

# Fen ve Matematik Bilimlerinde Güncel Araştırmalar

Editör

Prof. Dr. Cansu FİLİK İŞÇEN



LIVRE DE LYON

2022

Fen ve Matematik  
Bilimleri

# Fen ve Matematik Bilimlerinde Güncel Araştırmalar

**Editör**

**Prof. Dr. Cansu FİLİK İŞÇEN**



LIVRE DE LYON

Lyon 2022



# Fen ve Matematik Bilimlerinde Güncel Araştırmalar

**Editör**

**Prof. Dr. Cansu FİLİK İŞÇEN**



LIVRE DE LYON

Lyon 2022

## **Fen ve Matematik Bilimlerinde Güncel Araştırmalar**

**Editor** • Prof. Dr. Cansu FİLİK İŞÇEN • Orcid: 0000-0001-5463-8825

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Mirajul Kayal

**First Published** • October 2022, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-297-6

**copyright © 2022 by Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by an means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

**website** • <http://www.livredelyon.com>

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



# ÖN SÖZ

Fizik, Kimya, Biyoloji ve Matematik alanlarına yönelik bölümlerden oluşan bu kitap teorik ve uygulamalı çalışmaları içermektedir. Fen ve Matematik Bilimlerindeki çalışmaların derlendiği toplam on bölüm kitabın içeriğinde yer almaktadır. Farklı alanlarda çalışan akademisyen, araştırmacı ve öğrencilerin yararlanabileceği bir kaynak özelliği taşımaktadır. Bu kitap alanında uzman öğretim üyelerinin katkılarıyla hazırlanmıştır. Bilimsel katkılarından dolayı bölüm yazarlarına, kitabın baskısını gerçekleştiren Livre De Lyon Yayınevine ve dizgi grubuna teşekkür ederim.

Ekim 2022

**Prof. Dr. Cansu FİLİK İŞÇEN**  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi



# İÇİNDEKİLER

<b>ÖN SÖZ</b>	V
<b>BÖLÜM I.</b> PHEMA FİMLERİNİN YERİNDE (IN-SİTU) RADİKALİK POLİMERİZASYON TEKNİĞİ İLE ÜRETİLMESİ	1
<i>Sinan TEMEL, Fatma Özge GÖKMEN, Elif YAMAN, Fatih GÖKÜKIZIL</i>	
<b>BÖLÜM II.</b> ZNO/HAP/PVA KOMPOZİT MALZEMELERİN ÜRETİLMESİ, YAPISAL VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	11
<i>Sinan TEMEL, Fatma Özge GÖKMEN, Elif YAMAN, Fatih GÖKÜKIZIL</i>	
<b>BÖLÜM III.</b> FAVİPİRAVİR MOLEKÜLÜNÜN KUANTUM KİMYASAL ÇALIŞMASI	27
<i>Zeynep Şilan TURHAN</i>	
<b>BÖLÜM IV.</b> OKSADİAZOL TÜREVLERİ VE ÖZELLİKLERİ	53
<i>Murat BEYTUR, Zeynep Şilan TURHAN</i>	
<b>BÖLÜM V.</b> ANTI-KANSER İLAÇ KEŞFİ İÇİN BİR MODEL OLARAK <i>Caenorhabditis elegans</i>	73
<i>Şeyda BERK</i>	
<b>BÖLÜM VI.</b> TATLI SU BENTİK OMURGASIZ FAUNANIN FİLOGENİSİ VE ADAPTASYONLARI	91
<i>Burcu YEŞİLBUDAK</i>	
<b>BÖLÜM VII.</b> FARKLI KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN AMİLAZ VE LİPAZ ENZİMİ AÇISINDAN TARANMASI	105
<i>Kübra ÖZTAT, Dilara ULUSOY, Cansu FİLİK İŞÇEN</i>	
<b>BÖLÜM VIII.</b> ARBOVİROLOJİYE GENEL BİR BAKIŞ	115
<i>Ayşe Nur PEKTAŞ</i>	



**BÖLÜM IX. LİE CEBİRLERİNDE WEITZENBÖCK TÜREVLERİ 133**

*Şehmus FINDIK*

**BÖLÜM X. KOMPLEKS VE REEL ANALİZİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

143

*Alaattin AKYAR*

## BÖLÜM I

# PHEMA FİLMLERİNİN YERİNDE (IN-SITU) RADİKALİK POLİMERİZASYON TEKNİĞİ İLE ÜRETİLMESİ

*Production of PHEMA films in-situ by radicalic  
polymerization technique*

**Sinan TEMEL<sup>1\*</sup>, Fatma Özge GÖKMEN<sup>2</sup>, Elif YAMAN<sup>3</sup>  
Fatih GÖKÜKIZIL<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>(Doç. Dr.) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Bilecik.  
e-mail: sinan.temel@bilecik.edu.tr  
Orcid: 0000-0002-0889-9490

<sup>2</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: fatmaozge.gokmen@bilecik.edu.tr  
Orcid: 0000-0002-5548-8790

<sup>3</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: elif.yaman@bilecik.edu.tr  
Orcid: 0000-0002-1052-8779

<sup>4</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Söğüt Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: fatih.gozukizil@bilecik.edu.tr  
Orcid: 0000-0003-1719-959X

## 1. Giriş

**P**HEMA [poli (2-hidroksietil metakrilat)] yüksek biyoyoumluluğu nedeniyle birçok medikal uygulamada kullanılmakta ve yapılan araştırmalar geliştirilmektedir (Bach, 2012). Biyomedikal uygulamalarda en çok incelenen polimerlerden birisi olan PHEMA, mükemmel biyoyoumluluk ve canlı dokulara benzer fiziksel özelliklere sahip olmasından dolayı biyomedikal çalışma alanlarında sıklıkla tercih edilen bir polimerdir (Castro, 2015). Serbest radikalik polimerizasyon tekniği, polimerleşmenin diğer üretim tekniklerinden daha hızlı ve kontrol edilebilme kolaylığından dolayı tercih edilmiştir (Costa, 2016).

PHEMA'nın önemi yapılan literatür çalışmaları ile ortaya konmuştur. Zhang ve ark., 2007 yılında HEMA ve AA (akrilik asit) monomerlerini kullanarak kopolimerik hidrojel üretmişlerdir. Kompozitler emülsiyon polimerizasyon tekniği kullanılarak elde edilmiştir (Zhang, 2007). Gonzales-Henrique ve ark., 2019 yılında HEMA/PEGDA (poly(ethylene glycol) diacrylate) hibrid hidrojelini elde ederek, nano gümüş parçacıklarını hidrojel üzerinde homojen dağıtmışlardır. In-situ (yerinde) polimerizasyon tekniği kullanılmıştır (González-Henríquez, 2019). Pradhan ve ark., 2015 yılında, kaolin katkılı kitosan aşılınmış PHEMA kompozit hidrojelini biyobozunurluk ve şişme kapasitelerini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Numunelerin su içerisindeki şişme davranışları 6.5-8.0 arasındaki farklı pH aralıklarında ölçülmüş ve biyomedikal uygulamalar için pH 7.5'te optimum şart bulunmuştur. Ayrıca, numunelerin biyobozunurluğu 1 yıla kadar farklı zaman aralıklarında takip edilmiş bunun sonucu olarak da kaolin bazlı nanohidrojelini iyi bir biyolojik bozunabilirlik sergilediğini gözlemlemişlerdir (Pradhan, 2015). Tian ve ar., 2016'da koloidal fotonik kristaller ile çift bantlı optik kodlama malzemelerinin kolay üretimi üzerine çalışmışlardır. HEMA-AA kopolimerleri üretilerek SiO<sub>2</sub> nanoparçacıkları kompozit üzerinde dağıtılmıştır. Bu çalışmada, çift katmanlı veya Janus yapı koloidal fotonik kristallerden (CPC) gelen çift refleksli optik kod malzemelerinin yapımı için uygulanabilir bir strateji oluşturulmuştur (Tian, 2016). Tsuru ve ark., 2017 yılında yaptığı çalışmada şekil tutmada üstün olan İrlanda yosunu katkılı PHEMA süperparamanyetik IPN jellerinin yapısını incelemişlerdir. Mevcut IPN sisteminin, hidro çevrede kullanılan biyoyoumlu bir manyetik malzeme olarak uygulama potansiyeli sunduğu gözlemlenmiştir (Tsuru, 2017).

Bu çalışmada, antibakteriyel ve biyobozunur nanokompozitler; 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) monomerinin in situ (yerinde) polimerizasyon

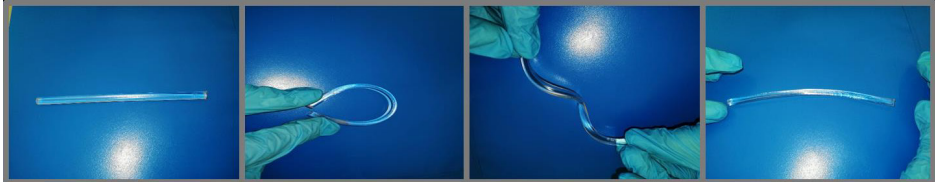
teknığı kullanılarak, başlatıcı (amonyum persülfat (APS)) ve çapraz bağlayıcı ajan (NNMBAAm) varlığında hazırlanmıştır. Katalizör olarak N,N,N',N'-tetrametil etilendiamin (TEMED) kullanılmıştır. Elde edilen jellerin ve filmlerin kimyasal yapı ve morfolojik özelliklerinin incelenmesi sonucu, antimikrobiyal malzeme kullanım alanlarında test edilebilmesi hedeflenmektedir.

## 2. Materyal ve metot

Çalışmada kullanılan malzemeler; hidroksietil metakrilat (HEMA), Sigma Aldrich'den; TEMED (Tetrametiletilediamin), Sigma Aldrich'den; APS (amonyum per sülfat), Merck'den; nano SiO<sub>2</sub>, Sigma Aldrich'den ve N,N-MBAAm ( metilen bis akrilamit), Sigma Aldrich'den tedarik edilmiştir. Hazırlanan tüm sulu çözeltilerde deiyonize su kullanılmıştır.

## 3. Deneysel yöntem

Çalışmada elde edilen PHEMA sentezinde monomer olarak HEMA, başlatıcı olarak APS, çapraz bağlayıcı olarak N,N-MBAAm, ve katalizör olarak TEMED kullanılmıştır. Tepkime banyosunun sıcaklığı hem film hem de jeller için 55 °C'dir. Tepkime süresi 3 sa. olarak belirlenmiştir. Jeller PVC pipetlerde, filmler ise cam petri kaplarında elde edilmiştir. PHEMA jel sentezinde, tepkime süresi tamamlandıktan sonra, pipetler su banyosundan çıkartılır ve 24 saat oda koşullarında bekletilir. 24 saat sonunda, elastik yapıdaki jeller maket bıçağı yardımıyla pipetlerden çıkartılır ve 3-4 mm kalınlığında eşit aralıklarla kesilir. Kesilen her bir disk şeklindeki hidrojel plastik petri kaplarına dik duracak şekilde yerleştirilip ağzı yarım kapalı petri kabında 48 saat oda koşullarında bekletilerek kurutulur. PHEMA filmlerine, su banyosunda tepkime süresi tamamlandıktan sonra 15 dk degaz işlemi uygulanır. Filmler ağzı açık şekilde oda koşullarında kurumaya bırakılır. Polimer filmler kuruduktan sonra petri kabından çıkartılır. Elastik bir formda elde edilen jellerin esnek halleri fotoğraflanmış ve Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. PHEMA jellerin elastik yapısının gösterimi

#### 4. Karakterizasyon

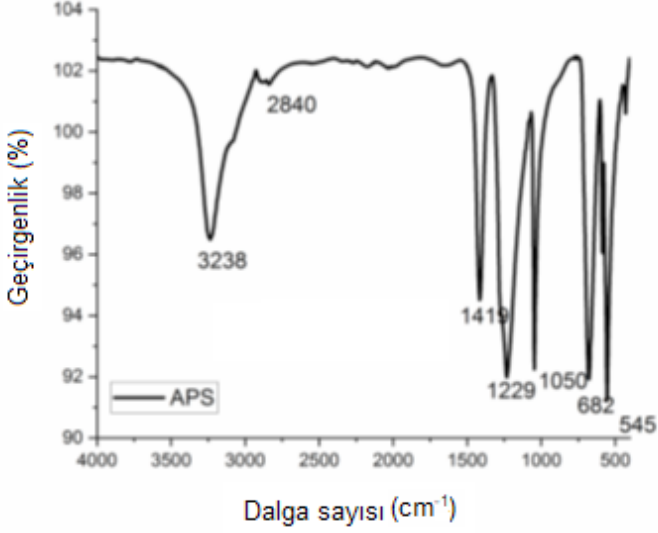
PHEMA jel ve filmlerin kimyasal yapı karakterizasyonu FT-IR tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. FT-IR analizleri, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Perkin Elmer marka, Spectrum 100 model FT-IR cihazı ile yapılmıştır. Dalga sayısı aralığı  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ 'dir. ATR modu kullanılmıştır. 4 kez taramalı ve  $4\text{ cm}^{-1}$  ayırma gücünde çalışılmıştır.

Yüksek performanslı malzemeler geliştirmek için yüzey modifikasyonunun araştırılması, günümüzde yüzey karakterizasyonu alanında ana amaçlardan biridir. Hidrojellerin test edilmesi, malzemenin bir örnek tutucuya yerleştirilmesi gibi zorluklar ve üzerlerine uygulanan basınçlardaki küçük değişikliklerin bile tribolojik özelliklerinde önemli bir etkiye neden olabilmesi nedeniyle karmaşık bir işlem gibi düşünülmektedir. Elde edilen örneklerin yüzey özelliklerinin incelenmesi için Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan ZEISS Supra 40VP Alan Emisyonu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM) kullanılmıştır.

#### 5. Deneysel Sonuçlar

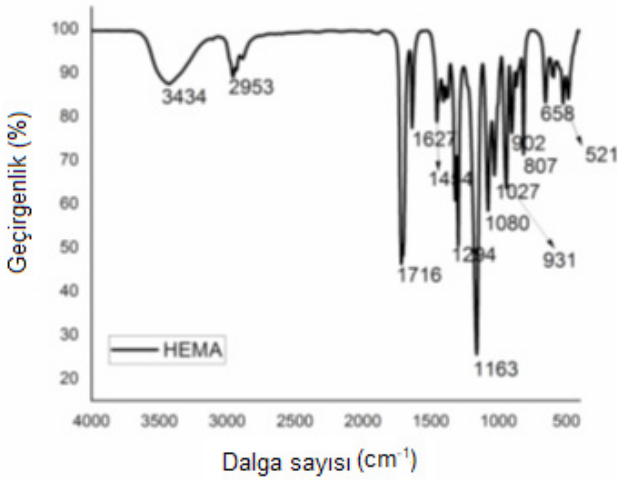
PHEMA sentezi için kullanılan tepkenlerin ayrı ayrı FT-IR çekimleri yapılmıştır. APS, HEMA ve N,N-MBAAm'ın FT-IR spektrumları sırası ile Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4'te verilmiştir. Tepkimeye giren çapraz bağlayıcı, başlatıcı, monomer ve katalizörün FT-IR sonucu tepkime sonunda elde edilen PHEMA polimerinin FT-IR sonucu ile karşılaştırılmıştır. Bu sonuca göre ortamda tepken kalmadığı, polimerleşmenin yüksek verimle gerçekleştiği gözlemlenmiştir.

APS'nin FT-IR spektrumuna göre  $3238\text{ cm}^{-1}$  şiddetli pik ve  $2840\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik APS yapısındaki N-H gerilme bağlarını göstermektedir.  $1419\text{ cm}^{-1}$ 'deki şiddetli pik, sülfat yapısındaki S=O gerilmesini göstermektedir ve  $1229\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pik ise yapıdaki S-O bağına kanıtlar (Siddiqui, 2016).



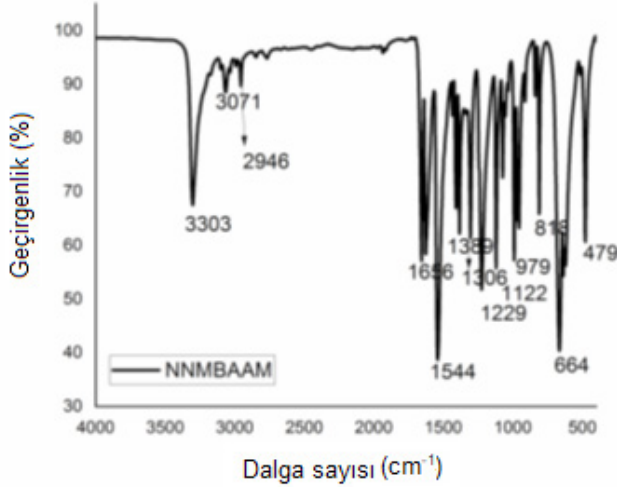
Şekil 2. APS'nin FT-IR spektrumu

HEMA'nın FT-IR spektrumuna göre (Şekil-3), 3434  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen yayvan pik yapıdaki  $-\text{OH}$  gerilmesinden kaynaklanmıştır. 2953  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik alifatik C-H gerilme pikine aittir. HEMA yapısındaki karbonil C-O bağı 1716  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde görülmüştür (Toledo, 2016).  $\text{C}=\text{C}$ ; 1700  $\text{cm}^{-1}$ -1300  $\text{cm}^{-1}$  bölgesi arasında orta şiddetli ve şiddetli pikler halinde gözlemlenmiştir. 1163  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve 1080  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen şiddetli pikler C-O gerilmesine aittir (Toledo, 2016).



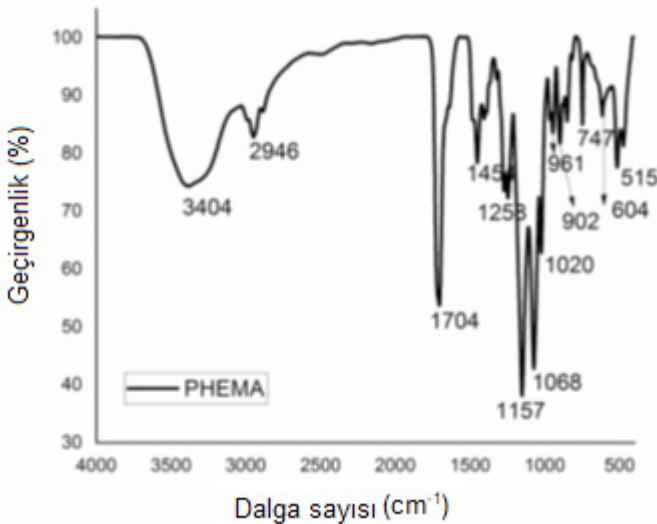
Şekil 3. HEMA'nın FT-IR spektrumu

N,N-MBAAm'in FT-IR spektrumunda (Şekil-4) 3303  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve 3071  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pikler N-H gerilmesine aittir. 2946  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik ise, alifatik C-H grubuna ait gerilme pikidir. 1656  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik karbonil gerilmesine aittir. C=C'ye ait gerilme piki 1544  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde görülmektedir (Khoonsap, 2014).



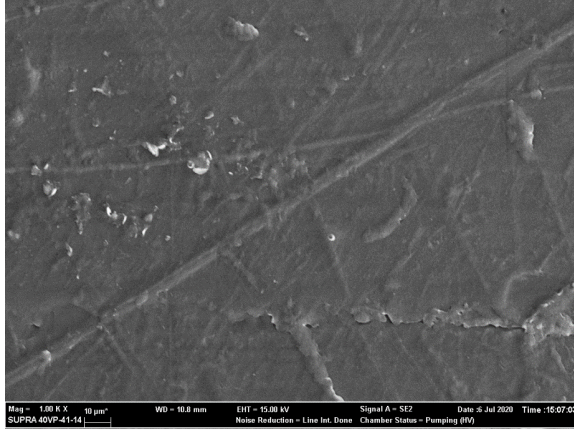
Şekil 4. N,N-MBAAm'in FT-IR spektrumu

DeneySEL çalışmalar sonucu elde edilen PHEMA polimerinin FT-IR spektrumu Şekil 5'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre polimer yapının elde edildiği spektrumdan açıkça görülmektedir. Ortamdaki çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve katalizörlerin, polimer yapıdan uzaklaştığı görülmüştür.



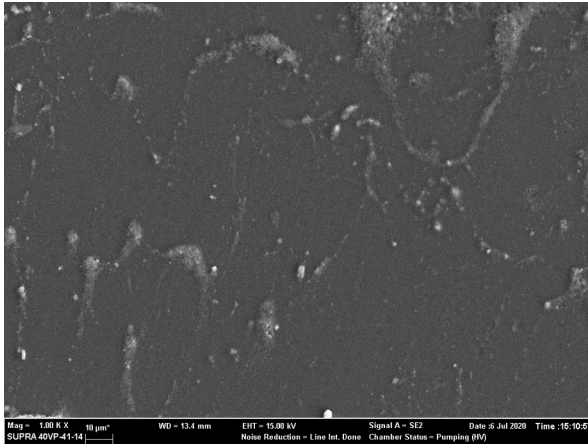
Şekil 5. PHEMA'nın FT-IR spektrumu

PHEMA bazlı hidrojele ait SEM görüntüsü Şekil.6’da verilmiştir. Hidrojel sentezi çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve katalizör varlığında radikalik yerinde polimerizasyon tekniği ile üretilmiştir. 1000 büyütmede alınan görüntüde hidrojel kurutmak için maket bıçağı ile eş boyutlu küçük parçacıklara kesilmiştir. Bu sebeple yüzey görüntüsünden bazı kesim kusurlarını görmekteyiz. Ancak matrisin homojen yapısı polimerizasyonun gerçekleştiğinin bir göstergesidir (González-Henríquez, 2019).



Şekil 6. PHEMA bazlı hidrojinin SEM görüntüsü

PHEMA filmine ait SEM görüntüsü Şekil 7’de verilmiştir. Jellerden farklı olarak petri kaplarına dökülen hidrojellerin film formunu alması, yapısal farklılıklara neden olmuştur. Aynı şartlarda polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. PHEMA filmine ait SEM görüntüsünde jeldeki gibi pürüzsüz ve homojen bir matris görülmektedir. Yapıda polimerleşmeden kalmış reaktifler bulunmaktadır.



Şekil 7. PHEMA filmin SEM görüntüsü



## 6. Sonuç ve Tartışma

Yerinde radikalik polimerizasyon tekniği kullanılarak elde edilen PHEMA filmlerinin ve jellerinin yapısal analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen polimer filmlerinin FT-IR sonuçlarına bakıldığında reaksiyon için gerekli reaktiflerin ortamdaki uzaklaşmış olduğu ve polimerizasyonun tam olarak gerçekleştirildiği sonucuna varılmıştır. İleriki çalışmalarda biyobozunur testler sonucu nano-tıp ve biyo-medikal kullanım alanları denenmesi amaçlanmıştır.

