosiyaninler, flavanoller, flavanonlar verilebilir. İkinci sınıfta non-flavonoidler bulunur bunlara örnek olarak fenolik asitler, lignanlar, stilbenler verilebilir (Di Lorenzo ve ark., 2021; Durazzo ve ark.,2019). Bu bileşikler, ROS türlerine karşı organizmada koruma sağlayarak nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların gelişimini önleyebilir (Fagundes ve ark., 2022; Rudrapal ve ark.,2022). Tablo 5'te polifenoller ve flavonoidlerin sınıflandırılması, Tablo 6' polifenoller ve flavonoidlerin alt kategorileri verilmiştir.

Tablo5. Polifenollerin sınıflandırılması

<b>Polifenoller</b>	
<b>Flavonoidler</b>	
Flavonoller	Flavanonlar
Flavonlar	Flavanoller (Kateşinler)
Antosiyaninler	İzoflavonlar    Antosiyaninler
<b>Non-Flavonoidler</b>	
Fenolik Asitler	Lignanlar
Stilbenler	Taninler

Tablo 6. Flavonoid ve non-flavonoidlerin alt kategori ve örnekleri

<b>Flavonoid ve Non-flavonoidlerin Alt Kategorileri ve Örnekleri</b>	
Flavonoller	<i>Kersetin ve kempferol*</i>
Flavonlar	<i>Apigenin ve luteolin*</i>
Flavanoller (Kateşinler)	<i>Epikateşin ve galloepikateşin*</i>
Flavanonlar	<i>Naringenin ve hesperidin*</i>
Antosiyaninler	<i>Siyanidin ve delphinidin*</i>
İzoflavonlar	<i>Genistein ve daidzein*</i>
Fenolik Asitler	<i>Hidroksibenzoik Asitler ve Hidroksisinamik Asitler</i>
Stilbenler	<i>Resveratrol*</i>
Taninler	<i>Hidrolize edilebilir ve yoğun taninler</i>
Lignanlar	<i>Secoisolariciresinol*</i>

Not: \* örnekleri göstermektedir.

Günümüzde mantarlar, doğal açıdan bakıldığında zengin bir kaynak olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bunlar polisakkaritler ve fenolik bileşikler gibi çeşitli antioksidan özellikler içerir ve ROS türlerini etkisiz hale getirerek oksidatif stresi azaltan ve hücrel bozulmayı önleyici rollere sahiptir (Arslan ve ark.,2023; Arunachalam ve ark., 2022; Kozarski ve ark.,2015; Sánchez, 2017). Mantarlar, içeriğinde bulunan ergothioneine ve glutasyon gibi sülfür içeren bileşikler antioksidanlar açıdan zengindir ve bu özellik onları mükemmel bir besin kaynağı kılar (Kalaras ve ark., 2017).

### ANTIOKSİDAN KAPASİTE TAYİN YÖNTEMLERİ

Antioksidan kapasite tayini, antioksidanların oksidatif strese ve bozulmaya karşı koruyucu rolleri, farklı mekanizmaları nedeniyle biyokimyadan gıdaya, tıptan eczacılığa kadar geniş uygulama alanlarıyla çeşitlilik göstermektedir. Antioksidanların araştırma hedeflerine uygun yöntemlerin seçimi, antioksidanların sağlık ve hastalık süreçlerindeki rollerine ilişkin daha

kapsamlı ve güvenilir bilgiler elde edilmesini sağlamaktadır (Chaves ve ark., 2020; Gulcin, 2020; Poimenova ve ark.,2024). Antioksidanların aktivitelerini değerlendirmek için her biri için avantajları ve sınırlamaları olan çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Toplam antioksidan kapasitesinin ölçülmesini sağlayan yöntemler iki sınıfa ayrılabilir ki bunlar elektron transferine (ET) dayalı ve hidrojen atomu transfer (HAT)'tır. Tablo 7'de sık kullanılan toplam antioksidan kapasite tayin yöntemleri kısaca verilmiştir.