## Kaynaklar

- Bach, L. G., Islam, M. R., Jeong, Y. T., Gal, Y. S., & Lim, K. T. (2012). Synthesis and characterization of chemically anchored adenosine with PHEMA grafted gold nanoparticles. *Applied Surface Science*, 258(7), 2816–2822. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.10.140>
- Castro, Y., Mosa, J., Aparicio, M., Pérez-Carrillo, L. A., Vilchez, S., Esquena, J., & Durán, A. (2015). Sol-gel hybrid membranes loaded with meso/macroporous SiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> materials with high proton conductivity. *Materials Chemistry and Physics*, 149, 686–694. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2014.11.028>
- Costa, R. O. R., Lameiras, F. S., Nunes, E. H. M., Vasconcelos, D. C. L., & Vasconcelos, W. L. (2016). Preparation of silica-poly(2-hydroxyethyl methacrylate)hybridsmodifiedwith3-methacryloxypropyltrimethoxysilane. *Ceramics International*, 42(2), 3465–3472. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.10.145>
- González-Henríquez, C. M., Pizarro, G. del C., Sarabia-Vallejos, M. A., Terraza, C. A., & López-Cabaña, Z. E. (2019). In situ-preparation and characterization of silver-HEMA/PEGDA hydrogel matrix nanocomposites: Silver inclusion studies into hydrogel matrix. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1413–1423. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.012>
- Khoonsap, S., Narkkun, T., Ratphonsan, P., Klinsrisuk, S., & Amnuaypanich, S. (2014). Enhancing the grafting of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) on silica nanoparticles (SiO<sub>2</sub>-g-PHEMA) by the sequential UV-induced graft polymerization with a multiple-UV irradiation. *Advanced Powder Technology*, 25(4), 1304–1310. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2014.03.010>
- Pradhan, A. K., Rana, P. K., & Sahoo, P. K. (2015). Biodegradability and Swelling capacity of Kaolin based Chitosan-g-PHEMA Nanocomposite

- hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.024>
- Siddiqui, M. N., Redhwi, H. H., Tsagkalias, I., Softas, C., Ioannidou, M. D., & Ahilisi, D. S. (2016). Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/silver hydrogel nanocomposites prepared via in situ radical polymerization. *Thermochimica Acta*, 643, 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.09.017>
- Tian, Y., Zhang, J., Liu, S. S., Yang, S., Yin, S. N., Wang, C. F., Chen, L., & Chen, S. (2016). Facile construction of dual bandgap optical encoding materials with PS@P(HEMA-co-AA)/SiO<sub>2</sub>-TMPTA colloidal photonic crystals. *Optical Materials*, 57, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.04.027>
- Toledo, L., & Urbano, B. F. (2016). Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-based porous hydrogel: Influence of surfactant and SiO<sub>2</sub> nanoparticles on the morphology, swelling and thermal properties. *European Polymer Journal*, 81, 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.06.021>
- Tsuru, T., Sugimura, K., & Nishio, Y. (2017). Superparamagnetic IPN gels of carrageenan/PHEMA excelling in shape retention. *Carbohydrate Polymers*, 178(September), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.018>
- Zhang, F. A., & Yu, C. L. (2007). Acrylic emulsifier-free emulsion polymerization containing hydrophilic hydroxyl monomer in the presence or absence of nano-SiO<sub>2</sub>. *European Polymer Journal*, 43(4), 1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.02.007>



## BÖLÜM II

# ZNO/HAP/PVA KOMPOZİT MALZEMELERİN ÜRETİLMESİ, YAPISAL VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

*Production of ZnO/HAp/PVA composite materials,  
investigation of structural and morphological properties*

**Sinan TEMEL<sup>1\*</sup>, Fatma Özge GÖKMEN<sup>2</sup>, Elif YAMAN<sup>3</sup>  
Fatih GÖKÜKIZIL<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>(Doç. Dr.) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Bilecik.  
e-mail: [sinan.temel@bilecik.edu.tr](mailto:sinan.temel@bilecik.edu.tr)  
Orcid: 0000-0002-0889-9490

<sup>2</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: [fatmaozge.gokmen@bilecik.edu.tr](mailto:fatmaozge.gokmen@bilecik.edu.tr)  
Orcid: 0000-0002-5548-8790

<sup>3</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: [elif.yaman@bilecik.edu.tr](mailto:elif.yaman@bilecik.edu.tr)  
Orcid: 0000-0002-1052-8779

<sup>4</sup>(Dr. Öğr. Üyesi) Bilecik Şeyh Edebali Üniveristesi,  
Söğüt Meslek Yüksekokulu, Bilecik.  
e-mail: [fatih.gozukizil@bilecik.edu.tr](mailto:fatih.gozukizil@bilecik.edu.tr)  
Orcid: 0000-0003-1719-959X

## 1. Giriş

**P**olimer kompozitler elektronik ve biyomedikal uygulamalar için mükemmel malzemelerdir. Yüksek rijitlik-ağırlık ve mukavemet-ağırlık oranları nedeniyle, polimer esaslı kompozit malzemeler, bilim ve teknolojinin farklı alanlarında, ve havacılık alanında olduğu kadar biyomedikal uygulamalarda da kullanılmaktadır (Chaudhuri, 2016; Gloria, 2011). Kompozit malzemelerin mekanik davranışı, mikro ve makro ölçekli özelliklerin araştırılmasını gerektirir. Klinik durumlar genellikle bağ dokularının onarılmasını gerektirir ve doku ikameleri veya varsayılan mekanik özelliklere sahip implantlar tasarlama olasılığı nedeniyle kompozit malzemelerin kullanımı bu uygulamalar için değerli olabilir. Kompozitlerde, mekanik özellik ve hidrofilitik, biyoyumlu dolgu konsantrasyonlarının uygun seçimi ile uyarlanabilir. Bunlar, elektronikte olduğu kadar kompozit iskele kullanmanın temel avantajlarıdır. Farklı teknikler (yani, kemik dokusu mühendisliği için ıslak bükülmüş polimerik yapı iskelelerinin eklemeli imalatı) kullanılarak 3B çok işlevli kompozit yapı iskelelerinin tasarımında muazzam bir ilerleme kaydedilmiştir (Chaudhuri, 2014). Gelişmiş kompozitler, PCL (polikaprolakton)/organik-inorganik hibrit dolgu maddelerine (örneğin, 2D substratların tasarımından 3D hızlı prototip tipli yapı iskelelerine) (Puppi, 2012) dayalı sert doku mühendisliği için, tasarıma doğru kullanılmıştır. Poli(-kaprolakton)/Demir katkılı hidroksiapatit nanokompozit manyetik yapı iskeleleri (De Santis, 2013) hem yumuşak hem de sert doku rejenerasyonları için yenilikçi 3D yapılar üretmek için polimerik matris olarak kullanılmışlardır. Ayrıca, literatürde bildirildiği gibi (Russo, 2015; Gomez, 2013), 3D “morfolojik olarak hibrit” yapılar tasarlamak için elektro-eğirmeyi diğer ileri teknoloji ile entegre etme olasılığı da bulunmaktadır.

Hidroksiapatit (HAp), kemik ve dişlerin önemli bir inorganik mineral bileşenidir. Apatit ailesine aittir (Karthikeyan, 2019). Biyoyumluluğu ve biyoaktivitesi nedeniyle sert doku replasmanı için nihai bir materyal olarak kabul edilmiştir. HAp yığın halinde bir kemik çimentosu, protein adsorbantı ve gaz sensörü olarak ve ayrıca bir kromatografik ajan olarak kullanılmıştır. Ayrıca ortopedik alanda implantların biyolojik özelliklerini geliştirmek amacıyla kaplama malzemesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Dorozhkin, 2002). HAp’ın ana kısıtlamaları, kırılma mekanik etki ve kısa süreli emilebilirliktir (Vallet, 2004). Dezavantajların üstesinden gelmek için, HAp’a magnezyum ve çinko iyonları gibi metal iyonları dahil edilmiştir (Oliveira, 2003). Dahil edilen çinko iyonları, yüksek mekanik mukavemet, biyoaktivite ve antimikrobiyal aktivite sağlar.

Polivinil alkol (PVA) gibi polimerler, sonunda biyobozunurluğu ve canlı hücrelere biyouyumluluğu geliştiren substratlar üzerinde Hap kompozitinin kaplanmasında bir bağlayıcı ajan olarak kullanılmıştır (Jiang, 2009). Biyomedikal implantların pürüzlülük, yüzey potansiyeli, ıslanabilirlik vb. özellikleri, çevreleyen hücre ortamına adezyonun artırılmasında hayati bir rol oynar (Nishi, 1997). Yüzey modifikasyonu ve implantların yüzeyinin mühendisliği için birçok teknik, yani lazer ışınması (Pramatarova, 2004), elektron (Aronov, 2007), plazma ve iyon ışını bazlı implantasyon (Lapatin, 1998) ve iyon ışınması (Girija, 2008) kullanılmıştır. Çeşitli teknikler arasında, etkili ve verimli araçlardan biri, implantların yüzeyini değiştirebilen ve kütlelerini etkilemeyen düşük enerjili iyon implantasyonudur (Zhang, 2002; Balanzat, 1995). Azot ve argon iyonlarının implantasyonu (1–1.5 MeV), HAP ince filmlerinin mekanik özelliklerini geliştirmiştir (Pelletier, 2004). Argon iyonları (0,6–1,2 kV) ve oksijen iyonları (2 MeV) implantasyonları lüminesans, ıslanabilirlik ve biyoaktivite gibi özellikleri iyileştirilmiştir (Sagari, 2008; Suganthi, 2009). Mevcut çalışmada, HAP-PVA-ZnO nanokompozit malzemeleri üretim kolaylığı göz önünde tutularak farklı miktarlarda sentezlenip, optimize edilmiştir. Sıcaklık kontrollü manyetik karıştırıcı destekli biriktirme tekniği kullanılmıştır. HAP nanokompozitleri içeren polimer bazlı çinko oksit filmleri, kristal yapıları, morfolojik özellikleri ve kimyasal yapıları incelenmiştir.

Bununla birlikte, immobilize enzimler, esas olarak immobilizasyon işlemi sırasında oryantasyonlarının değişmesi nedeniyle serbest enzimlerden daha düşük aktiviteye sahiptir ve böylece substrat dönüşümünü sınırlar. Bu sorunu çözmek için hibrit nanomalzemelerin kolay ve güvenli sentezine yönelik yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Bu hibrit nanomalzemeler, herhangi bir toksik element veya aşırı sert sentez koşulları gerektirmeyen bir yöntem ile gerçekleştirilir. Bu sentez sırasında üretilen hibrit nanomalzemelere “organik-inorganik hibrit nanoçiçekler” veya “hibrit-nanoçiçekler” denir. Organik-inorganik hibrit nanoçiçekler, mikroskobik olarak çiçeklere benzeyen 3 boyutlu yapılar olarak tanımlanabilir. Sentezleri, fiziksel özellikleri, protein aktiviteleri, stabilite ve tekrar üretilebilirlikleri şu anda aktif olarak araştırılmaktadır. Biyokataliz, biyosensörler ve tıpta *in vivo* kullanım olasılıkları da araştırılmaktadır. Mevcut inceleme, biyokataliz, maddelerin tespiti, nanoçiçeklere dayalı elektrokimyasal biyosensörler, ışığa duyarlılaştırıcılar, ilaç ve gen taşıyıcıları ve çeşitli hastalıkların tespiti, fototermal ve diğer tedaviler dahil olmak üzere nanoçiçeklerin geniş biyomedikal uygulamalarına odaklanmaktadır. Farklı nanoparçacıklar konusuna odaklanan çok sayıda bilim insanı için ilgi çekici olması beklenmektedir.

## 2. Deneysel yöntem

ZnO nanoçiçek yapılarının, filmler üzerine kimyasal banyo depolama tekniği ile büyütülmesi bu çalışma kapsamında önerilmiştir. Ancak PVA-HAP filmlerinin, banyo şartlarına (pH 10,00) dayanamaması sebebi ile ZnO nanoparçacıkları filmler üzerine daldırma yöntemi kullanılarak biriktirilmiştir. HAP tozlarının üzerine ve HAP katkısız PVA filminin üzerine ZnO nanoparçacıklar biriktirilmiş daha sonra da farklı oranlarda PVA-HAP substratlar üzerine ZnO nanoparçacıklar biriktirilerek elde edilen hibrit kompozitlerin yapısal ve morfolojik özellikleri incelenip karşılaştırılmıştır. Elde edilen yeni hibrit yapılar antibakteriyel ve insan fizyolojisi ile uyumlu olduğundan birçok biyoteknolojik uygulamalar için kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

### 2.1. ZnO NP'ler ve polimer/ZnO hazırlama yöntemleri

Çeşitli öncü malzemeler kullanılarak farklı morfolojideki ZnO NP'lerin sentezi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ana yöntemler arasında katı hal reaksiyonu, alev püskürtmeli pirolizi, mekanokimyasal yöntemler, mikrodalga destekli teknik, sonokimyasal yöntem, sol-jel yöntemi, solvotermal ve hidrotermal reaksiyonlar yer alır. Nano boyutlu ZnO partiküllerini elde etmek için birlikte çökeltme yöntemi de uygulanmaktadır. Tüm bu sentez teknikleri sırasında dikkat edilmesi gereken iki önemli faktör, ZnO partikül dağılımındaki tekdüzelik ve düşük reaksiyon sıcaklığıdır. Bununla birlikte, nanoyapılar içinde safsızlıklar ve metal iyonları bulunabilir ve nanoparçacık oluşumunu optimize etmek için uygun şekilde uzaklaştırılmalıdır. Geliştirilen ZnO'nun çeşitli morfolojileri arasında nanoçubuklar, nanotüpler, nano halkalar, nanolevhalar, nanoçiçekler, nanobeltler ve NP'ler bulunur. Diğer NP'ler gibi, ZnO da yüksek yüzey enerjisine sahiptir ve çözücülerin ve polimerlerin çoğunda dağılılabılır. NP'lerin toplanma ve dolayısıyla polimer ortam içindeki homojen dağılımlarını etkilemeye yönelik olağan eğilimi, ZnO NP'lerde de gözlenir. Bu, inorganik partiküller veya polimerler ile aşılama yoluyla ZnO yüzeyinin değiştirilmesiyle düzeltilebilir. Bu, ZnO dispersiyon stabilitesini ve ZnO ile polimer arasındaki arayüzey yapışmasını artıracak ve nihai nanokompozit özelliklerin geliştirilmesine yol açacaktır. Ayrıca nano dolgu maddelerinin boyutu ve polimer matris özellikleri de hedeflenen kompozit performansını etkiler. Bu, normal olarak, polimerlerdeki dolgu takviyesi için fiziksel veya kimyasal uygun karıştırma yöntemleri seçilerek elde edilir. Fiziksel yöntemler, polimerleri ve dolgu maddelerini çözeltiler veya eriyikler içinde karıştırmayı içerirken, kimyasal reaksiyonlar iki bileşen arasında kimyasal bağlar oluşturur. Dolgu maddeleri ve polimer, fiziksel karıştırmada Van der Waals

kuvvetleri veya Lewis asit-baz etkileşimleri gibi statik etkileşimler yoluyla bağlanırken, kimyasal sentez sırasında daha güçlü polimer-dolgu etkileşimlerine sahip çok yapılı ve kararlı kompozitler oluşturulur. Polimerlerin ZnO yüzeyine kimyasal olarak aşılması da homojen ve şeffaf ürünler verir, bu da santrifüj gibi solventsiz bir yöntemle reaksiyon sisteminden kolaylıkla ayrılabilir. Bu tür kompozitler için önemli bir faz ayrımı olmaz ve bozunma sıcaklıkları genellikle saf polimerlerinkinden daha yüksektir. Bu, sistemde iyi polimer-ZnO etkileşimleri sağlar ve etkileşim daha güçlü, nanokompozitlerin stabilitesi daha yüksek olur. Bu tür nanokompozitler, yapıştırıcılarda, elektriksel ve termal olarak iletken malzemelerde, kalıp ekinde ve kapsüllemelerde faydalı uygulamalar bulur.

## **2.2. Karakterizasyon Yöntemleri**

### **2.2.1. XRD**

X-ışını kırınımı (XRD), Cu Ka radyasyonlu ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) bir Panalytical X'Pert Toz kırınım ölçer kullanılarak ortam koşullarında gerçekleştirilmiştir. Tüm toz kırınım desenleri, 0.052 adım boyutu ve 200 s adım süresi ile 10-90° açı aralığında, 45 kV ve 40 mA'da sabit 0.5° saçılma önleyici yarık ile çalışan bir X-ışını tüpü kullanılarak kaydedildi.

### **2.2.2. FT-IR**

Kimyasal yapı tayini Perkin Elmer marka, Sepetrum 100 model FT-IR cihazı ile yapılmıştır. 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  dalga sayısı aralığında, 4 $\text{cm}^{-1}$  rezolüsyon ile çekimler gerçekleştirilmiştir.

### **2.2.3. SEM**

Alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FESEM) görüntüleri, ZEISS Supra 40VP mikroskobu kullanılarak kaydedilmiştir. Görüntümeden önce, numuneler ince bir Au/Pd tabakasıyla kaplanmıştır. SEM görüntüleri 15 kV voltajı ve yaklaşık 8 mm çalışma mesafesi kullanılarak alınmıştır. Yarı niceliksel kimyasal analiz, Bruker dedektörü üzerinde enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi (EDX) ile gerçekleştirilmiştir.

## **3. Amaç ve kapsam**

Bu çalışmada, daldırma tekniği ile ZnO-nano parçacık yapılarının HAP katkılı PVA filmler üzerinde biriktirilmesi amaçlanmış ve gerçekleştirilmiştir. ZnO, HAP ve PVA'nın ayrı ayrı sahip oldukları üstün özelliklerin tek bir kompozit malzemede birleştirilmesi bu çalışmanın birincil hedefidir. Elde



edilen malzemenin bu özellikleri taşıması, çalışmanın en önemli çıktısıdır. Nano-boyuttaki ZnO yapıları HAP katkılı PVA filmlerin yüzeyinde homojen olarak biriktirilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde polimer kompozit malzemelere katılan inorganik malzemelerin, polimer sentezi sırasında polimer içerisine eklendiği görülmüştür. Bu katkı malzemeleri nano-boyutta oldukları için polimerleşme reaksiyonları sırasında topaklanma ihtimali oldukça yüksektir ve bu dezavantaj üretilen malzemelerin kullanım alanını kısıtlamaktadır. Mevcut çalışmada ise ZnO nano yapılarının HAP/PVA filmlerde homojen dağıtılması ve bu malzemenin karakterize edilmesi ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

#### 4. Materyal ve yöntem

##### 4.1. PVA filmlerin üretilmesi

PVA filmlerin üretilmesi için %10'luk PVA çözeltisi hazırlanmış ve 90x10 mm boyutlarındaki cam petri kaplarına eşit hacimlerde **dökülerek kuruması beklenmiştir. Oda koşullarında kurutulan filmler, pens yardımı ile** petri kaplarından titizlikle çıkarılmıştır.

##### 4.2. HAP katkılı PVA filmlerin üretilmesi

HAP katkı miktarının PVA film özellikleri üzerine etkisinin belirlenmesi için PVA film üretimi sırasında çözeltiler petri kaplarına dökülmeden önce kütlece %0,1; %0,5; %1 ve %2 oranında HAP eklenmiştir.

##### 4.3. PVA film ve HAP katkılı PVA filmler üzerinde ZnO nano yapısının biriktirilmesi

Elde edilen PVA ve HAP/PVA filmler üzerine ZnO nano yapılarının biriktirilmesi için altlık olarak kullanılmıştır. ZnO nano yapıları daldırma yöntemi kullanılarak filmler üzerine biriktirilmişlerdir. Daldırma yöntemi, ZnO nano-yapıların üretimi için kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu yöntem bir kesikli reaktörde, metal tuzları, kompleks oluşturucu maddeler ve pH tamponları gibi reaktifleri içeren bir çözeltiliye üzerinde ZnO nano-yapıların biriktirileceği altlıkların daldırılmasıyla gerçekleştirilir (Temel, 2019). Çalışmada öncelikle 0,1 M çinkonitrat heksahidrat  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (Sigma Aldrich) çözeltisi hazırlanmış, çözelti pH değeri 10'da sabitlenmiştir. Ardından PVA ve HAP/PVA altlıkları çözelti içine daldırılıp ZnO nano yapıları altlıklar üzerinde biriktirilmiştir. ZnO nano yapılarının oluşum reaksiyonu sırasında reaksiyon parametrelerinden çözelti sıcaklığı ve reaksiyon süresinin oluşan nano yapılarının üzerine etkisinin belirlenmesi için farklı

sıcaklık ve farklı reaksiyon sürelerinde denenip tartışılmış ve optimize şartlar elde edilmiştir.

#### 4.4. *Sentezlenen PVA, HAP/PVA ve ZnO/HAP/PVA'nın karakterizasyonu*

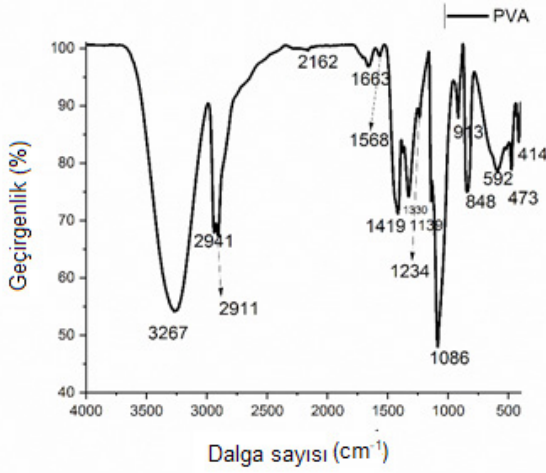
1. Üretilen malzemelerin sahip olduğu fonksiyonel grupların belirlenmesi için FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir. Analiz sırasında dalga sayısı aralığı  $4000-400\text{ cm}^{-1}$  olacak, azaltılmış toplam yansıma (ATR) modu kullanılmıştır. Ayrıca, 4 kez taramalı ve  $4\text{ cm}^{-1}$  ayırma gücünde çalışılmıştır.
2. Üretilen malzemelerden ZnO/HAP/PVA polimer-inorganik kompozit malzemelerin kristal yapılarının belirlenmesi için kristal yapı karakterizasyonları X-Işını Kırınım Cihazı (XRD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örneklere uygulanan XRD analizinde  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=0,15405\text{ nm}$ ) radyasyonu kullanılarak,  $2\theta$  açısı aralığı  $10-90^\circ$  olacak şekilde X-ışını kırınım desenleri elde edilmiştir.
3. Üretilen malzemelerin yüzey özelliklerinin belirlenmesinde SEM-EDX tekniği kullanılmıştır. Öncelikle iletkenliğinin sağlanması için Qourum marka kaplama cihazı ile malzemelerin yüzeyleri Au/Pd karışımı ile kaplanmıştır. Yüzeyler fotoğraflanırken, SE (ikincil elektron) dedektörü kullanılmış ve nano-yapıların belirlenebildiği farklı büyütme oranları kullanılmıştır.

%10'luk PVA (Sigma-Aldrich, Mw:  $89.000-98.000\text{ g.mol}^{-1}$ ) çözeltisi deiyonize su kullanılarak hazırlanmıştır.  $90 \times 10\text{ mm}$  cam petri kaplarına eşit miktarda dökülmüştür. Oda koşullarında filmler kuruyana kadar bekletilmiştir. Kütlece %0,1; %0,5; %1 ve %2 oranında PVA/HAp filmleri elde etmek için katkılama, PVA çözeltisi hazırlanırken yapılmıştır. Elde edilen PVA/HAp filmleri ZnO nanoyapılar için altlık olarak kullanılmıştır. İnorganik katkılama malzemesi olarak kullanılan HAp ( $\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$ ) Sigma'dan temin edilmiştir.

## 5. Sonuçlar ve bulgular

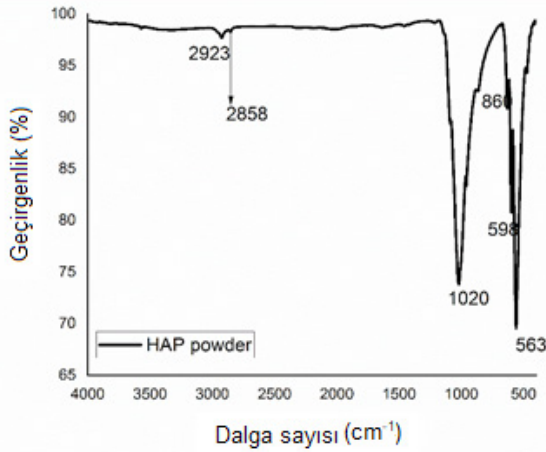
### 5.1. FT-IR sonuçları

Şekil 1'de inorganik madde katkısız PVA filmine ait karakteristik FT-IR spektrumu verilmiştir.  $3267\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen yayvan bant PVA'ya ait moleküller arası -OH ve molekül içi H hidrojen bağlarını gösterir.  $2911\text{ cm}^{-1}$  ve  $2941\text{ cm}^{-1}$ , C-H alkil grubu gerilme titreşimlerine aittir.  $1419\text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{CH}_2$  eğilmelerine ait titreşimlerdir.  $1086\text{ cm}^{-1}$  de görülen şiddetli pik C-O-C gerilmelerine aittir. Gözlemlenen tüm ana pikler, literatür çalışmaları ile uyumludur (Mansur, 2008).



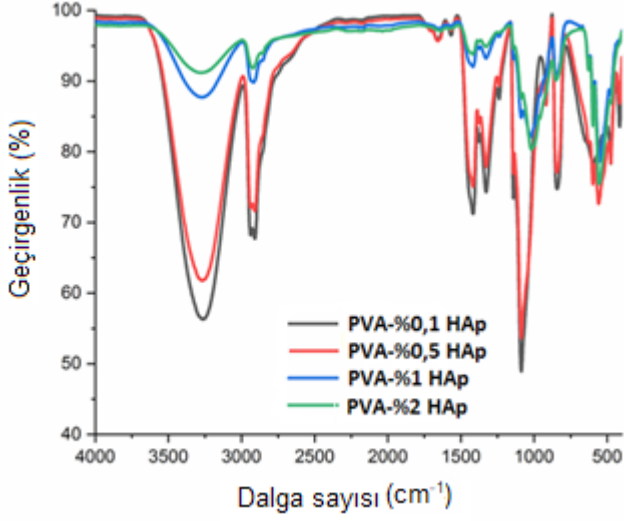
Şekil 1. PVA'ya ait FT-IR spektrumu

Şekil 2'de HAp'e ait apatit grubunun karakteristik pikleri verilmiştir.  $PO_4$  titreşim bantları  $563\text{ cm}^{-1}$ ,  $598\text{ cm}^{-1}$  ve  $860\text{ cm}^{-1}$ 'de literatüre uyumlu olarak görülmüştür (Michelot, 2015).  $CO_3^{2-}$  and  $HPO_4^{2-}$  titreşim bantları  $1020\text{ cm}^{-1}$ 'e atfedilebilir.



Şekil 2. HAP'a ait FT-IR spektrumu

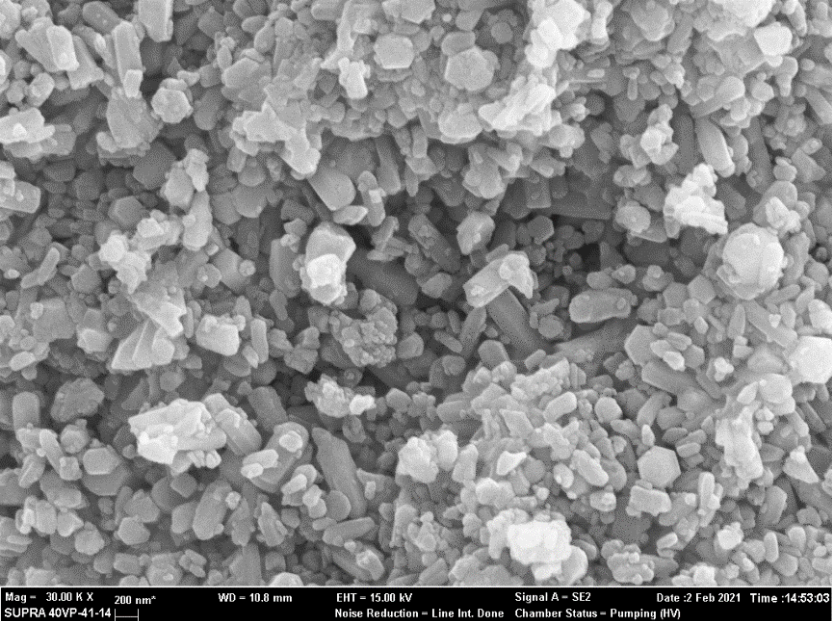
%0,1; %0,5; %1 ve %2 HAp içeren PVA filmlere ait FT-IR spektrumu Şekil 3'te verilmiştir. Filmlerdeki HAp miktarı arttıkça, filmlerin geçirgenlik yüzdeleri, beklenildiği gibi azalmıştır. Her 4 film örneğinde de HAp'e ait karakteristik pikler gözlemlenmiştir ( $563\text{ cm}^{-1}$ ,  $598\text{ cm}^{-1}$ ,  $860\text{ cm}^{-1}$  ve  $1020\text{ cm}^{-1}$ ). %1 ve %2 katkılı PVA filmlerinde bu karakteristik piklerin pik genişlikleri daralmış ve pik şiddetleri artmıştır.



Şekil 3. %0,1; %0,5; %1 ve %2 HAp içeren PVA filmlere ait FT-IR spektrumu

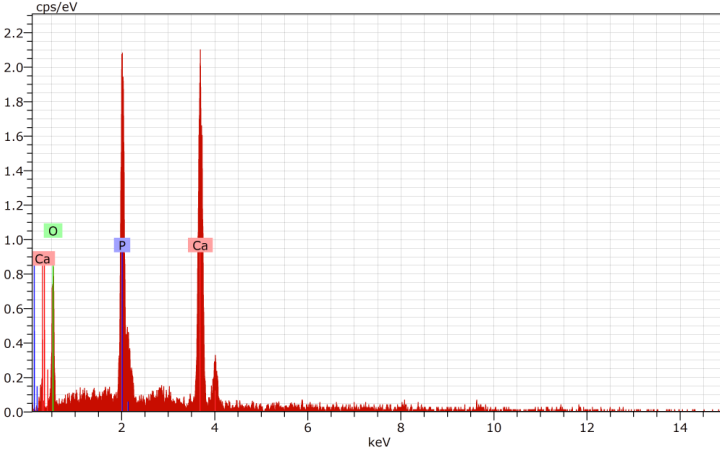
## 5.2. SEM sonuçları

İnorganik katkı maddesi olarak kullanılan HAp tozlarının 30,000 x büyültmede alınan SEM görüntüsü Şekil 4'te verilmiştir. HAp'in altıgen kristal yapısı ve yaklaşık parçacık boyutunun 200 nm ile 400 nm olduğu SEM görüntüsü ile söylenebilir.



Şekil 4. HAp tozlarına ait SEM görüntüsü

Şekil 5'te katkı maddesi olarak kullanılan HAp'e ait EDX spektrumu görülmektedir. Buna göre, Ca, O ve P elementleri spektrumda verilmiştir. Elde edilen filmlerdeki HAp miktarları da EDX spektrumlarından faydalanılarak % atom cinsinden Tablo 1'de toplu bir şekilde sunulmuştur. Bu tabloya göre, %2 HAp katkılı PVA filmde beklenen Ca miktarı artışı olmamıştır. Bunun sebebi kütlece HAp oranı en fazla olan filmde, takviye malzemesi film yüzeyine homojen dağıtılamadığından kaynaklanmıştır.



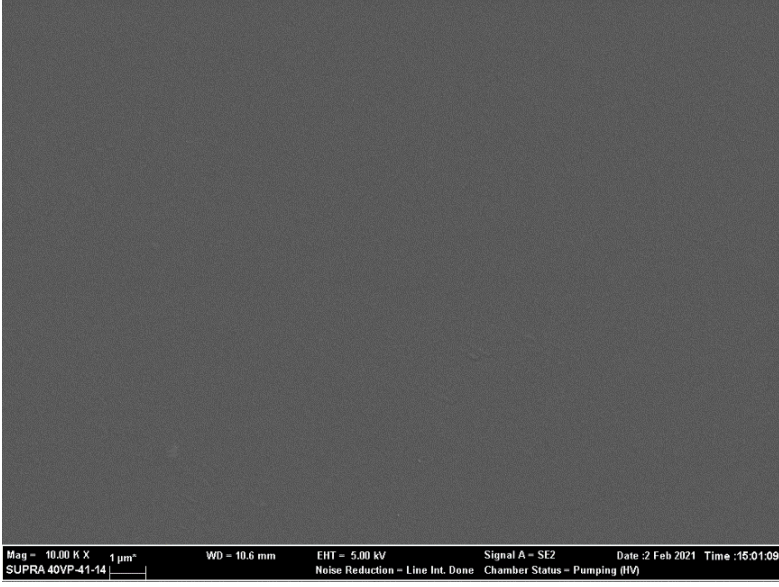
Şekil 5. HAp'e ait EDX spektrumu

Tablo 1. Elde edilen katkılı/katkısız PVA film ve HAp'e ait % elementel dağılım tablosu

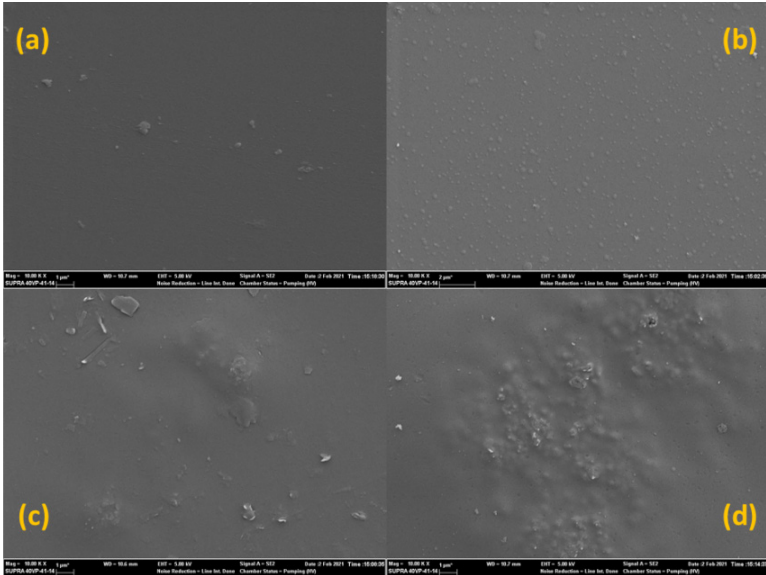
	Element ( at. %)			
	Ca	P	O	C
PVA	-	-	26,71	73,29
PVA-%0,1 HAp	3,87	3,44	25,17	67,51
PVA-%0,5 HAp	20,81	3,10	30,75	45,34
PVA-%1 HAp	14,58	3,13	26,48	55,81
PVA-%2 HAp	19,95	1,41	29,93	48,71
HAp	27,24	14,94	57,82	-

HAp katkısız PVA filmine ait SEM görüntüsü Şekil 6'da verilmiştir. 10,000 x büyültmede alınan görüntüde, PVA film yüzeyinin pürüzsüz ve homojen olduğu söylenebilir. %0,1; %0,5; %1 ve %2 HAp içeren PVA filmine ait SEM görüntüsü ise sırasıyla Şekil 7 (a), (b), (c) ve (d)'de verilmiştir. Başlangıçta homojen bir yüzeye sahip olan PVA'nın katkılama ile nasıl değiştiği Şekil 7'de çok net görülmüştür. Katkılamının en fazla olduğu (d) görüntüsünde, HAp'in

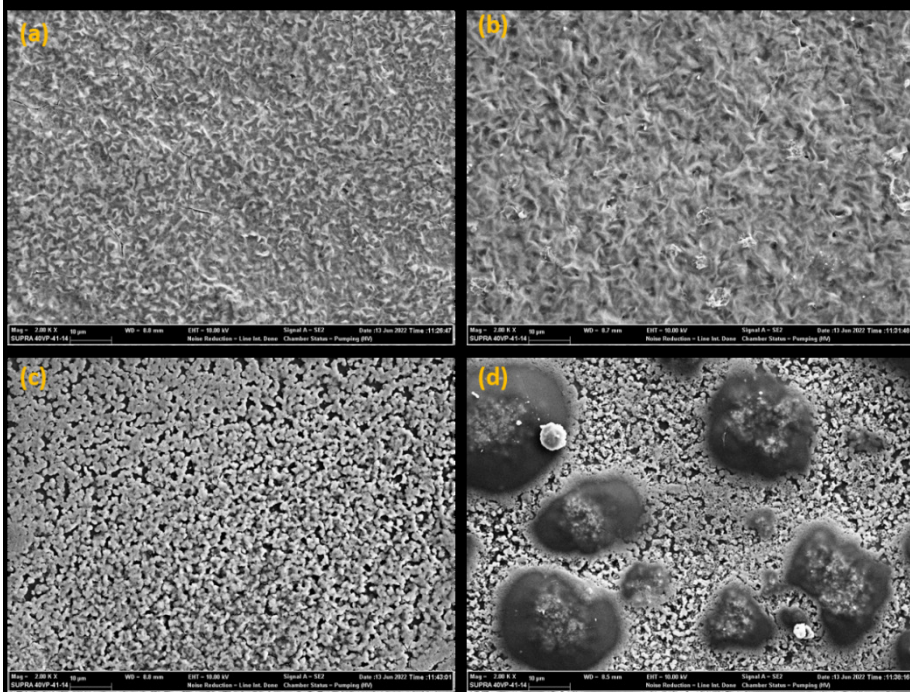
dağılımı homojenlikten çok uzaktır. Yüzey pürüzlülüğü artmıştır. Görüntülerin tamamı aynı büyültmede alındığından (10,000x) bu karşılaştırmayı yapmak yanlış olmaz.



Şekil 6. HAP katkısız PVA filmine ait SEM görüntüsü



Şekil 7. %0,1 (a), %0,5 (b), %1 (c) ve %2 (d) HAP içeren PVA filmine ait SEM görüntüsü

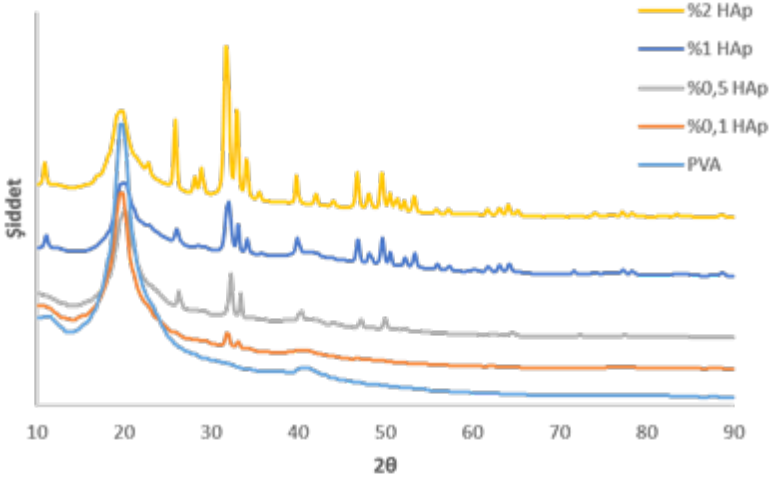


Şekil 8. %0,1 (a), %0,5 (b), %1 (c) ve %2 (d) HAp içeren ZnO kaplı PVA filmine ait SEM görüntüsü

%0,1; %0,5; %1 ve %2 HAp içeren PVA filmine ait SEM görüntüsü ise sırasıyla Şekil 8 (a), (b), (c) ve (d)'de verilmiştir. Şekil 8 (a), (b) ve (c) görüntüleri incelendiğinde ZnO nanoparçacıkların HAp içeren PVA filmler üzerine homojen bir şekilde kaplandığı görülmektedir. Şekil 8(d)'de görülen %2 HAp içeren PVA filmine ZnO kaplandığında ise yapının bozulmaya başladığı anlaşılmaktadır.

### 5.3. XRD sonuçları

Şekil 9'da %0,1, %0,5, %1, %2 HAp içeren PVA filmlerin katkısız PVA film ile karşılaştırmalı XRD spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde PVA filmin amorf yapıda olduğu anlaşılmaktadır. PVA filme %0,1 ile başlayan oranlarda HAp eklenmesi ile birlikte HAp yapısına ait piklerin XRD spektrumunda görünmeye başladığı ve eklenen HAp miktarı arttıkça piklerin sayısının ve şiddetinin arttığı gözlemlenmiştir.



**Şekil 9.** %0,1, %0,5, %1, %2 HAp içeren PVA filmlerin katkısız PVA film ile karşılaştırmalı XRD spektrumu.

## 6. Genel sonuçlar

Elde edilen HAp katkılı ve katkısız PVA film örneklerinin FT-IR, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. XRD spektrumunda eklenen HAp miktarı arttıkça piklerin sayısının ve şiddetinin arttığı gözlemlenmiştir. FT-IR spektrumları ve SEM görüntülerinde en iyi katkılamamanın ve en homojen katkılamamanın gerçekleştiği kütlece HAp miktarı %0,5 olarak bulunmuştur. PVA'nın film oluşturma kabiliyeti, takviye malzemesi miktarı arttıkça azalmıştır. Optimize sonuçlar doğrultusunda, farklı katkılama oranları ile PVA-HAP film olarak elde edilen biyo-tabanlı malzeme üzerine maliyeti düşük ve zaman açısından verimli daldırma tekniği kullanılarak ZnO nanoparçacıkları film yüzeylerine biriktirilmiştir. Daldırma şartları optimize edilerek, elde edilen filmlerin yapısal ve yüzey analizleri gerçekleştirilmiştir. Burada da ZnO parçacıkların en iyi tutunduğu biyolojik tabanın %1 HAp katkılı PVA film olduğu sonucuna varılmıştır. ZnO nanoparçacıkların farklı tavlama sıcaklığındaki kristal yapı özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

## Kaynaklar

Aronov, D., & Rosenman, G. (2007). Trap state spectroscopy studies and wettability modification of hydroxyapatite nanobioceramics. *Journal of applied physics*, 101(3), 034701.



- Balanzat, E., Betz, N., & Bouffard, S. (1995). Swift heavy ion modification of polymers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 105(1-4), 46-54.
- Chaudhuri, B., Bhadra, D., Mondal, B., & Pramanik, K. (2014). Biocompatibility of electrospun graphene oxide-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) fibrous scaffolds with human cord blood mesenchymal stem cells derived skeletal myoblast. *Materials Letters*, 126, 109-112.
- Chaudhuri, B., Mondal, B., Ray, S. K., & Sarkar, S. C. (2016). A novel biocompatible conducting polyvinyl alcohol (PVA)-polyvinylpyrrolidone (PVP)-hydroxyapatite (HAP) composite scaffolds for probable biological application. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 143, 71-80.
- De Santis, R., Gloria, A., Russo, T., D'Amora, U., D'Antò, V., Bollino, F. & Ambrosio, L. (2013). Advanced composites for hard-tissue engineering based on PCL/organic-inorganic hybrid fillers: From the design of 2D substrates to 3D rapid prototyped scaffolds. *Polymer Composites*, 34(9), 1413-1417.
- Dorozhkin, S. V., & Epple, M. (2002). Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(17), 3130-3146.
- Gloria, A., Ronca, D., Russo, T., D'Amora, U., Chierchia, M., De Santis, R. & Ambrosio, L. (2011). Technical features and criteria in designing fiber-reinforced composite materials: from the aerospace and aeronautical field to biomedical applications. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 9(2), 151-163.
- Gomez, E., Dias, J., D'Amora, U., Rodríguez, C. A., Gloria, A., & Bártolo, P. (2013). Morphological and mechanical evaluation of hybrid scaffolds for bone regeneration. In *Advanced Materials Research* (Vol. 749, pp. 429-432). Trans Tech Publications Ltd.
- Girici, E. K., Parthiban, S. P., Suganthi, R. V., Elayaraja, K., Joshy, M. I. A., Vani, R. & Kalkura, S. N. (2008). High energy irradiation—a tool for enhancing the bioactivity of Hydroxyapatite. *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 116(1350), 320-324.
- Jiang, T., Wang, G. X., Qiu, J. H., Luo, L. L., & Zhang, G. Q. (2009). Preparation and biocompatibility of polyvinyl alcohol-small intestinal submucosa hydrogel membranes. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 29(2), 102-107.
- Karthikeyan, K. R., Arul, K. T., Ramya, J. R., Nabhiraj, P. Y., Menon, R., Krishna, J. B. M., & Kalkura, S. N. (2019). Core/shell structures on argon

- ions implanted polymer based zinc ions incorporated HAp nanocomposite coatings. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 104, 104687.
- Lopatin, C. M., Alford, T. L., Pizziconi, V. B., Kuan, M., & Laursen, T. (1998). Ion-beam densification of hydroxyapatite thin films. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 145(4), 522-531.
- Mansur, H. S., Sadahira, C. M., Souza, A. N., & Mansur, A. A. (2008). FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. *Materials Science and Engineering: C*, 28(4), 539-548.
- Michelot, A., Sarda, S., Audin, C., Deydier, E., Manoury, E., Poli, R., & Rey, C. (2015). Spectroscopic characterisation of hydroxyapatite and nanocrystalline apatite with grafted aminopropyltriethoxysilane: nature of silane–surface interaction. *Journal of Materials Science*, 50(17), 5746-5757.
- Nishi, Y., Izumi, H., Kawano, J., Oguri, K., Kawaguchi, Y., Ogata, M. & Ochi, M. (1997). Effect of electron-beam irradiation on water wettability of hydroxy apatites for artificial bone. *Journal of materials science*, 32(14), 3637-3639.
- Oliveira, A. L., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2003). Nature-inspired calcium phosphate coatings: present status and novel advances in the science of mimicry. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7(4-5), 309-318.
- Pelletier, H., Nelea, V., Mille, P., & Muller, D. (2004). Mechanical properties of pulsed laser-deposited hydroxyapatite thin films implanted at high energy with N<sup>+</sup> and Ar<sup>+</sup> ions. Part II: nano-scratch tests with spherical tipped indenter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 216, 275-280.
- Pramatarova, L., Pecheva, E., Petrov, T., Kondyurin, A., Pramatarova, R., & Minkovski, N. (2004). Ion beam and laser processing for hydroxyapatite formation. *Vacuum*, 76(2-3), 339-342.
- Puppi, D., Mota, C., Gazzarri, M., Dinucci, D., Gloria, A., Myrzabekova, M. & Chiellini, F. (2012). Additive manufacturing of wet-spun polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Biomedical microdevices*, 14(6), 1115-1127.
- Russo, A., Gloria, A., D'Amora, U., Russo, T., Panseri, S., Sandri, M. & Ambrosio, L. (2015). Towards the Design of 3D Fiber-Deposited Poly

( $\epsilon$ -caprolactone)/Iron-Doped Hydroxyapatite Nanocomposite Magnetic Scaffolds for Bone Regeneration.