*Tablo 7: Sık kullanılan toplam antioksidan kapasite tayin yöntemleri*

<b><i>Hidrojen Atomu Transferi (HAT)</i></b>
Hidroksil Radikal Antioksidan Kapasitesi (HORAC)
Toplam Peroksil Radikal Yakalama Antioksidan Parametresi (TRAP)
Toplam Oksiradikal Temizleme Kapasitesi (TOSC)
<b><i>Tek Elektron Transferi (SET)</i></b>
Bakır İndirgeyici Antioksidan Gücü (CUPRAC)
Ferrik İndirgeyici Antioksidan Gücü (FRAP)
Folin-Ciocalteu Testi
<b><i>Karma Mekanizmalar</i></b>
Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi (ABTS/TEAC)
2,2-Difenil-1-pikrikhidrazilRadikal Temizleme Aktivitesi (DPPH)

### ***Hidroksil Radikal Antioksidan Kapasitesi (HORAC)***

HORAC, antioksidanların hidroksil radikallerine karşı koruma aktivitesini ölçen bir test yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemle metal-kenetleme aktivitesi tespit edilir. Bir Antioksidan olup kalibrasyon eğrisi, farklı konsantrasyonlardaki gallik asit standartlarıyla oluşturulur (Munteanu ve Apetrei, 2021). Bu test, radikal reaksiyonlarını kesintiye uğratarak hidroksil radikallerine karşı antioksidan kapasitesini doğrudan ölçmektedir (Číž ve ark.,2010).

### ***Toplam Peroksil Radikal Yakalama Antioksidan Parametresi (TRAP)***

Yöntem çoğunlukla plazmada ve serumda in-vivo toplam antioksidan kapasite ölçümü, Askorbik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidanların kapasitelerini ölçmek için kullanılır (Can Z., 2021). Bu test, antioksidanların peroksil radikalleri ile reaksiyonlarını değerlendiren bir yöntem olup peroksidasyon süreci, 2,2'-azobis(2-amidinopropan) dihidroklorürün (ABAP) termal ayrışmasıyla başlatılır ve antioksidanların, bir hedef molekül ile O<sub>2</sub> tüketimini engelleme kapasitesi ölçülmektedir (Munteanu ve Apetrei, 2021). Bu yöntemde, peroksil radikallerinin üretimi AAPH tarafından başlatılır ve yöntem bu radikallerin kullanımı temel alınır. AAPH serum/plazmaya eklendiğinde, okside olabilen maddelerin oksidasyonu, reaksiyon sü-



resince tüketilen oksijen miktarı ile takip edilmekte olup serum/plazmadaki antioksidanlar bu oksidasyon sürecini engeller. Elde edilen sonuçlar, Troloks C (6-hidroksil-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) ile karşılaştırılarak değerlendirilir (Albayrak ve ark., 2010; MacDonald-Wicks ve ark., 2006; Prior ve Cao, 1999; Somogyi ve ark., 2007).

### ***Toplam Oksiradikal Temizleme Kapasitesi (TOSC)***

Bu yöntemin temeli, peroksil radikallerinin kimyasal reaksiyonlar sırasında üretilmesi ve bu radikallerin antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmesinin ölçülmesine dayanır ve toplam oksiradikal söndürme kapasitesi yönteminde, 2,2'-azobis (2-metil-propionamidin) (ABAP) dikloridinin sıcaklık etkisiyle bozunması sonucu peroksil radikalleri oluşur. Bu radikaller,  $\alpha$ -keto- $\gamma$ -(metiltio) butirik asit sodyum tuzunun (KMBA) oksidasyonu ile etilen gazı üretmektedir. Üretilen bu etilen gazı, gaz kromatografisi (GC) kullanılarak ölçülür ve ortamda bulunan antioksidanlar, peroksil radikallerini etkisiz hale getirerek etilen oluşumunu engellemektedir (Prior ve Cao, 1999; Tomer ve ark., 2007).

### ***Bakır İndirgeyici Antioksidan Gücü (CUPRAC)***

Plazma antioksidanları, vitamin E, vitamin C, flavonoidler, gıda polifenoller, gibi bileşenlerin analizinde kullanılmak üzere, kromojenik bir oksitleyici olan Cu(II)-neokuproin (Nc) reaktifine dayalı basit ve geniş bir uygulama alanına sahip bir antioksidan kapasite ölçüm yöntemidir. Antioksidan varlığı altında Cu(II) iyonlarının bazik koşullarda indirgenmesi esasına dayanır ve Cu(II)-Nc kompleksinin Cu(I)-Nc kompleksine indirgenmesi beklenir (Can Z., 2021).

### ***Ferrik İndirgeyici Antioksidan Gücü (FRAP)***

FRAP testi, ferrik iyon ( $Fe^{3+}$ )-ligand kompleksinin yoğun mavi renkli feröz ( $Fe^{2+}$ ) kompleksine indirgenmesini ölçen tipik bir ET tabanlı yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Malta ve Liu, 2014). Bu test bir ekstraktın toplan antioksidan kapasite tayini için en yaygın ve güvenilir olan teslerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Standart olarak demir (II) sülfat ( $FeSO_4$ ) veya trolox kullanır ve  $Fe^{+3}$  indirgeyebilen antioksidanlar için vazgeçilmez bir yöntemdir. FRAP testi, demir çözünürlüğünü sağlamak ve daha da önemlisi elektron transferini yönlendirmek için asidik pH'da gerçekleştirilir (Malta ve Liu, 2014).

### ***Folin-Ciocalteu Testi***

Folin-Ciocalteu (F-C) testi başlangıçta şarapların incelenmesi amacıyla geliştirilmiş, ancak kolay uygulanabilirliği ve güvenilir sonuçlar sunması sayesinde zamanla gıda ve biyolojik örneklerdeki fenolik bileşenlerin tespitinde yaygın olarak kullanılan referans bir yöntem haline gelmiştir (Domin-

guez-López ve ark., 2024; Pérez ve ark., 2023; Singleton, 1999). FC yöntemi, fenolik bileşiklerin ve diğer indirgen bileşiklerin molibdenyum'a elektron transferine dayalı bir prensiple çalışır. Bu işlem sonucunda oluşan mavi renkli kompleks, 750-765 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Genellikle standart bileşik olarak gallik asit tercih edilir ve sonuçlar gallik asit eşdeğeri (mg/L) cinsinden raporlanır. Ancak, FC reaktifi fenolik bileşiklere özgü bir reaktif değildir. Aromatik aminler, sülfür dioksit, askorbik asit, Cu (I) ve Fe (II) gibi fenolik olmayan pek çok bileşik de bu yöntemde indirgeme tepkimesine katılabilir. Bu nedenle, "toplam fenolik madde" miktarının belirlenmesi için ideal bir yöntem değildir (Albayrak ve ark.,2010).

### ***Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi (ABTS/TEAC)***

TEAC testi, 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) ile potasyum persülfat arasındaki etkileşim, ABTS• radikallerini nötralize ederek renksiz bir maddeye dönüştürür. Bu süreçte, antioksidan içeren bir örneğin varlığı, ABTS'nin indirgenmesine ve çözeltideki mavi rengin renksiz hale gelmesine neden olan bir radikal katyon oluşum mekanizmasını başlatır (Vibhute ve ark., 2023). Antioksidan aktivite ölçümü için kullanılan bu yöntem ile karotenoidler, plazma antioksidanları, flavonoidler olmak üzere hem lipofilik hem de hidrofilik bileşiklerin antioksidan kapasitesinin belirlenmesini sağlamaktadır (Re ve ark.,1999). Antioksidanların varlığı, ABTS<sup>+</sup> radikal katyonunun absorbansında belirli bir zaman aralığında azalma meydana getirir ve bu azalma, toplam antioksidan kapasitesinin trolox eşdeğeri cinsinden hesaplanmasına olanak tanır. Bu nedenle, bu yöntem "trolox eşdeğeri antioksidan kapasite yöntemi" (ABTS/TEAC) olarak da adlandırılmaktadır

### ***2,2-Difenil-1-pikrikhidrazil Radikal Temizleme Aktivitesi (DPPH)***

Bitkilerin ve onların özütlerinin serbest radikal temizleme kapasitesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan kolorimetrik yöntemlerden biri, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) analizidir. Bu yöntem, doğruluğu, kolay uygulanabilirliği ve ekonomik oluşu nedeniyle tercih edilmektedir. Antioksidanların genel aktivitesini değerlendirmeye olanak tanıyan DPPH analizi, kararlı ve sentetik bir radikal olan DPPH'ye dayanır. DPPH, bir antioksidan bileşikle reaksiyona girdiğinde serbest radikal özelliğini yitirir ve mor renginden sarıya dönüşür (Gonçalves ve ark., 2018).