- Sagari, A. A., Rahkila, P., Väisänen, M., Lehto, R., Sajavaara, T., Gorelick, S. & Whitlow, H. J. (2008). Wettability and compositional analysis of hydroxyapatite films modified by low and high energy ion irradiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 266(10), 2515-2519.
- Suganthi, R. V., Prakash Parthiban, S., Elayaraja, K., Girija, E. K., Kulariya, P., Katharria, Y. S. & Narayana Kalkura, S. (2009). Investigations on the in vitro bioactivity of swift heavy oxygen ion irradiated hydroxyapatite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(1), 271-275.
- Temel, S., Gökmen, F. Ö., & Yaman, E. (2019). An energy efficient way to produce zinc-based semiconductor thin films via chemical bath deposition technique. *Journal of Sustainable Development of Energy, Water and Environment Systems*, 7(2), 253-260.
- Vallet-Regi, M., & González-Calbet, J. M. (2004). Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progress in solid state chemistry*, 32(1-2), 1-31.
- Zhang, J., Yu, X., Li, H., & Liu, X. (2002). Surface modification of polytetrafluoroethylene by nitrogen ion implantation. *Applied surface science*, 185(3-4), 255-261.

## BÖLÜM III

# FAVİPİRAVİR MOLEKÜLÜNÜN KUANTUM KİMYASAL ÇALIŞMASI

### *Quantum Chemical Study of Favipiravir Molecule*

**Zeynep Şilan TURHAN\***

*\*İğdır Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,*

*Biyokimya Bölümü, İğdır, Türkiye*

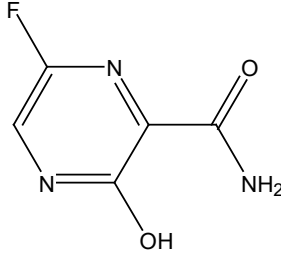
*zeynepsilanturhan@hotmail.com*

*Orcid: 0000-0002-3587-2576*

#### 1. Giriş

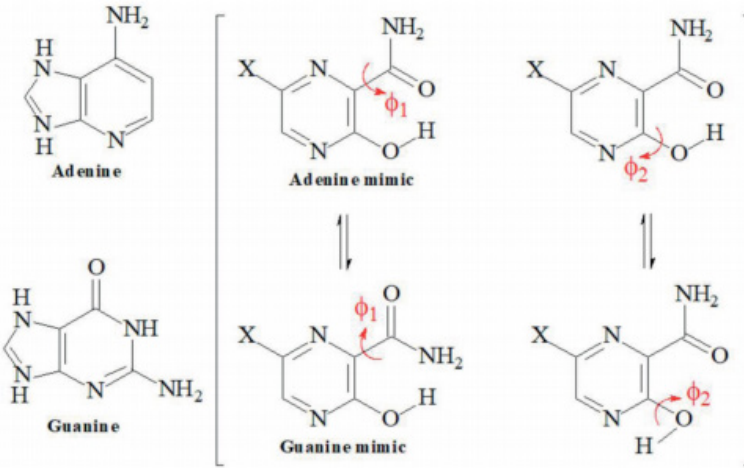
2019 yılının sonlarından bu yana tüm dünyaya yayılan ve halk sağlığına oldukça sorun yaratan koronavirüs (COVID-19) hastalığı (Lipsitch vd., 2020) için herhangi bir onaylanmış antiviral ajan olmaksızın, bu hastalığın destekleyicisi olarak bazı tıbbi bileşikler araştırılmak için girişimlerde bulunulmuştur (Sun vd., 2020). Hastalıkta kullanılacak yeni bileşikler keşfetmenin yanında mevcut ilaç moleküllerini incelemek COVID-19'un farmakoterapi yolunun hızlı tespiti için önemlidir. COVID-19'un proteaz yapısının 2020 yılının başlarında keşfedilmesiyle mevcut ilaçların etkinliğini incelemek için önemli çalışmalar yapılmıştır (Hatada vd., 2020; Jin vd., 2020).

RNA viral enfeksiyonlarının geniş spektrumlu inhibitörü olarak Favipiravirin (aynı zamanda T-705; Avigan; Favilavir olarak da bilinir) ayrıntılı bir incelemesi bulunmaktadır (Furuta ve Egawa, 2000), FUJIFILM Toyama Chemical Co. tarafından geliştirilen antiviral bir ilaçtır (Daikoku, 2020; Furuta vd., 2009; Furuta vd., 2017; Shiraki ve Odnovorov vd., 2020) ve koronavirüs hastalığının tedavisinde kullanılan potansiyel ilaçlardan biri olarak kullanılmaya başlanmıştır (Balfour, 2020; Chen vd., 2020; Dong vd., 2020; Ghasemnejad-Berenji ve Pashapour, 2021; McCurry, 2020; Sandoiu, 2020). Favipiravirin kimyasal yapısı Şekil 1'de verilmektedir.



**Şekil 1.** Favipiravir Molekülünün 2D Yapısı

Bir hedef biyomoleküle hangi tautomerik formun bağlı olduğunu belirlemek için keto-enol tautomerizmi önemlidir. Ek olarak, favipiravir, geniş spektrumlu bir antiviral RNA virüs mutajeni olan ribavirine (Khalili vd., 2020) benzer şekilde, Şekil 2’deki gibi hem guanini hem de adenini taklit eden potansiyel bir baz yapan dönen bir karboksamid parçasına sahiptir (Crotty vd., 2000). Bunun yanında hidroksil grubunun pirazin halkası üzerindeki rotasyonu başka bir rotasyonel konformere yol açabilir.



**Şekil 2.** Favipiravir’in Rotasyonel İzomerleri (Umar, 2020)

2014 yılında yapılan çalışmada RNA polimeraz inhibitörü olarak, ticari olarak favipiravir olarak adlandırılan 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamidin, in vitro ve in vivo RNA virüslerine karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Makalede, bileşiğin dört aşamalı bir sentezi, yaklaşık

% 8'lik bir toplam verim ile amidasyon, nitrifikasyon, indirgeme ve florlama anlatılmaktadır. Ek olarak, ana bileşiğinin kristal yapısı da bildirildi. Molekülün neredeyse düzlemsel olduğu ve molekül içi O – H ••• O hidrojen bağı ile 6 üyeli bir halka oluşturduğu bildirildi (Shi, 2014).

Kuantum hesaplamalı yöntemlerden Yoğunluk fonksiyonel kuramı; YFK (Density Function Theory; DFT), moleküler sistemlerin enerjisini elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak hesaplar. Elektron korelasyonunu hesaba katması sebebiyle de moleküler hesaplamalarda oldukça iyi sonuçlar vermektedir (Lewars, 2003). Son yıllarda kuramsal hesaplamalarda sıklıkla DFT kullanılmakta ve deneysel olarak elde edilemeyen moleküler özelliklerin belirlenmesinde ve sentezi gerçekleştirilmek istenen molekül grupları hakkında öngörü yapılabilmesinde kullanılan popüler bir yöntem olarak tercih edilmektedir.

Daha önceki çalışmalar, moleküler özelliklerin kuantum kimyasal hesaplamalarda çok iyi değerlendirilebileceğini gösterdi (Baniasadi vd., 2017; Harishmah vd., 2018a; Harishmah vd., 2018b; Harishmah vd., 2015; Mokhtari vd., 2015;).

Gaz fazında favipiravirin (T-705) yapısal ve titreşim parametrelerinin hesaplanması için DFT yönteminin kullanıldığı 2018 yılındaki çalışmada substitue edilmemiş T-705 ve T-705 türevleri için hesaplamalar yapılmıştır. T-705 için hesaplanan ve deneysel veriler arasında iyi bir uyum gözlemlenmiştir (Rhyman vd., 2018). Harismah tarafından favipiravirin yapısal analizi ve Covid-19'a karşı aktivitesi için aktivitesi araştırılmıştır. Favipiravirin tautomer oluşumları incelenmiş ve dört farklı yapının DFT hesaplamaları yapılmıştır (Harismah ve Mirzaei, 2020). 2020 yılında yayınlanan favipiravirin kısa teorik raporunda, T-705'in tautomerizmiyle ilgili çok fazla deneysel veri olmadığından dolayı durum gaz ve çözelti fazında DFT kullanılarak açıklamıştır. Sonuçlar, enol formunun hem gaz hem de çözeltide güçlü bir şekilde baskın olduğunu göstermiştir (Antonov, 2020).

Favipiravirin önemli uygulamalarına rağmen, favipiravirin ve yapısal analoglarının konformasyonel analizi, elektronik ve spektroskopi özelliklerinin sistematik ve karşılaştırmalı teorik çalışmaları yoktur. Bu tür çalışmalar titreşimsel moleküler yapıların anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Yeni pirazinkarboksamid bazlı antiviral ilaçların geliştirilmesinde kullanılmaya olanak verir. Bu bağlamda, daha önceden sentezi gerçekleştirilmiş ve kristal yapısı X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmış (Shi vd., 2014) olan 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamid

molekülü, DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) baz setini kullanarak kuramsal olarak çalışılmış ve yorumlanmıştır.

## 2. Materyal ve Yöntem

Tüm kuramsal hesaplamalarda Gaussian 09W programı kullanılmıştır (Frisch vd, 2009). Kuramsal hesaplamalar DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak yapılmıştır (Becke, 1988; Becke 1993; Lee vd., 1988). DFT yöntemlerinin organik bileşiklerin moleküler geometrisi, dönme engeli, titreşim frekansı ve elektronik özelliklerinin doğru ve güvenilir tanımını verdiği iyi bilinmektedir (Abdallah vd., 2016; Umar vd., 2020; Umar vd., 2007; Umar vd., 2019; Umar ve Abdallah 2017; Umar vd., 2016). Tüm temel durum geometrilerinin global minimumu, hayali frekansların yokluğuyla doğrulandı (Irak ve Gümüş, 2017). Optimize edilen yapının enerjisi üzerinden yapılan hesaplamalar ile lokal ve kimyasal aktivite verileri hesaplanmıştır.

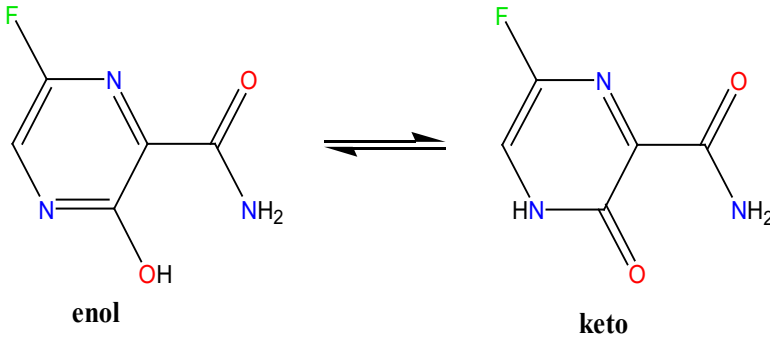
Molekül, keto–enol tautomerik formlarda bulunma potansiyeline sahiptir (Şekil 3). Böylelikle, incelenen molekül tautomerik formlarının geometri optimizasyonları, gaz fazlarındaki keto–enol bağıl enerjilerini belirlemek için yapılmıştır. Molekülün hem enol hem de keto formu için çalışılan yapı gaz fazında yapı optimize edilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucu enol formu yapının enerjisi daha düşük olduğundan hesaplamalara bu yapıyla devam edildi. Optimizasyon sonucunda elde edilen geometrik parametreler X-ışınları deneysel yöntem ile elde edilen geometrik parametre verileri ile karşılaştırılmıştır.  $\phi_1$  (NC–CO) ve  $\phi_2$  (NC–OH) dihedral açıları boyunca iç rotasyonlar, favipiravir için enerji profili boyunca daha stabil konformerleri belirlemek için 0 ila 180° arasında gerçekleştirildi (Şekil 2). Minimum enerji konformerlerinin geometrisi hiçbir kısıtlama olmaksızın optimize edildi.

Oldukça iyi bir uyum görülen kuramsal geometrik parametre verileri ile seçilen baz setinin güvenilirliği ve doğruluğu öngörüldükten sonra HOMO ve LUMO enerjileri, kimyasal aktivite parametreleri olan sertlik ve yumuşaklık değerleri, NBO popülasyon yükleri, moleküler elektrostatik potansiyel haritası, Fukui fonksiyonları ile elektrofik ve nükleofilik bölgeler belirlenmiştir. Ayrıca RNA bazları ile etkileşimi elektrofilisiteye dayalı yük transferi (ECT) yöntemiyle hesaplanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

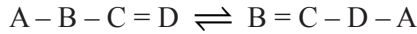
### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. Enol-Keto Tautomerizm Değerlendirmesi

Molekül, keto–enol tautomerik formlarda bulunma potansiyeline sahiptir (Şekil 3). Böylelikle, incelenen molekül tautomerik formlarının geometri optimizasyonları, gaz fazlarındaki keto–enol bağıl enerjilerini belirlemek için Gaussian 09W program paketi üzerinde uygulanan DFT de hibrit B3LYP fonksiyonel yöntemi ve 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak yapılmıştır. İncelenen bileşiklerdeki tautomerik denge Şekil 3’de gösterilmektedir.

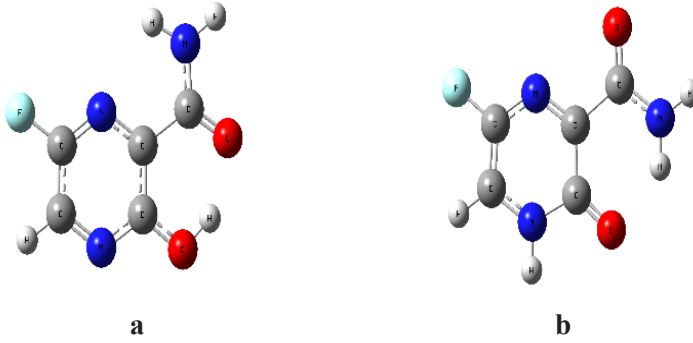


Şekil 3: Molekülün Tautomerizmi



Tautomer olarak da adlandırılan izomerlerin kolaylıkla birbirine dönüşen moleküllerdir. Bağlayan atomlar B,C ve D grupları genellikle C,N,O ve S’den herhangi biridir ve A, izomerizasyon sırasında bir elektrofüj veya nükleofüj haline gelen bir gruptur. En yaygın durum elektrofüjün  $H^+$ , prototropi olarak da bilinir. Prototropik tautomerizm gerçekten veya potansiyel olarak nispeten sınırlı sayıda molekülde meydana gelebilmesine rağmen, özellikler reaktivite açısından organik kimyadaki önemli fenomenlerden biridir (Taylor, 2013). Tautomerler çoğu durumda bukalemun yapısına sahiptir. Protonun, molekülün bir yerinden diğerine karşılık gelen transferi, elektronik yapıyı ve dolayısıyla özelliklerini değiştirir. Tautomerik formlar şekil, fonksiyonel gruplar, yüzey ve hidrojen bağlanma bakımından farklılık göstermektedir. Biyolojik aktivite proton transferinden büyük ölçüde etkilenen özelliklerden biridir. İlaç tasarımının farklı aşamalarında tam tautomerik durumu bilmenin çok önemli olduğu bilinmektedir (Guasch vd., 2016; Milletti vd., 2009; Wahl vd., 2020).





**Şekil 4:** a) Enol form b) Keto form Taban Durum Geometrisinde Optimize Edilmiş Yapıları

Moleküllerin tautomer formları için elektronik enerjileri, dipol momentleri, entropi, termal enerji, ve ısı kapasitesi değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Enol-keto formların optimizasyon ve termodinamik hesaplama sonuçları

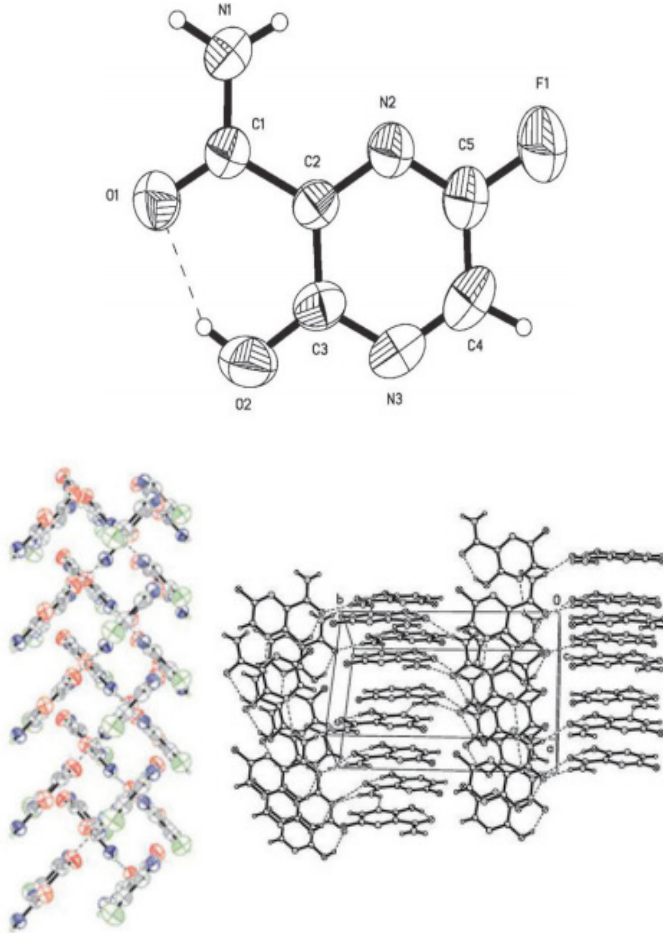
	$E_{\text{toplam}}$ (a.u)	Dipol (debye)	$E_{\text{termal}}$ (kcal/mol)	Isı kapasitesi (cal/mol.K)	Entropi (cal/mol.K)
<b>Enol</b>	-607,689659	3.240523	68.332	33.447	92.013
<b>Keto</b>	-607,672572	6.173711	68.362	34.020	94.540

Tablodaki sonuçlara bakıldığında enol form keto formdan daha karardır. Enol tautomerdeki florin ve karboksamid grubunun etkisiyle daha fazla stabil hale getirir. Bunun nedeni enol formundaki tautomerik protonun güçlü bir molekül içi hidrojen bağının bir parçası olmasıdır. Keto formundaki NH proton ise su gibi proton alıcı çözücülerle etkileşim için kullanılabilir ancak gaz fazında keto tautomerin deneysel olarak gözlemlenmesinin muhtemel olmadığını düşündürür. Bu nedenle çalışmaya favipiravirin enol formuyla devam edilmiştir.

### 3.2. Optimize Yapı ve Yapısal Parametreler

Favipiravirin (T-705, 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamid) kristalinin sentez ve X-ışını kırınımı kullanılarak yapı tayini Shi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Shi vd., 2014).

İncelenen molekülünün X-ışını kırınımına ait ORTEP ve kristal yapı görünümü Şekil 5’de verilmiştir.



**Şekil 5:** Moleküle Ait Kristal Yapı ve ORTEP Yapı Görünümü (Shi vd., 2014)

Shi ve çalışma grubunun yaptığı çalışmada incelenen kristal ortorombik uzay grubu  $Pna2_1$ 'de kristalleşmiştir. Başlık bileşiği olan  $C_5H_4FN_3O_2$ 'de molekül neredeyse düzlemseldir ve molekül içi bir  $O - H \cdots O$  hidrojen bağı 6 üyeli bir halkayı kapatır (Şekil 5), bu da C3 pozisyonunun keto-enol tatomerizmini önleyebilir, denilmiştir (Shi vd., 2014).

Moleküle ait X-ışını kırınımı ve DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) baz setine ait geometrik parametreler Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kuramsal hesaplamalar sonucunda elde edilen optimize edilmiş molekülün geometrik parametrelerin ve X-ışını kırınımına ait verilerin iyi uyum içinde olduğu görülmüştür.

DFT hesaplamaları moleküller arası etkileşimleri dikkate almaz ve gaz fazında tek bir molekül üzerinden çeşitli özellikleri hesaplar. Bu sebeple parametrelerde gözlenen ufak farklılıklar beklenen bir sonuçtur.