## KAYNAKLAR

- Aguilar, T. A. F., Navarro, B. C. H., & Pérez, J. A. M. (2016). Endogenous antioxidants: a review of their role in oxidative stress. *A master regulator of oxidative stress-the transcription factor nrf2*, 3-20.
- Albayrak, S., Sağdıç, O., & Aksoy, A. (2010). Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26(4), 401-409.
- Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., & Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(11), 6858-6862.
- Anraku, M., Shintomo, R., Taguchi, K., Kragh-Hansen, U., Kai, T., Maruyama, T., & Otagiri, M. (2015). Amino acids of importance for the antioxidant activity of human serum albumin as revealed by recombinant mutants and genetic variants. *Life sciences*, 134, 36-41.
- Anwar, S., Alrumaihi, F., Sarwar, T., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Prabhu, S. V., & Rahmani, A. H. (2024). Exploring Therapeutic Potential of Catalase: Strategies in Disease Prevention and Management. *Biomolecules*, 14(6), 697.
- Arslan, N. P., Dawar, P., Albayrak, S., Doymus, M., Azad, F., Esim, N., & Taskin, M. (2023). Fungi-derived natural antioxidants. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1-24.
- Arunachalam, K., Sreeja, P. S., & Yang, X. (2022). The antioxidant properties of mushroom polysaccharides can potentially mitigate oxidative stress, beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 874474.
- Aydemir, B., & Sarı, E. K. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56-60.
- Balendra, V., & Singh, S. K. (2021). Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *Open biology*, 11(6), 210013.
- Bartoli, F., Clerici, M., Crocarno, C., & Carrà, G. (2017). The antioxidant uric acid and depression: clinical evidence and biological hypotheses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), 79-79.
- Bendich, A., & Langseth, L. (1989). Safety of vitamin A. *The American journal of clinical nutrition*, 49(2), 358-371.
- Bentinger, M., Tekle, M., & Dallner, G. (2010). Coenzyme Q-biosynthesis and functions. *Biochemical and biophysical research communications*, 396(1), 74-79.
- Bhoot, H. R., Zamwar, U. M., Chakole, S., & Anjankar, A. (2023). Dietary Sources, Bioavailability, and Functions of Ascorbic Acid (Vitamin C) and Its Role in the Common Cold, Tissue Healing, and Iron Metabolism. *Cureus*, 15(11).
- Bjørklund, G., Shanaida, M., Lysiuk, R., Antonyak, H., Klishch, I., Shanaida, V., & Pe-

- ana, M. (2022). Selenium: an antioxidant with a critical role in anti-aging. *Molecules*, 27(19), 6613.
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.
- Brigelius-Flohé, R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9-10), 951-965.
- Brigelius-Flohé, R., & Traber, M. G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB journal*, 13(10), 1145-1155.
- Campenhout, A. V., Van Campenhout, C. M., Lagrou, A. R., & Manuel-y-Keenoy, B. (2003). Transferrin modifications and lipid peroxidation: implications in diabetes mellitus. *Free radical research*, 37(10), 1069-1077.
- Chan, J. Y., & Chan, S. H. (2015). Activation of endogenous antioxidants as a common therapeutic strategy against cancer, neurodegeneration and cardiovascular diseases: A lesson learnt from DJ-1. *Pharmacology & therapeutics*, 156, 69-74.
- Chaudière, J., & Ferrari-Iliou, R. (1999). Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food and chemical toxicology*, 37(9-10), 949-962.
- Chaves, N., Santiago, A., & Alías, J. C. (2020). Quantification of the antioxidant activity of plant extracts: Analysis of sensitivity and hierarchization based on the method used. *Antioxidants*, 9(1), 76.
- Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493.
- Chen, G., Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2023). Vitamin A: too good to be bad? *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1186336.
- Číž, M., Čížová, H., Denev, P., Kratchanova, M., Slavov, A., & Lojek, A. (2010). Different methods for control and comparison of the antioxidant properties of vegetables. *Food Control*, 21(4), 518-523.
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 27-42.
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273.
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 9829176.
- Di Tinno, A., Cancelliere, R., & Micheli, L. (2021). Determination of folic acid using biosensors—a short review of recent progress. *Sensors*, 21(10), 3360.
- Dominguez-López, I., Pérez, M., & Lamuela-Raventós, R. M. (2024). Total (poly) phenol analysis by the Folin-Ciocalteu assay as an anti-inflammatory biomarker in biological samples. *Critical reviews in food science and nutrition*, 64(27), 10048-

10054.

- Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., . . . Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243.
- Dündar, Y., & Aslan, R. (1999). Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bil Derg*, 2(2), 134-142.
- Eggersdorfer, M., & Wyss, A. (2018). Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of biochemistry and biophysics*, 652, 18-26.
- Fagundes, M. d. A., Silva, A. R. C., Fernandes, G. A., & Curado, M. P. (2022). Dietary polyphenol intake and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 14(23), 5878.
- Fernández-Lázaro, D., Fernandez-Lazaro, C. I., Mielgo-Ayuso, J., Navascués, L. J., Córdova Martínez, A., & Seco-Calvo, J. (2020). The role of selenium mineral trace element in exercise: antioxidant defense system, muscle performance, hormone response, and athletic performance. A systematic review. *Nutrients*, 12(6), 1790.
- Freha, G., Fatma, M., & Cherifa, H. (2017). Folates: Key Nutrients to Remember. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, 75-84.
- Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 15(6), 1583-1606.
- Galano, A., Tan, D.-X., & Reiter, R. J. (2018). Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*, 23(3), 530.
- Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggersdorfer, M., Frank, J., . . . Özer, N. K. (2017). Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology and Medicine*, 102, 16-36.
- Gasmi, A., Nasreen, A., Lenchyk, L., Lysiuk, R., Peana, M., Shapovalova, N., . . . Smetanina, K. (2024). An Update on Glutathione's Biosynthesis, Metabolism, Functions, and Medicinal Purposes. *Current Medicinal Chemistry*, 31(29), 4579-4601.
- Gershoff, S. N. (1993). Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutrition reviews*, 51(11), 313-326.
- Gonçalves, A. C., Bento, C., Jesus, F., Alves, G., & Silva, L. R. (2018). Sweet cherry phenolic compounds: Identification, characterization, and health benefits. *Studies in natural products chemistry*, 59, 31-78.
- Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology*, 94(3), 651-715.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*: Oxford university press, USA.
- Harlan, J., Levine, J., Callahan, K., Schwartz, B., & Harker, L. (1984). Glutathione redox

- cycle protects cultured endothelial cells against lysis by extracellularly generated hydrogen peroxide. *The Journal of clinical investigation*, 73(3), 706-713.
- Harza, A., & Tripathi, S. K. (2001). Folic acid revisited. *Indian Journal of Pharmacology*, 33(5), 322-342.
- Ho, Y.-S., Xiong, Y., Ma, W., Spector, A., & Ho, D. S. (2004). Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*, 279(31), 32804-32812.
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D., & Zheng, S. G. (2018). Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 258.
- Iqbal, K., Khan, A., & Khattak, M. (2004). Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health-a review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(1), 5-13.
- Iskusnykh, I. Y., Zakharova, A. A., & Pathak, D. (2022). Glutathione in brain disorders and aging. *Molecules*, 27(1), 324.
- Jenkins, D. J., Kitts, D., Giovannucci, E. L., Sahye-Pudaruth, S., Paquette, M., Mejia, S. B., . . . Kendall, C. W. (2020). Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 112(6), 1642-1652.
- Jiang, H., Fan, Y., Li, J., Wang, J., Kong, L., Wang, L., . . . Liu, S. (2022). The Associations of Plasma Carotenoids and Vitamins with Risk of Age-Related Macular Degeneration: Results from a Matched Case-Control Study in China and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, 9, 745390.
- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72, 76-90.
- Kagan, V., Fabisiak, J., & Quinn, P. (2000). Coenzyme Q and vitamin E need each other as antioxidants. *Protoplasma*, 214, 11-18.
- Kahbazi, M., Sharafkhan, M., Yousefichaijan, P., Taherahmadi, H., Rafiei, M., Kavian, P., . . . Mohammadbeigi, A. (2019). Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complementary therapies in medicine*, 42, 429-437.
- Kalaras, M. D., Richie, J. P., Calcagnotto, A., & Beelman, R. B. (2017). Mushrooms: A rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione. *Food chemistry*, 233, 429-433.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).
- Khanna, S., Garg, S., & Sharma, S. P. (1992). Antioxidant-influenced alterations in glutathione reductase activity in different age groups of male mice. *Gerontology*, 38(1-2), 9-12.
- Kibel, A., Belovari, T., & Drenjančević-Perić, I. (2008). The role of transferrin in athe-