**Tablo 2.** Molekülün DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) ve X-ışını Kırınımı (Shi vd., 2014) Yöntemine ait Geometrik Parametre Verileri

Parametreler	DeneySEL <sup>a</sup>	Teorik
<b>Bağ Uzunluğu</b>		
R(N2-C2)	1.335	1.340
R(N1-C6)	1.295	1.302
R(C2-C3)	1.397	1.416
R(C2-C1)	1.481	1.491
R(C3-N3)	1.340	1.338
R(C3-O2)	1.328	1.327
R(N3-C4)	1.306	1.323
R(C4-C5)	1.390	1.399
R(C4-H3)	0.930	1.085
R(C5-F1)	1.339	1.344
R(C1-O1)	1.224	1.237
R(C1-N1)	1.318	1.346
R(N1-H1A)	0.860	1.007
R(N1-H1B)	0.860	1.009
R(O2-H2)	0.820	0.990
<b>Bağ Açısı (°)</b>		
A(C2-N2-C5)	116.3	117.1
A(N2-C2-C3)	121.4	120.9
A(C2-C3-N3)	120.8	120.5
A(C3-N3-C4)	117.0	117.9
A(N3-C4-C5)	121.2	120.7
A(N2-C5-C4)	123.3	123.0
<b>Dihedral Açısı (°)</b>		
$\phi$ (N2-C2-C1-O1)	179.2	179.9
$\phi$ (N3-C3-O2-H2)	---	179.9

<sup>a</sup>T-705 bileşiğinin deneysel değerleri (Shi vd., 2014)

Molekülde karbonil (C1-O1), hidroksil (O2-H2) ve C5-F1 uzunlukları sırasıyla 1.237, 0.990 ve 1.344 Å olarak hesaplanmıştır. Bu değerler deneysel verilerle uyum içindedir. Ayrıca tablodaki bu veriler, bu moleküllerin pirazin halkası, karboksamid ve hidroksil gruplarının aynı düzlemde yer aldığı düzlemsel geometriye sahip olduğu görülmektedir. Karboksamid ve hidroksil gruplarını pirazin halkasına bağlayan dihedral açı  $\Phi_1(N2-C2-C1-O1)$  ve  $\Phi_2(N3-C3-O2-H2)$  molekül için yaklaşık  $180^\circ$  olarak hesaplanmıştır. Ayrıca tüm bu yapısal veriler Rhyman ve arkadaşları tarafından bildirilen sonuçlarla da uyumludur (Rhyman vd., 2018).

### 3.3. Konformasyonel Analiz

Molekülde sadece sigma bağı (tek bağ) etrafında dönmeler vardır. Sigma bağı etrafında olan grupların dönmesinden meydana gelen geçici molekül şekillerine o molekülün konformasyonları denir. Sigma bağı etrafında grupların dönmeleri sonucu molekülün uğradığı enerji değişiminin analizine de konformasyon analizi denir (Öztürk vd., 2019). Farklı konformasyonlar molekülün farklı özellikler göstermesine sebep olabilir. Örneğin bir biyomolekülün bir fonksiyonu için o molekülün belirli bir konformasyonda bulunması gerekir. Bu da genellikle düşük enerjili konformasyonlarıdır. Molekülün birden çok tek bağ merkezli dihedral açığa sahip olmasından dolayı bu bağlar etrafında serbest dönmeler olabileceğinden, bu tür esnek moleküllerin en kararlı durumunu bulmak için konformasyon analizi yapılarak oluşan konformasyonların enerji ve geometrileri tespit edilir. Konformasyon analizi yapmanın amacı, molekülün potansiyel enerji yüzeyi (3D) ya da potansiyel enerji eğrisini (2D) belirleyerek, molekülün minimum enerjiye sahip olduğu kararlı denge durumunu belirlemektir.

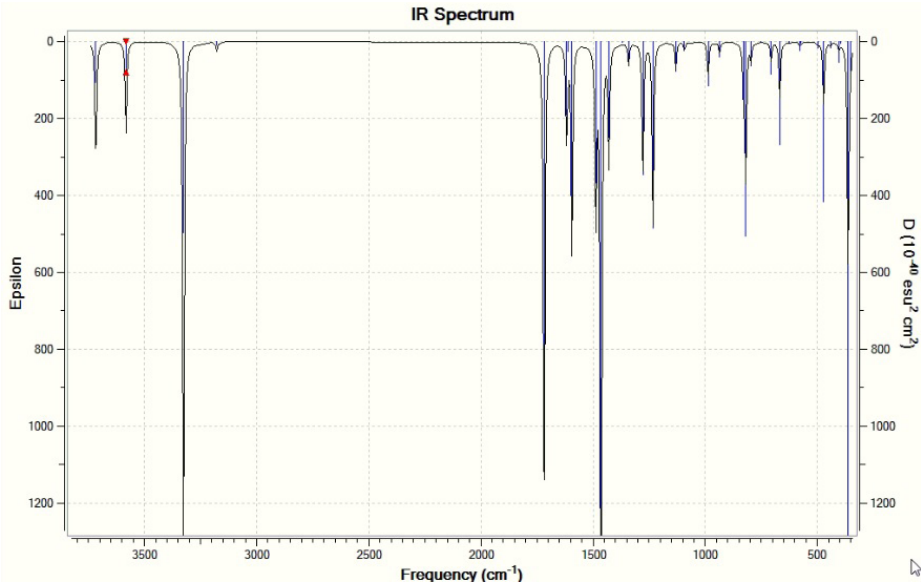
Konformasyonel analiz bir organik yapıda olası rotasyonlardan kaynaklanan konformasyonların kararlılıklarının belirlenmesi, kararlı konformasyonların kararlılık sebeplerinin araştırılması ve molekül içi etkileşimlerin incelenmesi için sıkça kullanılan bir yöntemdir. Moleküllerde birçok bağ serbest dönüşü sahiptir. Favipiravirde, bu bağlardan  $\phi_1(N2-C2-C1-O1)$  ve  $\phi_2(N3-C3-O2-H2)$  enerji değişiminin rotasyon yoluyla gözlemlenmesi için her adımda kendi etrafında 72 basmakta 5 derece döndürülerek en kararlı geometri optimize edilmiş yapıyı elde etmek için B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde konformasyon analizine tabi tutuldu.

Dihedral açının değişiminin molekül total enerjisine etkisini incelendiğinde ilk dönüşte; N2 atomunun karbonil O1'e trans olduğu durumda molekülün minimum enerji yapısı,  $\phi_1(N2-C2-C1-O1)$  dihedral açı yaklaşık  $180^\circ$ den,

pirazin halkasının N2 atomunun cis'den karbonil O1 atomuna olduğu  $\phi_1=0^\circ$ 'a iç rotasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2).  $\phi_1=180^\circ$ 'de -607.69 au,  $\phi_1=90^\circ$ 'de -607.65 au ve  $\phi_1=0^\circ$ 'da -607.66 au olarak belirlenmiştir. Trans-cis enerji farkı 18.82 kcal/mol olarak bulunmuştur ve trans formu daha karardır. Benzer şekilde, ikinci dönüşte yapıda  $\phi_2(N3-C3-O2-H2)$  N3'ün O2'ye trans olduğu  $\phi_2=180^\circ$ 'den, pirazin halkasının N3'ü cis'den hidroksil O2'ye  $\phi_2=0^\circ$ 'a iç rotasyonu gerçekleştirilmiştir.  $\phi_2=180^\circ$ 'de -607.69 au,  $\phi_2=90^\circ$ 'de -607.66 au ve  $\phi_2=0^\circ$ 'da -607.67 au olarak belirlenmiştir. Trans-cis enerji farkı 12.55 kcal/mol olarak bulunmuştur ve trans formu daha karardır. Böylece her iki dihedral açı değişimiyle, Şekil 2'deki guanin yapısını (Naesens vd., 2013). Taklit eden konformer T-705 için (pseudo baz guanine benzer konformer) yüksek enerjiden dolayı olası olmadığı sonucuna varılır. En kararl yapı dihedral açı  $180^\circ$ 'de trans durumda olduğunda elde edildiği ve en kararl konformerin adenin yapısını taklit eden (pseudo baz adenine benzer konformer) konformer olduğu söylenebilir.

### 3.4. IR ve UV spektral Analiz

IR titreşim dalga numaraları molekülün daha kararl konformerin yapısal parametreleri kullanılarak elde edildi. T-705, aktif titreşim moduna sahip 15 atomdan oluşur.



Şekil 6. Favipiravir'in Hesaplanmış IR Spektrumu

Şekil 6’da spektum grafiği verilen molekülün, ölçeklenmiş ve ölçeklenmemiş titreşim dalgaları molekül için teorik olarak hesaplanan yoğunlukları, titreşim modlarının atamaları ile birlikte Tablo 3’de verilmiştir. Pirazin halkasının 2. ve 3. pozisyonlarında amid ve hidroksil fonksiyonel grupları içerir.

Yaklaşık 3590 ve 3460  $\text{cm}^{-1}$ ’de hesaplanan titreşim dalgaları, N-H asimetrik ve simetrik gerilmeye atfedilir. Bu modlar %99 katkı sağlayan NH titreşimleridir. Karbonil C=O titreşimlerinin yaklaşık 1600  $\text{cm}^{-1}$  olduğu hesaplanmıştır, bu normal karbonil absorpsiyonundan daha kısadır. Amid grubundaki rezonans etkisi C=O bağ uzunluğunu artırır ve absorpsiyon sıklığını azaltır. OH germe modları yaklaşık 3200  $\text{cm}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. %99 ile saf OH titreşimleridir. Zayıf yoğunluklu %100 saf modlar olan pirazin halka CH germe modu favipiravir için yaklaşık 3070  $\text{cm}^{-1}$ ’de olduğu tahmin edilir. Çalışmada teorik olarak hesaplanan titreşim dalgaları, önceki teorik çalışmanın (Ryhman vd., 2018) verileriyle uyum içindedir.

**Tablo 3.** Favipiravir İçin Hesaplanmış Titreşim Dalga Boyları ( $\text{cm}^{-1}$ ) ve Titreşim Modlarının Atanması

No	Dalga Sayısı		Yoğunluk <sup>b</sup>	Atama <sup>c</sup> (PED $\geq$ 10%)
	Ölçeklenmemiş	Ölçeklenmiş <sup>a</sup>		
n <sub>1</sub>	3717	3594	98.10	$\nu$ NH(99)
n <sub>2</sub>	3582	3464	70.79	$\nu$ NH(99)
n <sub>3</sub>	3326	3213	413.68	$\nu$ OH(99)
v <sub>4</sub>	3177	3071	7.63	$\nu$ CH(100)
v <sub>5</sub>	1718	1660	405.48	$\nu$ CO(70)
v <sub>6</sub>	1618	1564	76.09	$\nu$ CN(56) + $\delta$ HNH(16)
v <sub>7</sub>	1611	1558	11.07	$\nu$ CC(33) + $\delta$ HOC(13)
v <sub>8</sub>	1594	1541	166.91	$\delta$ HNH(61)
v <sub>9</sub>	1487	1438	134.86	$\nu$ CN(55)
n <sub>10</sub>	1465	1416	540.32	$\nu$ CC(16) + $\delta$ HOC(44) + $\delta$ HCN(13)
n <sub>11</sub>	1429	1382	88.01	$\nu$ CF(11) + $\nu$ CN(20) + $\delta$ HNC(11) + $\delta$ NCO(14)
n <sub>12</sub>	1369	1323	0.52	$\nu$ CO(66 + $\delta$ HNC(17)
n <sub>13</sub>	1341	1297	17.52	$\nu$ CN(48) + $\delta$ HOC(16)
n <sub>14</sub>	1278	1235	110.92	$\nu$ CC(11) + $\delta$ HNC(32)

n <sub>15</sub>	1233	1192	149.45	vCN(48)
n <sub>16</sub>	1131	1093	21.59	vCN(28 + δHNC(10 δHCN(-13
n <sub>17</sub>	1092	1056	6.51	vCN(42) δHNC(42)
n <sub>18</sub>	987	954	28.34	vCF(50) + vCN(12)
n <sub>19</sub>	935	905	9.28	τHCNC(84)
n <sub>20</sub>	828	801	38.95	vCN(21 + δCNC(39 + δCCN(10
n <sub>21</sub>	819	793	104.05	τHOCC(89)
n <sub>22</sub>	796	770	12.20	τCNCC(73)
n <sub>23</sub>	749	724	0.00	τCNCC(69) + τCCCN(10)
n <sub>24</sub>	706	683	14.96	vCC(31) + δCCN(24)
n <sub>25</sub>	667	645	44.65	δNCF(65)
n <sub>26</sub>	626	605	0.34	τHNCC(76)
n <sub>27</sub>	579	560	3.34	τHNCC(81)
n <sub>28</sub>	573	554	0.53	δNCO(69)
n <sub>29</sub>	498	482	1.95	vCC(10) + δCCN(52)
n <sub>30</sub>	472	456	48.86	τCNCC(72)
n <sub>31</sub>	441	427	1.75	vCC(17) + δNCO(56)
n <sub>32</sub>	404	390	5.51	δCNC(75)
n <sub>33</sub>	395	382	0.35	τCNCC(83)
n <sub>34</sub>	363	349	179.27	τHNCC(85)
n <sub>35</sub>	352	340	7.33	δCNC(58)
n <sub>36</sub>	215	208	13.28	δCCN(86)
n <sub>37</sub>	172	166	0.00	τCNCC(87)
n <sub>38</sub>	130	126	0.03	τCNCC(65) + τCCCN(11)
n <sub>39</sub>	88	85	2.96	τCCCN(69)

<sup>a</sup>Ölçeklendirilmiş IR titreşim dalga sayıları, cm<sup>-1</sup> (0.9668 ile ölçeklendirilmiş)

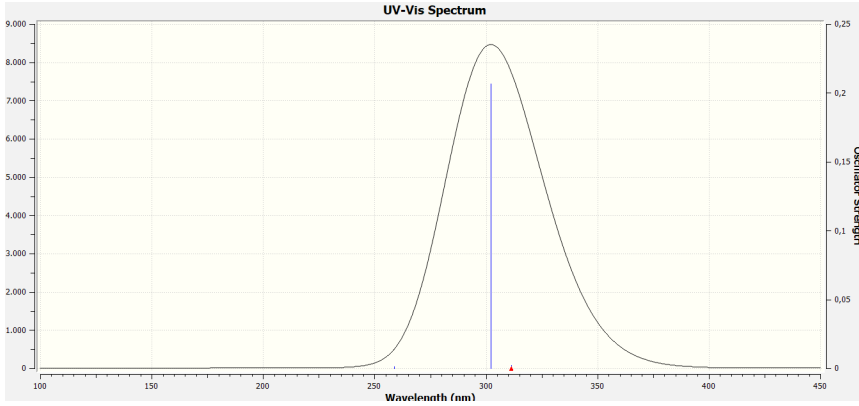
<sup>b</sup>Hesaplanan kızılötesi yoğunlukla, km mol<sup>-1</sup>

<sup>c</sup>n esneme, d bükülme ve t burulma

Şekil 7’de, çözücü olarak metanol içinde hesaplanan UV-spektrumları verilmiştir. TD-DFT’de aynı sette yapılan hesaplama sonucu 311 nm olarak bulunmuştur. MO’ya katkı HOMO-1’den LUMO’ya atfedilir.

TD-DFT hesaplamalarından elde edilen ilk üç geçiş için elde edilen absorpsiyon dalga boyu, uyarma enerjileri ve osilatör güçleri Tablo 4’de

verilmiştir. HOMO'dan LUMO'ya geçiş en yüksek osilatör gücüne dolayısıyla en olası geçiş sahiptir ve bu geçiş ikinci geçiş olarak görülmektedir.



**Şekil 7.** Favipiravir'in TD-DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) Çözücü Fazında Hesaplanmış UV Spektrumu

**Tablo 4.** TD-DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)'de Favipiravir için Hesaplanmış Absorpsiyon Dalga Boyu ( $\lambda$ ), Uyarma Enerjileri ( $E$ ) ve Osilatör Güçleri ( $f$ )

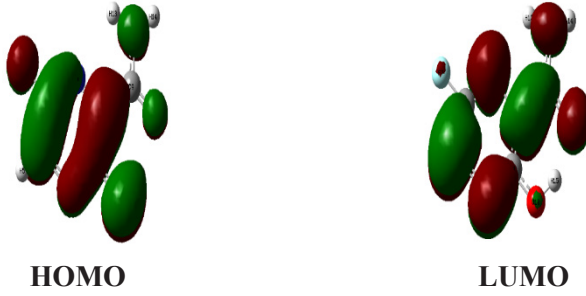
Molekül	$\lambda$ (nm)	$E$ (eV)	$f$	Atama*
Favipiravir	311.33	3.9824	0.0023	H-1 $\rightarrow$ L(98)
	302.17	4.1031	0.2066	H $\rightarrow$ L(97)
	258.83	4.7902	0.0013	H-3 $\rightarrow$ L(95)

\*H=HOMO and L=LUMO

### 3.5. Sınır Orbitaleri ve Kimyasal Aktivite Parametreleri

Sınır orbitaleri HOMO ve LUMO olarak adlandırılır. HOMO en yüksek enerjili dolu orbital iken LUMO, en düşük enerjili boş orbital olarak bilinir. HOMO ve LUMO kimyasal tepkimelerde öncü moleküler orbitalerdir. Koopman teoremine göre, HOMO iyonlaşma potansiyeli ile yakından ilişkili olup, molekülün elektron verme eğilimini, LUMO ise elektron ilgisi ile yakından ilişkili olup molekülün elektron alma eğilimini tanımlar. Molekülün enerji farkı olan  $\Delta E$ , HOMO ve LUMO orbital enerji farkıdır. Enerji aralığı  $\Delta E$ , kimyasal kararlılığın belirlenmesinde oldukça önemlidir.





**Şekil 8.** Favipiravir Molekülüne Ait HOMO ve LUMO YüzeY Görünümleri

Şekil 8’de favipiravir için HOMO ve LUMO’nun 3D çizimleri gösterilmektedir. Bu grafikler, optimize edilmiş ve frekans hesaplamalarından elde edilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi HOMO tüm moleküllere yayılırken, LUMO pirazin halkası ve karboksamid grubu üzerine lokalize olmuştur. Favipiravir için hesaplanan enerji boşluğu 4.52 eV olarak hesaplanmıştır. Molekülün enerji aralığı küçük ise yumuşak, büyük ise sert bir molekül olduğu öngörülmektedir (Fukui, 1982).

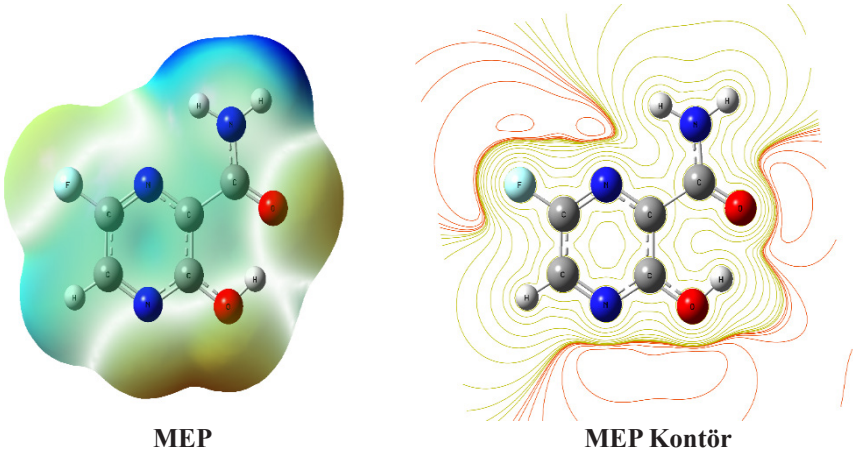
**Tablo 5.** Favipiravir için Hesaplanmış HOMO ve LUMO Enerjileri, HOMO-LUMO Enerji Açığı ve Küresel Reaktivite Tanımlayıcıları

Parametre	
$E_{\text{HOMO}}$	-7.37 eV
$E_{\text{LUMO}}$	-2.85 eV
İyonizasyon enerjisi ( $I = -E_{\text{HOMO}}$ )	7.37 eV
Elektron ilgisi ( $A = -E_{\text{LUMO}}$ )	2.85 eV
Enerji aralığı ( $\Delta E$ )	4.52 eV
Elektronegatiflik ( $\chi = (I+A)/2$ )	5.11 eV
Kimyasal potansiyel ( $\mu = -(I+A)/2$ )	-5.11 eV
Kimyasal sertlik ( $\eta = (I-A)/2$ )	2.26 eV
Kimyasal yumuşaklık ( $S = 1/2\eta$ )	0.22 eV <sup>-1</sup>
Elektrofilik indeks ( $w = \mu^2 / 2\eta$ )	5.77 eV
Maksimum yük transfer ( $\Delta N_{\text{max}} = (I + A) / 2(I - A)$ )	1,13

Optimize yapıya ait tüm global kimyasal aktivite parametreleri olan sertlik, yumuşaklık, Mulliken elektronegatifliği, elektrofilik indeks, kimyasal potansiyel ve maksimum yük transfer parametresi formülleri ve değerleri ile birlikte Tablo 5’de verilmiştir. Elde edilen veriler ile molekülün yüksek sertlik 2.26 eV ve düşük yumuşaklık 0.22 eV<sup>-1</sup> verilerine sahip olması kimyasal aktivitesi düşük kinetik kararlılığı yüksek olduğunu göstermektedir.

### 3.6. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) birim pozitif yük ile sistemin moleküler yük dağılımı arasındaki etkileşim enerjisi olarak tanımlanmaktadır. Moleküle ait MEP fonksiyonu, hem çekirdek hem de elektronik dağılımdan gelen katkıların toplamından oluşmaktadır. Moleküler elektrostatik potansiyel elektrofilik ve nükleofilik doğanın belirlenmesinde kullanılan etkin bir yöntemdir ( Haress vd., 2015). MEP yüzeyi farklı renklerin kullanılmasıyla tanımlanır ve yorumlanır. Potansiyel artışı kırmızı<turuncu< sarı< yeşil< mavi olarak tanımlanır. İncelenen molekülün olası etkileşim bölgeleri, MEP ile Şekil 8’da gösterilmiştir.



**Şekil 9.** Favipiravir Molekülüne Ait MEP ve MEP Kontör Yüzey Görünümleri

Elektrofilik olan en negatif bölgeler kırmızı; Nükleofilik olan en pozitif bölgeler mavi ile kodlanmış olarak görülmektedir. Elektrofilik bölge, karboksamid grubunun amin kısmı etrafında; nükleofilik bölge karbonil oksijen ve pirazin halkası üzerinde hidroksil grubu üzerinde yerleşmiştir.