- rosclerosis. *Medical hypotheses*, 70(4), 793-797.
- Kiełczykowska, M., Kocot, J., Paździor, M., & Musik, I. (2018). Selenium-a fascinating antioxidant of protective properties. *Adv Clin Exp Med*, 27(2), 245-255.
- Korczywska-Łącka, I., Słowikowski, B., Piekut, T., Hurła, M., Banaszek, N., Szymonowicz, O., . . . Dorszewska, J. (2023). Disorders of endogenous and exogenous antioxidants in neurological diseases. *Antioxidants*, 12(10), 1811.
- Koren, E., Zverev, I., Ginsburg, I., & Kohen, R. (2008). Supplementation with antioxidants fails to increase the total antioxidant capacity of several cell lines in culture. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 62(3), 179-188.
- Kozarski, M., Klaus, A., Jakovljevic, D., Todorovic, N., Vunduk, J., Petrović, P., . . . Van Griensven, L. (2015). Antioxidants of edible mushrooms. *Molecules*, 20(10), 19489-19525.
- Krsek-Staples, J. A., & Webster, R. O. (1993). Ceruloplasmin inhibits carbonyl formation in endogenous cell proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 14(2), 115-125.
- Liu, C., Yan, Q., Gao, C., Lin, L., & Wei, J. (2021). Study on antioxidant effect of recombinant glutathione peroxidase 1. *International Journal of Biological Macromolecules*, 170, 503-513.
- Liu, Z., Wang, M., Zhang, C., Zhou, S., & Ji, G. (2022). Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 695-711.
- Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities.
- MacDonald-Wicks, L. K., Wood, L. G., & Garg, M. L. (2006). Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86(13), 2046-2056.
- Malta, L., & Liu, R. (2014). Analyses of total phenolics, total flavonoids, and total antioxidant activities in foods and dietary supplements.
- Manzanares, W., Dhaliwal, R., Jiang, X., Murch, L., & Heyland, D. K. (2012). Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*, 16, 1-13.
- Meléndez-Martínez, A. J. (2019). An overview of carotenoids, apocarotenoids, and vitamin A in agro-food, nutrition, health, and disease. *Molecular nutrition & food research*, 63(15), 1801045.
- Meščić Macan, A., Gazivoda Kraljević, T., & Raić-Malić, S. (2019). Therapeutic perspective of vitamin C and its derivatives. *Antioxidants*, 8(8), 247.
- Minetti, M., Mallozzi, C., Di Stasi, A. M. M., & Pietraforte, D. (1998). Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Archives of biochemistry and biophysics*, 352(2), 165-174.
- Monteiro, K. K. A. C., Shiroma, M. E., Damous, L. L., Simões, M. d. J., Simões, R. d. S.,

- Cipolla-Neto, J., . . . Soares-Jr, J. M. (2024). Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies. *Antioxidants*, 13(4), 439.
- Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3380.
- Nandi, A., Yan, L.-J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 9613090.
- Narayanankutty, A., Job, J. T., & Narayanankutty, V. (2019). Glutathione, an antioxidant tripeptide: dual roles in carcinogenesis and chemoprevention. *Current Protein and Peptide Science*, 20(9), 907-917.
- Navarro-Pérez, S. F., Mayorquín-Galván, E. E., Petarra-Del Río, S., Casas-Castañeda, M., Gil, B. M. R.-R., Torres-Bugarín, O., . . . Zavala-Cerna, M. G. (2016). El ácido fólico como citoprotector después de una revisión. *El Residente*, 11(2), 51-59.
- Padayatty, S. J., & Levine, M. (2016). Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral diseases*, 22(6), 463-493.
- Palace, V. P., Khaper, N., Qin, Q., & Singal, P. K. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(5-6), 746-761.
- Patel, B. N., Dunn, R. J., Jeong, S. Y., Zhu, Q., Julien, J.-P., & David, S. (2002). Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *Journal of Neuroscience*, 22(15), 6578-6586.
- Pérez, M., Dominguez-López, I., & Lamuela-Raventós, R. M. (2023). The chemistry behind the folin–ciocalteu method for the estimation of (poly) phenol content in food: Total phenolic intake in a mediterranean dietary pattern. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(46), 17543-17553.
- Pingitore, A., Lima, G. P. P., Mastorci, F., Quinones, A., Iervasi, G., & Vassalle, C. (2015). Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, 31(7-8), 916-922.
- Pisoschi, A. M., & Negulescu, G. P. (2011). Methods for total antioxidant activity determination: a review. *Biochem Anal Biochem*, 1(1), 106.
- Poimenova, I. A., Sozarukova, M. M., Ratova, D.-M. V., Nikitina, V. N., Khabibullin, V. R., Mikheev, I. V., . . . Proskurnin, M. A. (2024). Analytical Methods for Assessing Thiol Antioxidants in Biological Fluids: A Review. *Molecules*, 29(18), 4433.
- Prior, R. L., & Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods1. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11-12), 1173-1181.
- Quinn, P. J., & Fabisiak, J. P. (1999). Expansion of antioxidant function of vitamin E by coenzyme Q. *Biofactors*, 9.
- R. Dias, T., Martin-Hidalgo, D., M. Silva, B., F. Oliveira, P., & G. Alves, M. (2020).