### 3.7. Doğal bağ orbital (NBO) analizi

Atomik yükler, NBO analiz yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve Tablo 3’de yük dağılımları verilmiştir. Söz konusu molekül için N2, N3, N2, O1 ve O2 atomlarının C ve H atomlarından biraz daha yüksek elektronegatifliği nedeniyle negatif yüklendiği görülmektedir. Hidrojen atomları H3 ve H2 pozitif yüklü olduğu ancak hidroksil H2, bitişik O2’in elektron çekme etkisinden dolayı daha pozitif olduğu tablodan görülmektedir. Yine pirazin halkasının C2,C3 ve C4 karbonları daha pozitifdir. Fakat kendisine bağlı hidroksil O2’in etkisinden

dolayı C3 daha pozitif çıkmıştır. MEP yüzeylerindeki yük yoğunluğu Tablo3 ve Şekil 6’da verilen yük dağılımlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

**Tablo 6.** Favipiravir için hesaplanan NBO atomik yükler

Atom <sup>a</sup>	NBO atomik yükler
N1	-0.76942
N2	-0.44827
N3	-0.42365
C1	0.63846
C2	0.01480
C3	0.52978
C4	0.01056
C5	0.55154
H1A	0.40416
H1B	0.41664
H2	0.50813
H3	0.20953
F1	-0.33717
O1	-0.65825
O2	-0.64684

<sup>a</sup> Atom numaraları Şekil 5’de verilmiştir.

### 3.8. Fukui fonksiyon (FF) analizi

Fukui fonksiyon analizi ile nötral, anyonik ve katyonik duruma ait doğal popülasyon yüklerinden her bir atomun Fukui fonksiyon değerleri hesaplanmaktadır. Bu yöntem ile molekülün elektrofilik ve nükleofilik bölge yatkınlığı tespit edilmektedir. Fukui fonksiyon değerleri ( $f_k^+(r)$ ,  $f_k^-(r)$ ,  $f_k^0(r)$ ) fonksiyonları ile belirlenir.  $f_k^+(r)$  nükleofilik atağa,  $f_k^-(r)$  elektrofilik atağa ve  $f_k^0(r)$  serbest radikal atağa yatkınlığı belirleyen parametrelerdir (Arulmozhiraja ve Kolandaivel, 1997). Aşağıdaki bu fonksiyonlara ait eşitlikler verilmiştir.

$$f_k^+(r) = q_k(r)(N+1) - q_k(r)(N) \quad (1)$$

$$f_k^-(r) = q_k(r)(N) - q_k(r)(N-1) \quad (2)$$

$$f_k^0(r) = \frac{1}{2} [q_k(r)(N+1) - q_k(r)(N-1)] \quad (3)$$

Yapıya ait atomların elektrofilik ve nükleofilik doğasını belirleyen parametre ise  $\Delta f_k(r)$ 'dir. Nükleofilik ve elektrofilik FF farkı  $\Delta f_k(r) = [f_k^+(r) - f_k^-(r)]$  ile belirlenir (Martínez-Araya, 2013; Yang ve Parr, 1985). Eğer  $\Delta f_k(r) > 0$  ise nükleofilik yatkınlık,  $\Delta f_k(r) < 0$  ise elektrofilik yatkınlık baskındır. Çalışılan moleküle ait  $\Delta f_k(r) < 0$ , elektrofilik baskın bölgeler C1, C3, C5, H1A, H1B, H2 atomları üzerinde,  $\Delta f_k(r) > 0$ , nükleofilik baskın bölgeler ise N1, N2, N3, C2, C4, O1, O2, F1 ve H3 atomları üzerinde yoğunlaşmıştır (Tablo 7). Fukui fonksiyon analizi sonuçlarına göre incelenen molekülün nükleofilik doğasının baskın olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar diğer kimyasal aktivite parametrelerini destekler yönde bulunmuştur.

**Tablo 7.** Optimize Favipiravir Molekülüne Ait Fukui Fonksiyon Yük ve Fonksiyon Değerleri

Atomlar	$q_k^0$	$q_k^+$	$q_k^-$	$f_k^+$	$f_k^-$	$\Delta f_k$
N1	-0.76942	-0.30421	-0.40194	0.36748	-0.46521	0.83269
N2	-0.44827	-0.25510	-0.14797	0.3003	-0.19317	0.49347
N3	-0.42365	-0.17649	-0.20013	0.22352	-0.24716	0.47068
C1	0.63846	0.29052	0.33879	-0.29967	0.34794	-0.64761
C2	0.01480	0.24234	0.02879	0.01399	-0.22754	0.24153
C3	0.52978	0.32939	0.25411	-0.27567	0.20039	-0.47606
C4	0.01056	0.08713	0.06607	0.05551	-0.07657	0.13208
C5	0.55154	0.45405	0.23383	-0.31771	0.09749	-0.4152
O1	-0.65825	-0.30180	-0.33599	0.32226	-0.35645	0.67871
O2	-0.64684	-0.08695	-0.35737	0.28947	-0.55989	0.84936
F1	-0.33717	-0.09167	-0.20017	0.137	-0.2455	0.3825
H1A	0.40416	0.21576	0.18724	-0.21692	0.1884	-0.40532
H1B	0.41664	0.21150	0.20230	-0.21434	0.20514	-0.41948
H2	0.50813	0.12566	0.08346	-0.42467	0.38247	-0.80714
H3	0.20953	0.25988	0.24898	0.03945	-0.05035	0.0898

### 3.9. RNA bazları ile elektrofilisite tabanlı yük transferi (ECT) analizi

Yük aktarımının yönünü belirlemek için, elektrofilisiteye dayalı yük aktarımı (ECT) hesaplaması yöntemi kullanılır. ECT yöntemi, elektron vericisi veya

alıcısı olan molekülleri ve DNA-RNA bazlarının (adenin, guanin, sitozin, timin ve urasil) elektrofilik ve nükleofilik davranışlarını incelenmektedir (Ekici vd., 2020). ECT değeri sıfırdan büyük olduğunda yük geçişi bazlardan (B) optimize yapıya (A); ECT sıfırdan küçük olduğunda ise yük geçişi optimize yapıdan (A) bazlara (B) olmaktadır. İyonizasyon potansiyeli (IP) ve elektron afinitesi (EA), karşılık gelen N elektronlu nötr türlerin geometrisindeki nötr, anyonik (N+1) ve katyonik (N-1) türlerin enerjisinden Kohn-Sham teoremine göre elde edilmiş ve aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$IP = [E(N-1) - E(N)] \quad (4)$$

$$EA = [E(N) - E(N+1)] \quad (5)$$

Yeni reaktivite endeksi, sistem ilave elektronik yük ( $\Delta N$ ) ayırdığında enerjideki stabilizasyonu ölçer. Yük transferinin yönü, molekülün elektronik kimyasal potansiyeli tarafından belirlenir, çünkü bir elektrofil, çevreden elektronları kabul edebilen bir kimyasal türdür; elektronik yükü kabul ettikten sonra enerjisi azalmalıdır (Çınarlı vd., 2018). Literatürde yük geçişlerine ilişkin ayrıntılı bir çalışma mevcuttur (Bhandari ve Dunietz, 2019; Jiang vd., 2018). Dolayısıyla elektronik kimyasal potansiyeli negatif olmalıdır. İki molekül arasındaki bir reaksiyonda türler, daha düşük bir elektrofilite indeksi değerine sahip bir nükleofil görevi görebilir. ECT hesaplaması aşağıdaki eşitliklerle yapılır.

$$ECT = (\Delta N_{\max})_A - (\Delta N_{\max})_B \quad (6)$$

$$(\Delta N_{\max})_A = \mu_A/\eta_A \text{ and } (\Delta N_{\max})_B = \mu_B/\eta_B \quad (7)$$

Adenin, sitozin, guanin ve uracil için hesaplanan ECT değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Bu sonuçlar, bütün bazlarda; molekülden RNA bazlarına yük transferi olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle favipiravir molekülü elektron vericisi; bazlar ise elektron alıcısı olarak davranır. Sonuç olarak çalışmaya konu olan molekül nükleofilik yapı gösterirken, bazlar elektrofilik yapı gösterir denilebilir. Optimize yapının en çok etkileşme gösterdiği ve yük transferine eğiliminin fazla olduğu RNA bazı ise adenindir.

**Tablo 8.** Optimize Yapı (A) ve RNA Bazlarına (B) Ait Hesaplanan RNA/ECT Verileri

	IP (a.u.)	EA (a.u.)	$\mu$ (a.u.)	$\eta$ (a.u.)	$\Delta N_{max}$
Optimize yapı	0.326203	0.033594	-0.1899	0.1563	-1.2150
Adenin	0.305169	-0.012541	-0.1463	0.1589	-0.9211
<b>ECT= -0.2939</b>					
Sitozin	0.321558	-0.005979	-0.1578	0.1638	-0.9634
<b>ECT= -0.2516</b>					
Guanin	0.294854	-0.003031	-0.1459	0.1489	-0.9799
<b>ECT= -0.2351</b>					
Uracil	0.376273	-0.011937	-0.1822	0.1941	-0.9387
<b>ECT= -0.2763</b>					

#### 4. Sonuç

Kuramsal hesaplamalı yöntemler deneysel olarak elde edilemeyen özellikler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Bu sayede bilinen veya sentezi gerçekleştirilmek istenen molekül grupları hakkında öngörü yapabilmemize yardımcı olur. Bu çalışmada daha önceden sentezi yapılmış ve X-ışınları kırınımı analizi ile yapısı aydınlatılmış olan 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamid (Favipiravir, T-705) molekülünün kimyasal aktivite hesaplamaları yoğunluk fonksiyonel kuramı kullanılarak gerçekleştirildi.

İlk olarak keto-enol tautomerizmi incelendi ve enol form yapısının daha kararlı olmasından dolayı çalışmaya enol formuyla devam edildi. Bu kapsamda X-ışını kırınımına ait geometrik parametreler DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak elde edilen geometrik parametreler ile karşılaştırıldı. Hesaplamalar sonucunda enol form deneysel verilere yakın sonuçlar verdi. En kararlı yapı dihedral açı  $180^\circ$ 'de trans durumda olduğunda elde edildiği ve en kararlı konformerin adenin yapısını taklit eden (pseudo baz adenine benzer) konformer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan IR ve UV sonuçları hem deneysel hem de daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur. Molekülün kimyasal aktivitesinin hesaplanmasında sınır moleküler orbital (HOMO, LUMO) enerjileri kullanılarak sertlik, yumuşaklık ve diğer kimyasal aktivite parametreleri elde edilmiştir. Enerji aralığı 4.52 eV olarak hesaplanan optimize yapının, sertlik (2.26 eV), yumuşaklık ( $0.22 \text{ eV}^{-1}$ ), değerleri molekülün düşük kimyasal aktivite ile oldukça kararlı olduğunu öngörmektedir.

Bunların yanı sıra MEP, NBO net yük verileri ve Fukui fonksiyon analizleri yardımıyla optimize yapının elektrofilik ve nükleofilik bölgelerinin tayini gerçekleştirildi. ECT yöntemi sonucunda, molekülden RNA bazlarına yük transferi olduğu bulunmuştur. Bu nedenle favipiravir molekülü elektron vericisi; bazlar ise elektron alıcısı olarak davranır. Sonuç olarak çalışmaya konu olan molekül nükleofilik yapı gösterirken, bazlar elektrofilik yapı gösterir denilebilir. Optimize yapının en çok etkileşme gösterdiği ve yük transferine eğiliminin fazla olduğu RNA bazı ise adenindir. Bu sonuç MEP ve FF analizleriyle bulunan molekülün nükleofilik baskın olduğu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Özetle, bu çalışmada RNA viral enfeksiyonlarının geniş spektrumlu inhibitörü olan Favipiravirin kuantum kimyasal olarak ayrıntılı bir incelemesi bulunmaktadır. 2014 yılında yapılan deneysel çalışmada RNA polimeraz inhibitörü olarak kullanılan favipiravirin RNA virüslerine karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu söylenmiştir. Bu çalışma en favipiravirin adenin yapısına benzeyen formunun RNA bazlarından en çok adenine elektron transferi yaptığı bulunmuştur. Hastalıkta kullanılacak yeni bileşikler keşfetmenin yanında mevcut ilaç moleküllerini incelemek COVID-19'un farmakoterapi yolunun hızlı tespiti için önemlidir. Bu bağlamda, bu çalışma yeni tasarlanacak bileşiklerde önemli bir yol gösterici olabilir.

## Kaynakça

- Abdallah, H. H., Yeoh, P. H., Rhyman, L., Alswaidan, I. A., Fun, H. K., Umar, Y., & Ramasami, P. (2016). Internal Rotation of 2-, 3-and 4-pyridine carboxaldehydes and their chalcogen analogues (S and Se) in the gas and solution phases: a theoretical investigation. *Journal of Solution Chemistry*, 45(8), 1195-1212.
- Antonov, L. (2020). Favipiravir tautomerism: a short theoretical report.
- Arulmozhiraja, S., & Kolandaivel, P. (1997). Condensed Fukui function: dependency on atomic charges. *Molecular Physics*, 90(1), 55-62.
- Balfour, H. (2020). Avigan influenza antiviral to enter phase III trials in COVID-19 patients. pdf. *Eur. Pharm. Rev.*
- Baniasadi, R., Harismah, K., Sadeghi, M., & Mirzaei, M. (2017). Adsorption of vitamin C on a fullerene surface: DFT studies. *Journal of Nanoanalysis*, 4(1), 1-7.
- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6), 3098-3100.

- Becke, D. A. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98, 5648-5652.
- Bhandari, S., & Dunitz, B. D. (2019). Quantitative accuracy in calculating charge transfer state energies in solvated molecular complexes using a screened range separated hybrid functional within a polarized continuum model. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 15(8), 4305-4311.
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., ... & Wang, X. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.
- Crotty, S., Maag, D., Arnold, J. J., Zhong, W., Lau, J. Y., Hong, Z., ... & Cameron, C. E. (2000). The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nature medicine*, 6(12), 1375-1379.
- Çınarlı, M., Ataol, Ç. Y., Taş, M., & Bati, H. (2018). Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and DFT studies of ([Cu (3-ptp) 2 (p-TS) 2]) from decomposition of tosylhydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 1169, 59-67.
- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58-60.
- Ekici, Ö., Demircioğlu, Z., Ersanlı, C. C., & Çukurovalı, A. (2020). Experimental and theoretical approach: Chemical activity, charge transfer of DNA/ECT, thermodynamic, spectroscopic, structural and electronic properties of N-(4-(3-methyl-3-phenylcyclobutyl) thiazol-2-yl) acetamide molecule. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127513.
- Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, A. D. (2009). Gaussian 09, revision D. 01.
- Fukui, K. (1982). Role of frontier orbitals in chemical reactions. *science*, 218(4574), 747-754.
- Furuta, Y., & Egawa, H. (2000). Nitrogenous heterocyclic carboxamide derivatives or salts thereof and antiviral agents containing both. *European Patent Office WO*, 00/10569 (JP25044198 application 20.08. 1998). *WO2000010569A1*.
- Furuta, Y., Takahashi, K., Shiraki, K., Sakamoto, K., Smee, D. F., Barnard, D. L., ... & Morrey, J. D. (2009). T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral research*, 82(3), 95-102.
- Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93(7), 449-463.



- Ghasemnejad-Berenji, M., & Pashapour, S. (2021). Favipiravir and COVID-19: a simplified summary. *Drug research*, 71(03), 166-170.
- Guasch, L., Yapamudiyansel, W., Peach, M. L., Kelley, J. A., Barchi Jr, J. J., & Nicklaus, M. C. (2016). Experimental and chemoinformatics study of tautomerism in a database of commercially available screening samples. *Journal of chemical information and modeling*, 56(11), 2149-2161.
- Haress, N. G., El-Emam, A. A., Al-Deeb, O. A., Panicker, C. Y., Al-Saadi, A. A., Van Alsenoy, C., ... & Srivastava, S. K. (2015). Vibrational spectroscopic and molecular docking study of 2-benzylsulfanyl-4-[(4-methylphenyl)-sulfanyl]-6-pentylpyrimidine-5-carbonitrile, a potential chemotherapeutic agent. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 137, 569-580.
- Harismah, K., Ozkendir, O. M., & Mirzaei, M. (2015). Explorations of crystalline effects on 4-(benzyloxy) benzaldehyde properties. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 70(12), 1013-1018.
- Harismah, K., Mirzaei, M., & Moradi, R. (2018a). DFT studies of single lithium adsorption on coronene. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 73(8), 685-691.
- Harismah, K., Mirzaei, M., Sahebi, H., Gülseren, O., & Rad, A. S. (2018b). Chemically uracil-functionalized carbon and silicon carbide nanotubes: computational studies. *Materials Chemistry and Physics*, 205, 164-170.
- Harismah, K., & Mirzaei, M. (2020). Favipiravir: structural analysis and activity against COVID-19. *Adv J Chem B*, 2(2), 55-60.
- Hatada, R., Okuwaki, K., Mochizuki, Y., Handa, Y., Fukuzawa, K., Komeiji, Y., ... & Tanaka, S. (2020). Fragment molecular orbital based interaction analyses on COVID-19 main protease-inhibitor N3 complex (PDB ID: 6LU7). *Journal of chemical information and modeling*, 60(7), 3593-3602.
- Irak, Z. T., & Gümüş, S. (2017). Heterotricyclic compounds via click reaction: A computational study. *Noble Int. J. Sci. Res*, 7, 80-89.
- Jiang, H., Hu, P., Ye, J., Zhang, K. K., Long, Y., Hu, W., & Kloc, C. (2018). Tuning of the degree of charge transfer and the electronic properties in organic binary compounds by crystal engineering: a perspective. *Journal of Materials Chemistry C*, 6(8), 1884-1902.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... & Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293.

- Khalili, J. S., Zhu, H., Mak, N. S. A., Yan, Y., & Zhu, Y. (2020). Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 740-746.
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785-789.
- Lewars, E. (2003). Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Kluwer Academic Publishers. New York.
- Lipsitch, M., Swerdlow, D. L., & Finelli, L. (2020). Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed. *New England journal of medicine*, 382(13), 1194-1196.
- Martínez-Araya, J. I. (2013). Explaining reaction mechanisms using the dual descriptor: a complementary tool to the molecular electrostatic potential. *Journal of molecular modeling*, 19(7), 2715-2722.
- McCurry, J. (2020). Japanese flu drug ‘clearly effective’ in treating coronavirus, says China. *The Guardian*, 18.
- Milletti, F., Storch, L., Sforza, G., Cross, S., & Cruciani, G. (2009). Tautomer enumeration and stability prediction for virtual screening on large chemical databases. *Journal of chemical information and modeling*, 49(1), 68-75.
- Mokhtari, A., Harismah, K., & Mirzaei, M. (2015). Covalent addition of chitosan to graphene sheets: Density functional theory explorations of quadrupole coupling constants. *Superlattices and Microstructures*, 88, 56-61.
- Naesens, L., Guddat, L. W., Keough, D. T., van Kuilenburg, A. B., Meijer, J., Voorde, J. V., & Balzarini, J. (2013). Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Molecular pharmacology*, 84(4), 615-629.
- Odnovorov, A. I., Grebennikova, T. V., & Pleteneva, T. V. (2019). Specific influenza therapy: current state and prospects. *Drug development & registration*, 9(1), 83-91.
- Öztürk, E., Irak, Z. T., & Gümüş, S. (E)-2-((Fenilimino) metil) Fenol Molekülünün Teorik Olarak İncelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(1), 407-414.
- Rhyman, L., Tursun, M., Abdallah, H. H., Choong, Y. S., Parlak, C., Kharkar, P., & Ramasami, P. (2018). Theoretical investigation of the derivatives of favipiravir (T-705) as potential drugs for Ebola virus. *Physical Sciences Reviews*, 3(9).

- Sandoiu, A. (2020). Is the anti-flu drug Avigan effective in treating COVID-19? *Medical News Today*.
- Shi, F., Li, Z., Kong, L., Xie, Y., Zhang, T., & Xu, W. (2014). Synthesis and crystal structure of 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 8(3), 117-120.
- Shiraki, K., & Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & therapeutics*, 209, 107512.
- Sun, M. L., Yang, J. M., Sun, Y. P., & Su, G. H. (2020). Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43, E014-E014.
- Taylor, P. J., van der Zwan, G., & Antonov, L. (2013). Tautomerism: Introduction, history, and recent developments in experimental and theoretical methods. *Tautomerism: methods and theories*, 1-24.
- Umar, Y., & Morsy, M. A. (2007). Ab initio and DFT studies of the molecular structures and vibrational spectra of succinonitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(4-5), 1133-1140.
- Umar, Y., Tijani, J., & Abdalla, S. (2016). Density functional theory studies of conformational stabilities and rotational barriers of 2-and 3-thiophenecarboxaldehydes. *Journal of Structural Chemistry*, 57(8), 1545-1553.
- Umar, Y., & Abdalla, S. (2017). DFT study of the molecular structure, conformational preference, HOMO, LUMO, and vibrational analysis of 2-, and 3-furoyl chloride. *Journal of Solution Chemistry*, 46(4), 741-758.
- Umar, Y., Tijani, J., & Abdalla, S. (2019). Conformational stabilities, rotational barriers, and vibrational spectra of 2-Pyrrolicarboxaldehyde and 3-Pyrrolicarboxaldehyde calculated using density functional theory. *Journal of Structural Chemistry*, 60(2), 186-197.
- Umar, Y. (2020). Theoretical studies of the rotational and tautomeric states, electronic and spectroscopic properties of favipiravir and its structural analogues: a potential drug for the treatment of COVID-19. *Journal of Taibah University for Science*, 14(1), 1613-1625.
- Umar, Y., Abdalla, S., Haque, S. M., Moran, G. S., Ishaq, A., Villada, W. C., ... & Bunster, M. (2020). Theoretical investigation of the molecular structure, vibrational spectra, and molecular docking of tramadol using density functional theory. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 67(1), 62-71.

- Wahl, O., & Sander, T. (2020). Tautobase: An open tautomer database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(3), 1085-1089.
- Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 6723-6726.