Endogenous and exogenous antioxidants as a tool to ameliorate male infertility induced by reactive oxygen species. *Antioxidants & redox signaling*, 33(11), 767-785.

- Rahaman, M. M., Hossain, R., Herrera-Bravo, J., Islam, M. T., Atolani, O., Adeyemi, O. S., . . . Calina, D. (2023). Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food science & nutrition*, 11(4), 1657-1670.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
- Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D. X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of pineal research*, 61(3), 253-278.
- Rice-Evans, C., Miller, N., & Paganga, G. (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science*, 2(4), 152-159.
- Rizzo, A. M., Berselli, P., Zava, S., Montorfano, G., Negroni, M., Corsetto, P., & Berra, B. (2010). Endogenous antioxidants and radical scavengers. In *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors* (pp. 52-67): Springer.
- Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*, 582(13), 1783-1787.
- Rosa, A. C., Corsi, D., Cavi, N., Bruni, N., & Dosio, F. (2021). Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. *Molecules*, 26(7), 1844.
- Rudrapal, M., Khairnar, S. J., Khan, J., Dukhyil, A. B., Ansari, M. A., Alomary, M. N., . . . Devi, R. (2022). Dietary polyphenols and their role in oxidative stress-induced human diseases: Insights into protective effects, antioxidant potentials and mechanism (s) of action. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 806470.
- Salim, F., Shuib, N. S., & Mohd Yusof, R. (2022). Antioxidants for health management. *Jurnal Intelek*, 17(1), 55-62.
- Samaniego-Vaesken, M. d. L., Morais-Moreno, C., Carretero-Krug, A., Puga, A. M., Montero-Bravo, A. M., Partearroyo, T., & Gregorio, V.-M. (2024). Supplementation with Folic Acid or 5-Methyltetrahydrofolate and Prevention of Neural Tube Defects: An Evidence-Based Narrative Review. *Nutrients*, 16(18), 3154.
- Samokyszyn, V., Miller, D. M., Reif, D. W., & Aust, S. (1989). Inhibition of superoxide and ferritin-dependent lipid peroxidation by ceruloplasmin. *Journal of Biological Chemistry*, 264(1), 21-26.
- Sánchez, C. (2017). Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms. *Synthetic and systems biotechnology*, 2(1), 13-22.
- Santos-Sánchez, N. F., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C., & Hernández-Carlos, B. (2019). Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. *Antioxidants*, 10, 1-29.