## BÖLÜM IV

# OKSADIAZOL TÜREVLERİ VE ÖZELLİKLERİ

### *Oxadiazol Derivatives and Properties*

**Murat BEYTUR<sup>1</sup>, Zeynep Şilan TURHAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,*

*Kimya Bölümü, Kars, Türkiye*

*muratbeytur83@gmail.com*

*Orcid: 0000-0002-7098-5592*

<sup>2</sup>*Iğdır Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,*

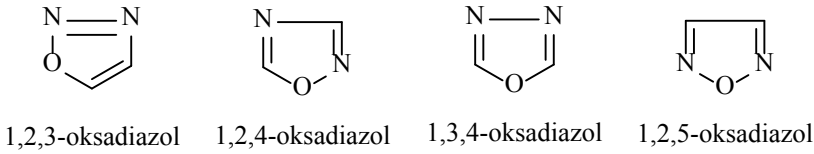
*Biyokimya Bölümü, Iğdır, Türkiye*

*zeynepsilanturhan@hotmail.com*

*Orcid: 0000-0002-3587-2576*

Oksadiazoller  $C_2H_2N_2O$  genel formülüne sahip yapısında azot ve oksijen içeren beş üyeli halkalı heterosiklik doymamış bileşiklerdir. Oksadiazollerin adlandırılması yapıdaki azot atomlarının konumlarına bağlı olarak 4 izomeri halinde bulunurlar. 1,3,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol, 1,2,4-Oksadiazol ve 1,2,3-Oksadiazol izomer bileşikleridir. Ancak, 1,2,3-izomeri çok kararsızdır ve diazoketon tautomerine dönüşür. Diğer oksadiazoller bileşikleri ise çeşitli tedavilerde kullanılan birçok ilacın yapısında bulunurlar. Azot ve oksijen içeren heterosiklik aromatik bileşikler, sadece doğal ürünlerdeki yaygınlıklarından dolayı değil, aynı zamanda fotokimyasal optoelektronik, farmakolojik özellikleri ve endüstriyel önemi nedeniyle küresel olarak büyük bir önem kazanmıştır (Agarwal vd., 2005; Aktaş-Yokuş vd., 2017; Alamiery, 2021; Beytur, 2020; Beytur & Avınca, 2021; Boy vd., 2021; Boy vd., 2021; Kardas vd., 2016; Kotan vd., 2020; Medetalibeyoğlu vd., 2022; Uğurlu & Beytur, 2020; Yüksek vd., 2022). 1,3,4-Oksadiazoller ve türevleri son birkaç yılda ilgi çekici hale geldi ve farmasötikler, boyalar, fotoğraf

malzemeleri, zirai kimyasallar ve korozyon önlemede oldukça geniş uygulama alanları bulmuştur (Ali & Tomi, 2022; Almasirad vd., 2004). En önemlisi, heteroatomların ve triazol, pirazol ve izoksazol gibi diğer beş üyeli halkaların izomerik dizilimi antibakteriyel aktiviteyi belirlemede önemli rol oynamaktadır (Janardhanan vd., 2016). Oksadiazoller, tıbbi, pestisit, polimer ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda kullanılan önemli bir yapı taşlarıdır (Pace & Pierro, 2009).

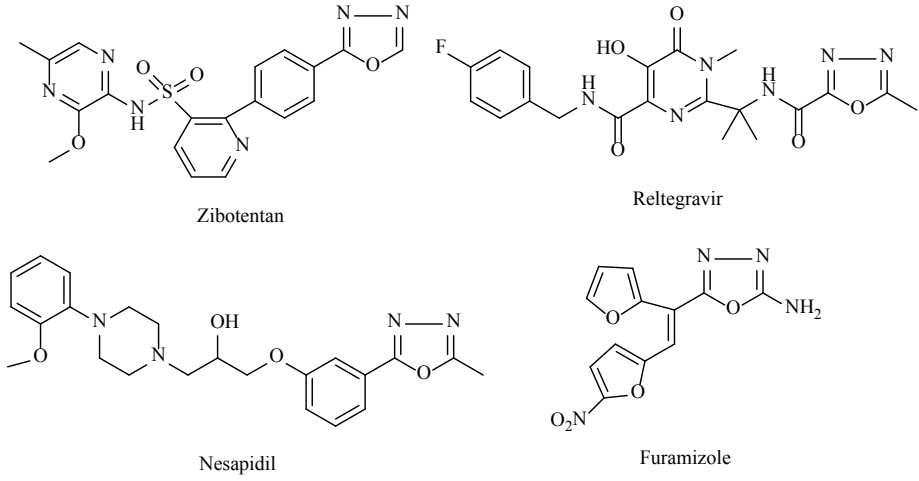


**Şekil 1.** Oksadiazol izomerleri

Oksadiazol yapısı içeren çok sayıda bileşik, antibiyotik (Aziz-ur-Rehman vd., 2015), antikanser (Salahuddin vd., 2014) ve anti-hipertansif (Summa vd., 2008) gibi geniş spektrumlu biyoaktivitelere sahiptir. 1,3,4-oksadiazollerin önemli etkinliği de son birkaç yıldır antimikrobiyal (Manjunatha vd., 2010; Mohamed vd., 2017), analjezik (Amir & Shikha, 2004), anti-HIV (Hajimahdi vd., 2013), antimikobakteriyel (Karalı vd., 2007), antikonvülzan (Almasirad vd., 2004) ve kas gevşetici (Yale & Losee, 1966) gibi farklı farmakolojik özelliklerde gösterilmiştir. Öte yandan HIV enfeksiyonu tedavisine yönelik antiretroviral bir ilaç olan raltegravir ilaç olarak kullanılmaya başlandı (James & Growcott, 2009; Tomkinson vd., 2011). Tıbbi kimyadaki gizli potansiyellerine ek olarak, oksadiazoller, sıvı sintilatör nötrino dedektöründe bütül-PBD veya b-PBD'nin kullanıldığı malzeme bilimi alanında da uygulama alanına sahiptir (Bitla vd., 2020). Bu nedenle, oksadiazol farklı uygulama alanları ile, bilimsel topluluklar muazzam bir etkiye sahip olan yeni oksadiazoller için, çoklu ilaç keşif süreçleri üzerinde çalışmalar yapmaktadır.

Serbest radikaller, hücrenin antioksidan kapasitesinin üzerinde oluştuğunda doku hasarına neden olabilir. Oksidatif stresin kanser, romatoid artrit, osteoporoz, polikistik over sendromu, Alzheimer ve Parkinson gibi çeşitli hastalıklarla ilgili doku hasarında çok önemli bir rol oynadığına dair iddalar bulunmaktadır (Harmankaya vd., 2020, 2021). Eksojenler olarak adlandırılan çok sayıda doğal veya sentetik antioksidanın sağlık ve hastalık önleme üzerinde

olumlu etkileri olduğuna inanılmaktadır (Harmankaya & Harmankaya, 2022). Organik kimyacılar, çeşitli güçlü heterosiklik bileşiklerin sentezinin yanı sıra yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi üzerinde çalışmaktadırlar (Galkina vd., 2014). Bazı 1,3,4-oksadiazoller etkileyici biyolojik aktiviteye sahip olduklarından sentez ve dönüşümleri araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Bondock vd., 2012). 1,3,4-oksadiazol halkası, Şekil 2’de gösterildiği gibi Zibotentan, Furamizole, Raltegravir ve Nesapidil dahil olmak üzere piyasada bulunan çeşitli ilaçlarda kullanılır.

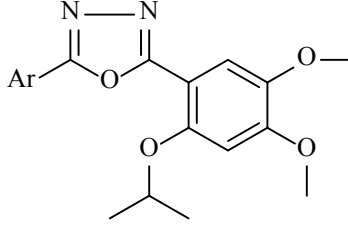


**Şekil 2.** Zibotentan, Raltegravir, Nesapidil ve Furamizole moleküllerinin yapıları

Aril yapısı üzerinde çeşitli Substitue modellerine sahip yeni 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenmiş ve *in vitro* antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve sitotoksitate çalışmaları için değerlendirilmiştir. 1,3,4-Oksadiazol türevleri *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi* adlı iki Gram-negatif bakteri suşuna, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus megaterium* adlı iki Gram-pozitif bakteri suşuna karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri ve *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Penicillium chrysogenum* ve *Candida albicans* mantar suşlarına karşı antifungal aktiviteleri açısından taranmıştır. Sentezlenen bileşikler önemli antibakteriyel ve antifungal potansiyel sergilemiştir. Sentezlenen bileşikler ayrıca OH ve DPPH analizi ile % radikal giderme aktivitesi için taranmış ve iyi antioksidan ajanlar olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hemolitik çalışmada, sentezlenen

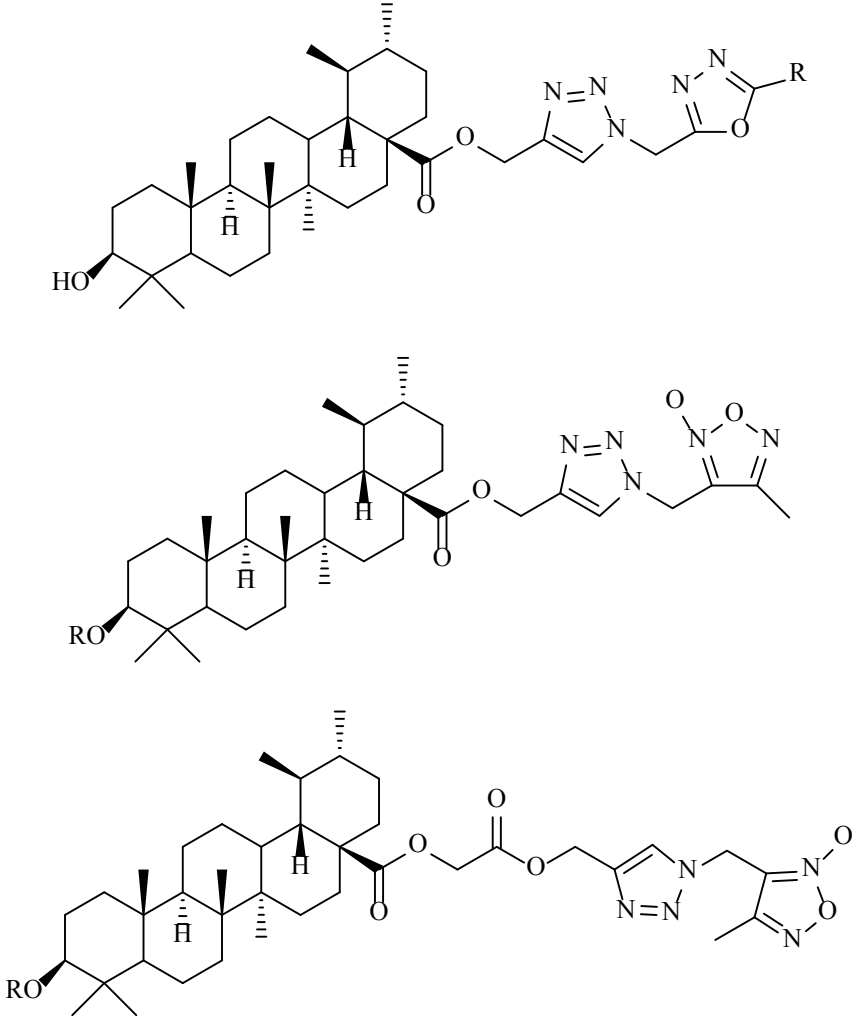


1,3,4-oksadiazollerin standart ile karşılaştırıldığında düşük sitotoksositeye sahip olduğunu ortaya çıkmıştır (Dhonnar vd., 2022)



**Şekil 3.** 2,5-Disubstitüe-1,3,4-oksadiazol'ün yapısı

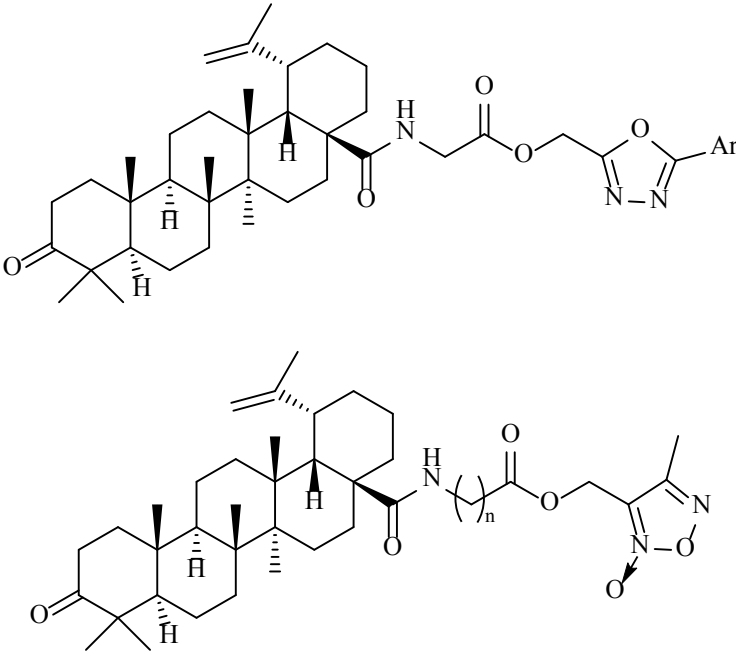
Ursan ve lupan tipi (1-((5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil ve (1-((4)-metil-2-oksido-1,2,5-oksadiazol-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil hibritleri triterpen çekirdeğinin C-3 ve C-28 pozisyonlarına bağlı alkin esterleri ile azol-türevli azidlerin 1,3-siklokatılma reaksiyonlarıyla elde edilmiştir. Triterpenoidlerin propargil türevleri, 2-azidometil-5-aril-1,3,4-oksadiazoller ve 3-(azidometil)-4-metil-1,2,5-oksadiazol 2-oksitle (furoksan türevi) ile click kimyası protokolü kullanılarak reaksiyona sokulmuştur. Triterpenoid yapısının C-3 ve C-28 pozisyonlarına ve ester tipi bağlayıcılara göre heterosiklik substituentlerin yeri değiştirilmiştir. 1,2,3-Triazoller ve 1,3,4- veya 1,2,5-oksadiazoller ile elde edilen yeni triterpenoid hibritlerin yanı sıra amino asitler ve 1,2,5-oksadiazoller ile lupan konjugatlarını içeren yapılar MCF-7 meme kanseri, A549 akciğer kanseri, U-87 MG multiform glioblastoma ve HepG2 hepatokarsinom hücrelerine karşı sitotoksik etkinlik için test edilmiştir. Sonuç olarak, triterpen yapısının C-28 pozisyonuna bağlı furoksan parçası ve 1,2,3-triazol kombinasyonları, MCF-7 ve HepG2 hücrelerine karşı belirgin sitotoksik aktivite göstermiştir. Moleküler docking sonuçlarına göre, yeni türevlerin aktivitesi, yeni hibrit moleküllerin ve MDM2 bağlanma bölgelerinin etkileşimi açısından açıklanabilir (Popov vd., 2020)



**Şekil 4.** Sentezlenen 1,2,5-oksadiazol bileşiklerin yapıları

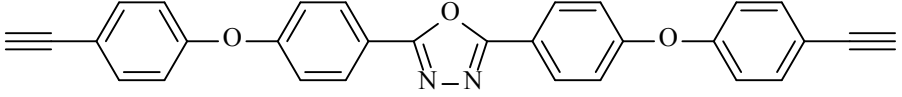
Betulonik asidin çeşitli aromatik substitüentler içeren 1,3,4-oksadiazollerin halometil türevleri ile alkilasyonu ve N-[3-okso-20 (29) lupen-28-oil]- $\omega$ -amino asitlerin halometil türevleri ile alkilasyonu 1,3,4- ve 1,2,5-oksadiazoller incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler toksik değildir. Anti-inflamatuar aktiviteyi geliştirmek amacıyla, 1,2,5- ve 1,3,4-oksadiazol yapıları betulonik asit çekirdeğine ve ayrıca kısa  $\omega$ -amino asitlerle bağlı hibritlere ilavesinin etkisi incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin anti-inflamatuar aktivitesi, konkanavalin A ve histamin tarafından indüklenen inflamasyon modelleri kullanılarak in

vivo olarak test edilmiştir. Yeni bileşiklerin çoğu, başlangıç betulonik asit ile karşılaştırıldığında daha yüksek anti-inflamatuar aktivite göstermiştir. 1,3,4-oksadiazol ve amino asit fragmanlarının eklenmesi, konjugatların anti-inflamatuar aktivitesinin artmasına ve sitotoksik özelliklerinin azalmasına yol açmıştır (Popov vd., 2019).



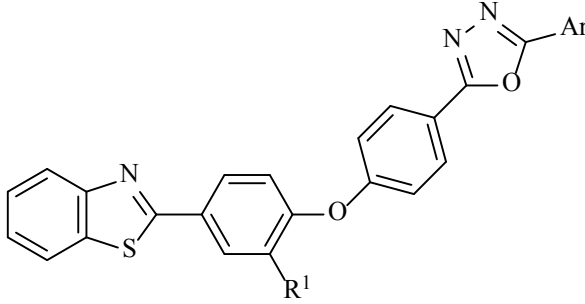
**Şekil 5.** 1,2,5- ve 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerin yapıları

Ana yapıda 2,5-difenil-[1,3,4]-oksadiazol yapısına sahip silikon içeren arilsetilen reçineleri Grignard reaksiyonları ile sentezlenmiş ve proton nükleer manyetik rezonans ( $^1\text{H}$  NMR) spektroskopisi, fourier transform kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi, diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) ve termogravimetrik analiz (TGA) ile karakterize edilmiştir. Sonuçlar reçinelerin iyi çözünürlüğe, işlenebilirliğe, düşük su emmeye, iyi termal ve mekanik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Tüm kürlenmiş reçineler, bir dizi benzen halkasına ve 2,5-difenil-[1,3,4]-oksadiazolün güçlü yük transfer etkileşimlerine atfedilen iyi termal ve termo-oksidatif stabiliteye sahiptir. Kürlenmiş reçineler, çapraz bağlı ağlar nedeniyle düşük su alımına sahiptir. Reçineler, ısıya dayanıklı alanda potansiyel uygulamaya sahiptir (Ma vd., 2021).



Şekil 6. 2,5-difenil-[1,3,4]-oksadiazol bileşiğinin yapısı

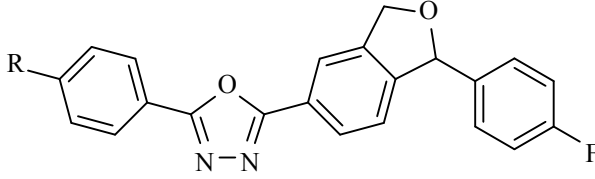
Yeni bir antidiyabetik ajan sınıfını araştırmak amacıyla, 1,3-benzotiyazol ve 1,3,4-oksadiazol yapı iskelelerinin  $\alpha$ -amilaz inhibitör potansiyelini, eter bağlantısıyla ikisini tek bir yapı içinde birleştirilmiştir. Sentezlenen benzotiyazol grubu içeren oksadiazol türevlerinin yapısı farklı spektral tekniklerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen melezler,  $\alpha$ -amilaza karşı *in vitro* inhibitör potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisinin (SAR) mekanik yorumu, birleşik hesaplama hesaplamaları, yani moleküler docking ve QSAR yöntemleri kullanılarak ile yapılmıştır. Geliştirilen QSAR modeli, inhibitör aktivitenin artması ve azalmasından sorumlu yapısal özellikler incelenmiştir (Duhan vd., 2021).



Şekil 6. Benzotiyazol grubu içeren oksadiazol türevlerinin yapısı

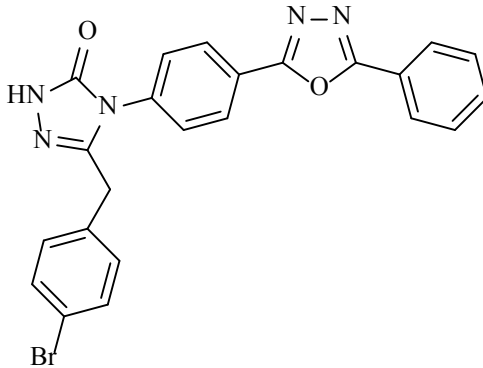
Oksadiazol bazlı moleküller, büyüleyici ve sürekli gelişen bir araştırma alanına sahiptir. Bu bileşikler, oksadiazol halkasına bağlı süstitüentlere bağlı olarak yüksek kuantum verimliliği ile maviden yeşile ışık yayan lüminesan özellikler gösterir. İzobenzofuran grubu taşıyan yeni 1,3,4-oksadiazol türevleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve optik özellikleri incelenmiştir. Moleküllerin yapısal ve absorpsiyon özellikleri, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları kullanılarak araştırılmıştır. Bu geçişlerde yer alan tüm uyarıların yörünge resmi  $\pi \rightarrow \pi^*$  olarak tanımlanmıştır. Deneysel veriler ve hesaplanan DFT FT-IR ve UV-Vis spektral veriler birbirleri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, Tüm bileşikler mavi emisyon göstermiş ve mükemmel kuantum

verimleri sergilemiştir. Yapı-özellik ilişkisi çalışması, oksadiazol halkasına bağlı elektron veren gruplara sahip hibritlerin kayda değer floresan gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, bu melezlerin yeni optik malzeme sınıfını temsil ettiğini göstermektedir (Nayak vd., 2021).



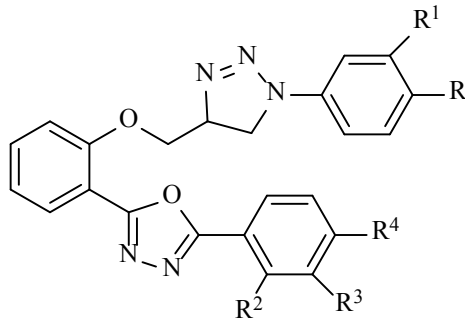
**Şekil 7.** İzobenzofuran grubu taşıyan yeni 1,3,4-oksadiazol türevlerinin yapısı

Yapılarında 1,3,4-oksadiazoller ve 1,2,4-triazol heterosiklik halkaları içeren moleküller önemli biyolojik aktivitelere sahip olduklarından; 5-(4-bromobenzil)-4-(4-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin HOMO ve LUMO enerjileri, geometrik yapı parametreleri, IR parametreleri ve NMR kimyasal kayma değerleri DFT yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. *İn vitro* antimikrobiyal aktivite çalışması, on beş farklı bakteri ve Leishmania türüne karşı, Alamar Blue boyası ile mikrodilüsyon broth testi ile bileşik üzerinde gerçekleştirilmiştir. Test sonuçlarına göre; bileşiğin antibakteriyel aktivite açısından etkili ve antileishmanial aktivite açısından oldukça etkili olduğu görülmüş ve bu bileşik için daha ileri çalışmalara devam edilebileceği sonucuna varılmıştır. Sentezlenen bileşiğin ilaç adayı olarak kullanılabilmesi için *in vivo* deney hayvanı modellerinde kontrol çalışmaları yapılmalıdır (Ustabaş vd., 2020).