- Sauberlich, H. E. (1994). Pharmacology of vitamin C. *Annual review of nutrition*, 14, 371-391.
- Seifar, F., Khalili, M., Khaledyan, H., Amiri Moghadam, S., Izadi, A., Azimi, A., & Shakkouri, S. K. (2019).  $\alpha$ -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: A review. *Nutritional neuroscience*, 22(5), 306-316.
- Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy* (pp. 1-37): ACS Publications.
- Shahidi, F., Pinaffi-Langley, A. C. C., Fuentes, J., Speisky, H., & de Camargo, A. C. (2021). Vitamin E as an essential micronutrient for human health: Common, novel, and unexplored dietary sources. *Free Radical Biology and Medicine*, 176, 312-321.
- Shanaida, M., Lysiuk, R., Mykhailenko, O., Hudz, N., Abdulsalam, A., Gontova, T., . . . Lytkin, D. (2025). Alpha-lipoic acid: An antioxidant with anti-aging properties for disease therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 32(1), 23-54.
- Sies, H. (1999). Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9-10), 916-921.
- Sies, H., & Stahl, W. (1995). Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *The American journal of clinical nutrition*, 62(6), 1315S-1321S.
- Simic, M. G., & Jovanovic, S. V. (1989). Antioxidation mechanisms of uric acid. *Journal of the American Chemical Society*, 111(15), 5778-5782.
- Singh, J. (2021). Vitamin B9 in dark green vegetables: deficiency disorders, bio-availability, and fortification issues. In *B-Complex Vitamins-Sources, Intakes and Novel Applications*: IntechOpen.
- Singleton, V. L. (1999). Lamuela-Raventos: Analysis of total phenoles and other oxidation substartes and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in enzymology*, 299, 152.
- Somogyi, A., Rosta, K., Pusztai, P., Tulassay, Z., & Nagy, G. (2007). Antioxidant measurements. *Physiological measurement*, 28(4), R41.
- Southorn, P. A., & Powis, G. (1988). *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., & Ames, B. N. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235(4792), 1043-1046.
- Suwannakot, K., Sritawan, N., Prajit, R., Aranarochana, A., Sirichoat, A., Pannangrong, W., . . . Welbat, J. U. (2021). Melatonin protects against the side-effects of 5-fluorouracil on hippocampal neurogenesis and ameliorates antioxidant activity in an adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Antioxidants*, 10(4), 615.
- Taverna, M., Marie, A.-L., Mira, J.-P., & Guidet, B. (2013). Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care*, 3, 1-7.

- Tomer, D. P., McLeman, L. D., Ohmine, S., Scherer, P. M., Murray, B. K., & O'Neill, K. L. (2007). Comparison of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays. *Journal of medicinal food*, 10(2), 337-344.
- Traber, M. G., & Packer, L. (1995). Vitamin E: beyond antioxidant function. *The American journal of clinical nutrition*, 62(6), 1501S-1509S.
- Tvrđá, E., & Benko, F. (2020). Free radicals: what they are and what they do. In *Pathology* (pp. 3-13): Elsevier.
- Umapathy, A., Donaldson, P., & Lim, J. (2013). Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *BioMed research international*, 2013(1), 207250.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Vibhute, P., Radhakrishnan, A., & Jeyachandran, S. (2023). Antioxidant properties of marine proteins and peptides. In *Marine Antioxidants* (pp. 11-25): Elsevier.
- Wang, Y., Mackenzie, B., Tsukaguchi, H., Weremowicz, S., Morton, C. C., & Hediger, M. A. (2000). Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. *Biochemical and biophysical research communications*, 267(2), 488-494.
- Waring, S. W., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. (2001). Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 38(3), 365-371.
- Waring, W., Convery, A., Mishra, V., Shenkin, A., Webb, D. J., & Maxwell, S. (2003). Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clinical science*, 105(4), 425-430.
- Wheeler, G. L., Jones, M. A., & Smirnoff, N. (1998). The biosynthetic pathway of vitamin C in higher plants. *Nature*, 393(6683), 365-369.
- Willcox, J. K., Ash, S. L., & Catignani, G. L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(4), 275-295.
- Wu, G., Lupton, J. R., Turner, N. D., Fang, Y.-Z., & Yang, S. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of nutrition*, 134(3), 489-492.
- Yee, M. M. F., Chin, K.-Y., Ima-Nirwana, S., & Wong, S. K. (2021). Vitamin A and bone health: a review on current evidence. *Molecules*, 26(6), 1757.
- Zaaboul, F., & Liu, Y. (2022). Vitamin E in foodstuff: Nutritional, analytical, and food technology aspects. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(2), 964-998.
- Zakeri, N., Asbaghi, O., Naeini, F., Afsharfard, M., Mirzadeh, E., & Kasra Naserizadeh, S. (2021). Selenium supplementation and oxidative stress: A review. *Pharmaceutical Nutrition*, 17, 100263.
- Can Z., A. D. (2021). Antoksidanlar ve Tayin Yöntemleri. 102.
- Zhang, H. M., & Zhang, Y. (2014). Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *Journal of pineal research*, 57(2), 131-146.