**Şekil 8.** 5-(4-Bromobenzil)-4-(4-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin yapısı

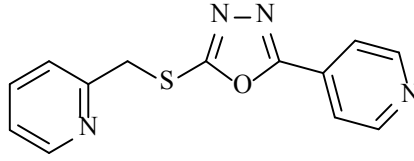
Oksadiazoller, antibakteriyel, mantar önleyici ve parazit önleyici dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelerine sahip değerli beş üyeli aromatik heterosikllerdir. Triazol konjuge yeni 2,5-diaril 1,3,4-oksadiazol türevleri, metil salisilattan başlayarak verimli bir şekilde sentezlenmiştir. Tüm bileşikler *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivitesi ve *Aspergillus niger* ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı antifungal aktivitesi araştırıldı. Standart antibakteriyel maddelerle karşılaştırıldığında mikrobiyal büyümeye karşı etkili, güçlü ve aktif olduğu bulunmuştur. Tüm bileşiklerin, bakteri hücre duvarı biyosentezinin proteinlerine verimli bir şekilde bağlanarak mikrobiyal büyümeyi tamamen engellediği bulunmuştur. DPPH radikal giderme analizine dayalı olarak, tüm türevlerin çözeltideki serbest radikalleri temizlemeye yönelik küçük bir güç sergilediği gözlemlenmiştir. Penisilin bağlayıcı proteinler ile sentezlenen bileşiklerin moleküler docking çalışmaları, bunların inhibisyon aktiviteleri ile iyi bir uyumlu olduğu görülmüştür. Bu yeni bileşik serisi, peptidoglikan sentezinde ve bakteri hücre duvarı biyosentezinde yer alan enzimlerle etkileşime girerek mikroorganizmaları inhibe etmede umut verici özellikler göstermiştir. *in silico* çalışmalarda en iyi dok skorlu bileşikler, minimum mikrobiyal büyüme ile daha da doğrulanmıştır (Bitla vd., 2020).



**Şekil 9.** 1,3,4-Oksadiazol türevli bileşiklerin yapısı

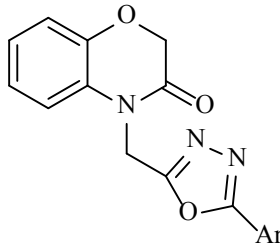
Yeni bir bileşik 4-[5-(2-pikolilsülfanil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-piridin tek basamaklı bir reaksiyon ile Potasyum N'-(piridin-4-karbonil)-hidrazinkarbohidioat ve 2-pikolil klorür kullanılarak siklizasyon reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Piridin halkası ile oksadiazol halkası arasında oluşan dihedral açı, bileşikte bulunan tüm halkaların birbiriyle düzlemsel olduğunu gösterir. Elektrokimyasal çalışmada sentezlenen bileşik için tek elektronlu bir transfer

reaksiyonuna atanabilen tersinir bir redoks işlemi sergilediğini göstermektedir. Frontier moleküler orbitallerini ve molekül içi yük transfer özelliğini daha iyi anlamak için, sentezlenen bileşiğin yumuşak ve oldukça reaktif olduğunu gösteren yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) gibi teorik hesaplamalar yapılmıştır. Sentezlenen bileşiğin çeşitli metal iyonlarının floresan spektrumları, yoğunluk ve enerji bakımından serbest 4-[5-(2-pikolilsülfanil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-piridine kıyasla biraz daha yüksek bir floresans özelliği sergilediğinden, bu da bileşiğin bir floresan aktif malzeme olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Chandra vd., 2022).



**Şekil 10.** 4-[5-(2-Pikolilsülfanil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]-piridin bileşiğinin yapısı

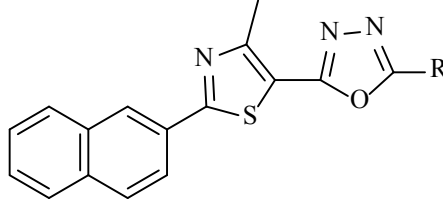
1,4-Benzoksazinon kısmı içeren yeni 1,3,4-oksadiazol serisi, aromatik karboksilik asidin 2-(3-okso-2H-benzo[b][1,4]oksazin-4 ile reaksiyonu aracılığıyla sentezlenmiştir. (3H-il) asetohidrazid  $\text{POCl}_3$  içinde. A549 (akciğer), MCF-7 (meme) ve HeLa (serviks) olmak üzere üç insan kanser hücre hattına karşı *in vitro* antikanser aktivitelerini araştırılmıştır. Bileşikler, standart nocodazol ile karşılaştırıldığında üç hücre hattına karşı üstün güç sergilemiştir. Son olarak, sentezlenen bileşikler için a,b-tubulin ve ADMET üzerinde moleküler docking gibi *in vitro* tubulin polimerizasyon inhibitör çalışmasını ve *in silico* çalışmalarını da gerçekleştirilmiştir (Benarje vd., 2022).



**Şekil 11.** 1,4-Benzoksazinon-1,3,4-oksadiazol türevlerinin yapısı

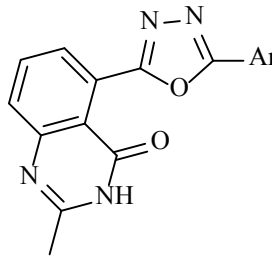
2-(Naft-2-il)tiyazoller, 2-(4-bütilfenil) tiyazollere kıyasla vankomisine dirençli suşlara karşı gelişmiş antibakteriyel aktivite ortaya çıkarmıştır.

Birinci nesil feniltiazollerin C=N'sinin bir oksadiazol halkası içine dahil edilmesi, geliştirilmiş farmakokinetik profili olan yeni bir seri anti-MRSA ajanı sentezlenmiştir. Hem ilaca dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktiviteyi hem de birinci nesil ariltiazol antibiyotiklerin farmakokinetik profilini geliştirmek amacıyla yeni bir oksadiazolilnaftiltiazol türevleri hazırlanmıştır (Hannoun vd., 2020).



**Şekil 12.** 1,3,4-Oksadiazol türevlerinin yapısı

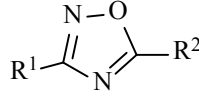
Yeni oksadiazol substitüeli kinazolinler ve yapı üzerindeki elektronik dağılım, bileşiklerin floresan özelliklerini belirlemiştir. B3LYP Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) hesaplama optimizasyonu ile fotofiziksel özellikler, elektronik durum ve enerji seviyesi, floresansın elektron verici ve alıcı substitüentlere etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak kinazolinler, floresan parlatici ajanın morötesi bölgede absorpsiyon ve görünür bölgede emisyon için temel gereksinimleri göstermiştir. DFT hesaplama sonuçlarıyla elde edilen teorik verilerle karşılaştırılan deneysel fotofiziksel özellikler, teorik özelliklerle yakın bir uyum içinde olduğu bulunmuştur. Bu, hesaplama optimizasyonu ile temel özellikleri bulmak için arzu edilen karmaşık yapının sentezinden önce laboratuvar çalışmasının en aza indirilmesine yönelik bir adımdır (Patil vd., 2019).



**Şekil 13.** 2-Metil-5-(5-fenil substitue-1,3,4 oksadiazol-2-il) kinazolin-4-on bileşiklerinin yapısı

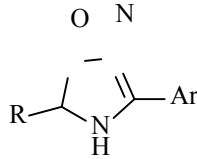


3,5-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazollerin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. DMA ve türevleri ilk kez farklı 1,2,4-oksadiazolleri vermek üzere amidoksimlerle reaksiyona girerek başlangıç bileşiği elde edilmiştir. Birleştirme reaktifleri oksidanlar, güçlü asitler veya bazlar ve diğer katkı maddeleri kullanılmadan tüm reaksiyonlar 3,5-disübstitüe-1,2,4-oksadiazoller verecek şekilde çevreye zararsız imidazol hidroklorür tarafından gerçekleştirilmiştir (Wang vd., 2021).



**Şekil 14.** 3,5-Disübstitüe-1,2,4-oksadiazollerin yapısı

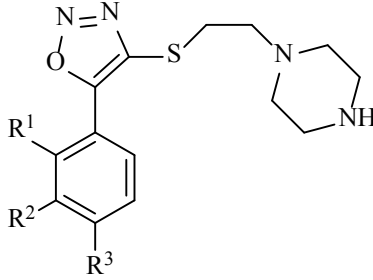
Heterosiklik halkanın C3-'te ve C5 pozisyonlarında elektron veren ve elektron çeken süstitüentlerin elektronik ve sterik etkilerini aydınlatmak için bir seri 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol türevi, karşılık gelen aldehitlerinden ve arilamidoksimlerinden başlayarak verimli bir şekilde sentezlenmiştir. Karşılaştırmalı çalışma ile, deneysel <sup>1</sup>H NMR kimyasal kaymaları ile hesaplamalı GIAO <sup>1</sup>H NMR kimyasal kaymaları arasında iyi bir uyum olduğunu görülmüştür. 4-Nitro substitue C3-aril halkası, bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon dalga boylarını artırarak spektral özelliklere baskın bir katkıya sahiptir. İlginç bir şekilde, C5-aril halkasının hem orto-hem de para-pozisyonlarındaki nitro grubunun, maksimum absorpsiyon dalga boylarında bir hipsokromik kaymayı indüklemek için s-akseptor substituent olarak hareket etmesi beklenmektedir (Asgari vd., 2020).



**Şekil 15.** Amidoksimlerin aldehitler ile kondenzasyonu ile elde edilen 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazol türevlerinin yapısı

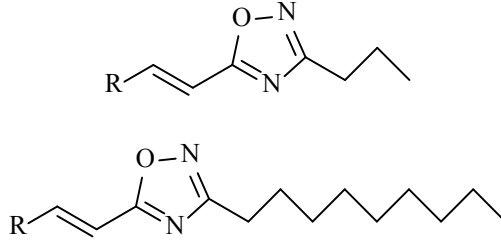
1,3,4-Oksadiazoller ve 1,2,3-oksadiazoller, hem biyomimetik hem de reaktif farmakoforlar olarak işlev gören iyi bilinen heterosiklik bileşiklerdir. Birçoğu

potansiyel biyolojik aktivitelere sahip ana bileşiklerdir. 2-[(Piperazin-1-il)etil]tiyo parçasına sahip yeni farklı 1,2,3-oksadiazol türevlerinin, çok aşamalı sentez ile elde edilmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler iyi karakterize edilmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, benzen halkasının para pozisyonunda bir kloro substitüentli bileşik iyi antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer bileşikler orta derecede antimikrobiyal inhibisyon göstermiştir. Öte yandan, moleküler docking, moleküler dinamik simülasyonları, bağlanma serbest enerji hesaplamalarını içeren *in silico* çalışmalar, molekülün hedef proteinlerle güçlü etkileşimi yoluyla *in vitro* bulguları desteklemiştir. Ayrıca, ADMET çalışmaları, bileşiklerle hiçbir toksisite ve kanserojenlik riski ortaya çıkarmamıştır (Ranganatha vd., 2022).



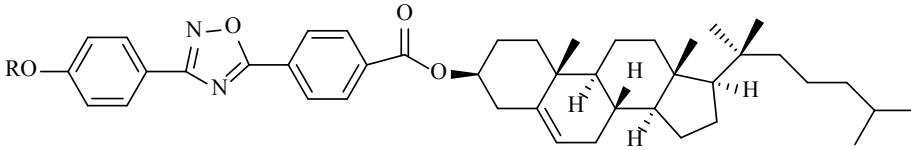
**Şekil 16.** 5-Fenil-4-((2-(piperazin-1-il)etil)tiyo)-1,2,3-oksadiazol türevlerinin yapısı.

Terminal karboksilik asidin “oksadiazol” ile biyoizosterik yer değiştirmesi yoluyla sinamik asit türevleri sentezlenmiştir. sinamik asit türevleri (stiril oksadiazoller) tasarlanmış ve sübtitüe sinamik asitlerin amidoksimlerle reaksiyonuyla iyi verimlerde elde edilmiştir. Sentezlenen stiril oksadiazoller, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) H37Ra suşuna karşı anti-tüberküler aktivite için *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışması, karışık anti-tüberküloz profilleri olan birkaç bileşik tanımlamıştır. Mikobakteriyel enoil-ACP redüktaz enzimi üzerindeki moleküler docking çalışmaları deneysel bulgularla iyi bir şekilde desteklenmiştir. *In-siliko* sonuçlar, iyi bir uyum içinde gözlemlenen deneysel değerlerle bağıntılı olduğu gözlemlenmiştir (Atmaram Upare vd., 2019).



Şekil 17. Sentezlenen stilil oksadiazollerin yapısı

Terminal kolesteril segmentine sahip yeni 1,2,4-oksadiazol türevleri, birleştirme reaktifleri (DCC, DMAP) kullanılarak kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Monotropik sıvı kristal davranış sergileyen uç kısımlar olarak kolesteril ve alkoksi zincirli simetrik olmayan 1,2,4-oksadiazol türevleri rapor edilmiştir. Alkil zincir uzunluğunun mezofaz oluşumundaki önemi tartışılmıştır. Benzer moleküler yapılar sahip diğer rapor edilen mezojenik malzemelerle bir karşılaştırma da tartışılmıştır. Bu serinin mezomorfik davranışları 1,2,4-oksadiazol biriminin açısından etkilenmiştir. Elde edilen sıvı kristal sonuçlar, kimyasal yapılarına yakın diğer analog türevlerle karşılaştırıldığında güvenilir ve ikna edicidir. Bileşiklerin mezojenik sonuçları ile kimyasal yapıları arasındaki ilişki kısaca 1,2,4-oksadiazol halkasının varlığı, alkoksi zincirinin uzunluğu ve kolesteril parçasına bağlı olarak incelenmiştir (Ali & Tomi, 2022).



Şekil 18. Simetrik olmayan 1,2,4-oksadiazol türevlerinin yapısı

## Kaynaklar

- Agarwal, S., Cämmerer, S., Filali, S., Fröhner, W., Knöll, J., Krahl, M. P., Reddy, K. R., & Knölker, H.-J. (2005). *Novel Routes to Pyrroles, Indoles and Carbazoles – Applications in Natural Product Synthesis*. 15.
- Aktaş-Yokuş, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Aytemiz, F., Alkan, M., Beytur, M., & Gürsoy-Kol, Ö. (2017). *In-vitro biological activity of some new 1,2,4-triazole derivatives with their potentiometric titrations*. 9.

- Alamiery, A. (2021). Corrosion inhibition effect of 2-N-phenylamino-5-(3-phenyl-3-oxo-1-propyl)-1,3,4-oxadiazole on mild steel in 1 M hydrochloric acid medium: Insight from gravimetric and DFT investigations. *Materials Science for Energy Technologies*, 4, 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.mset.2021.09.002>
- Ali, G. Q., & Tomi, I. H. R. (2022). Non-symmetrical bent-core homologous series bearing 1,2,4-oxadiazole core with a cholesterol terminal arm: Synthesis, characterization and their liquid crystalline properties. *Journal of Molecular Structure*, 1257, 132610. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132610>
- Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A., & Shafiee, A. (2004). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(24), 6057-6059. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.09.072>
- Amir, M., & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(6), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- Asgari, M., Memarian, H. R., & Sabzyan, H. (2020). Experimental and computational spectroscopic studies of 3,5-disubstituted 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1207, 127820. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127820>
- Atmaram Upare, A., Gadekar, P. K., Sivaramakrishnan, H., Naik, N., Khedkar, V. M., Sarkar, D., Choudhari, A., & Mohana Roopan, S. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of (E)-5-styryl-1,2,4-oxadiazoles as anti-tubercular agents. *Bioorganic Chemistry*, 86, 507-512. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.054>
- Aziz-ur-Rehman, Siddiq, A., Abbasi, M. A., Rasool, S., Siddiqui, S. Z., Ahmad, I., & Afzal, S. (2015). Synthesis of some new 5-substituted-2-((6-chloro-3,4-methylenedioxyphenyl)methylthio)-1,3,4-oxadiazole derivatives as suitable antibacterial inhibitors. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 53(1), 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2014.10.001>
- Beytur, M. (2020). Fabrication of platinum nanoparticle/boron nitride quantum dots/6-methyl-2-(3-hydroxy-4-methoxybenzylideneamino)-benzothiazole (ILS) nanocomposite for electrocatalytic oxidation of methanol. *Journal of*

- the Chilean Chemical Society*, 65(3), 4929-4933. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072020000204929>
- Beytur, M., & Avinca, I. (2021). Molecular, Electronic, Nonlinear Optical and Spectroscopic Analysis of Heterocyclic 3-Substituted-4-(3-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1 *H* -1,2,4-triazol-5-ones: Experiment and DFT Calculations. *Heterocyclic Communications*, 27(1), 1-16. <https://doi.org/10.1515/hc-2020-0118>
- Bitla, S., Sagurthi, S. R., Dhanavath, R., Puchakayala, M. R., Birudaraju, S., Gayatri, A. A., Bhukya, V. K., & Atcha, K. R. (2020). Design and synthesis of triazole conjugated novel 2,5-diaryl substituted 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and anti-fungal agents. *Journal of Molecular Structure*, 1220, 128705. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128705>
- Bondock, S., Adel, S., Etman, H. A., & Badria, F. A. (2012). Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.013>
- Boy, S., Aras, A., Türkan, F., Akyıldırım, O., Beytur, M., Sedef Karaman, H., Manap, S., & Yüksek, H. (2021). Synthesis, Spectroscopic Analysis, and in Vitro/in Silico Biological Studies of Novel Piperidine Derivatives Heterocyclic Schiff-Mannich Base Compounds. *Chemistry & Biodiversity*, 18(12), e2100433. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100433>
- Boy, S., Türkan, F., Beytur, M., Aras, A., Akyıldırım, O., Karaman, H. S., & Yüksek, H. (2021). Synthesis, design, and assessment of novel morpholine-derived Mannich bases as multifunctional agents for the potential enzyme inhibitory properties including docking study. *Bioorganic Chemistry*, 107, 104524. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104524>
- Chandra, S., Gond, M. K., Jaiswal, S., Bharty, M. K., Maiti, B., Kushwaha, D., & Butcher, R. J. (2022). Synthesis, structural characterization, DFT, fluorescence, and redox behaviour of 4-[5-(2-picolylylsulfanyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-pyridine. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131637. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131637>
- Dhonnar, S. L., More, R. A., Adole, V. A., Jagdale, B. S., Sadgir, N. V., & Chobe, S. S. (2022). Synthesis, spectral analysis, antibacterial, antifungal, antioxidant and hemolytic activity studies of some new 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132216. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132216>

- Duhan, M., Kumar, P., Sindhu, J., Singh, R., Devi, M., Kumar, A., Kumar, R., & Lal, S. (2021). Exploring biological efficacy of novel benzothiazole linked 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole hybrids as efficient  $\alpha$ -amylase inhibitors: Synthesis, characterization, inhibition, molecular docking, molecular dynamics and Monte Carlo based QSAR studies. *Computers in Biology and Medicine*, 138, 104876. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104876>
- Galkina, I. V., Tudriy, E. V., Bakhtiyarova, Y. V., Usupova, L. M., Shulaeva, M. P., Pozdeev, O. K., Egorova, S. N., & Galkin, V. I. (2014). Synthesis and Antimicrobial Activity of Bis-4,6-sulfonamidated 5,7-Dinitrobenzofuroxans. *Journal of Chemistry*, 2014, 367351. <https://doi.org/10.1155/2014/367351>
- Hajimahdi, Z., Zarghi, A., Zabihollahi, R., & Aghasadeghi, M. R. (2013). Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of new 1,3,4-oxadiazole- and 1,3,4-thiadiazole-substituted 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidines as anti-HIV-1 agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22(5), 2467-2475. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0241-5>
- Hannoun, M. H., Hagra, M., Kotb, A., El-Attar, A.-A. M. M., & Abulkhair, H. S. (2020). Synthesis and antibacterial evaluation of a novel library of 2-(thiazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Bioorganic Chemistry*, 94, 103364. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103364>
- Harmankaya, A., & Harmankaya, S. (2022). Use of Herbs And Spices as Natural Antioxidants in Foods. İçinde *Functional Foods and Nutraceuticals: Bioactive Compounds* (ss. 49-67).
- Harmankaya, A., Özcan, A., Dalginli, K., Erdağ, D., Aydın Dursun, Y., & Güngör, B. (2021). The Effect of Trolox on Oxidative Stress Index and Nitric Oxide Levels. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 3262-3268. <https://doi.org/10.21597/jist.951122>
- Harmankaya, A., Özcan, A., Kaya, R., Özbey, Ç., Atakişi, O., & Dalginli, K. (2020). Effect of ACE Plus Selenium on Total Antioxidant/Oxidant Capacity and Nitric Oxide Levels in Rabbits. *Caucasian Journal of Science*. <https://doi.org/10.48138/cjo.830176>
- James, N. D., & Growcott, J. W. (2009). İçinde *Drugs Future* (C. 34, s. 624).
- Janardhanan, J., Chang, M., & Mobashery, S. (2016). The oxadiazole antibacterials. *Current Opinion in Microbiology*, 33, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.05.009>

- Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F. B., Özbey, S., Kovalishyn, V., & Dimoglo, A. (2007). Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(17), 5888-5904. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.063>
- Kardas, F., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., Beytur, M., & Yüksek, H. (2016). *Synthesis and antioxidant properties of some 3-Alkyl(Aryl)-4-[3-ethoxy-2-(4-toluenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones*. 8, 274-281.
- Kotan, G., Gökce, H., Akyıldırım, O., Yüksek, H., Beytur, M., Manap, S., & Medetalibeyoğlu, H. (2020). Synthesis, Spectroscopic and Computational Analysis of 2-[(2-Sulfanyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)iminomethyl] phenyl Naphthalene-2-sulfonate. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 56(11), 1982-1994. <https://doi.org/10.1134/S1070428020110135>
- Ma, M., Gong, C., Li, C., Yuan, Q., & Huang, F. (2021). The synthesis and properties of silicon-containing arylacetylene resins with rigid-rod 2,5-diphenyl-[1,3,4]-oxadiazole moieties. *European Polymer Journal*, 143, 110192. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110192>
- Manjunatha, K., Poojary, B., Lobo, P. L., Fernandes, J., & Kumari, N. S. (2010). Synthesis and biological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5225-5233. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.039>
- Medetalibeyoğlu, H., Türkan, F., Manap, S., Bursal, E., Beytur, M., Aras, A., Akyıldırım, O., Kotan, G., Gürsoy-Kol, Ö., & Yüksek, H. (2022). Synthesis and acetylcholinesterase enzyme inhibitory effects of some novel 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives; an in vitro and in silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2066021>
- Mohamed, M. I., Kandile, N. G., & Zaky, H. T. (2017). Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-thione and Azidomethanone Derivatives Based on Quinoline-4-carbohydrazide Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(1), 35-43. <https://doi.org/10.1002/jhet.2529>
- Nayak, S., Sinha, R. K., Lewis, P. M., Kulkarni, S. D., & Gaonkar, S. L. (2021). Synthesis, characterization, DFT and photophysical studies of new class of 1,3,4-oxadiazole-isobenzofuran hybrids. *Journal of Luminescence*, 238, 118212. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2021.118212>

- Pace, A., & Pierro, P. (2009). The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.*, 7(21), 4337-4348. <https://doi.org/10.1039/B908937C>
- Patil, V., Padalkar, V. S., Sekar, N., Patil, S. V., & Rajput, J. (2019). Synthesis of 2-methyl-5-(5-phenyl substituted-1,3,4 oxadiazole-2-yl) quinazolin-4-one fluorescent brightening agent: Computational and experimental comparison of photophysical structure. *Journal of Molecular Structure*, 1182, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.01.039>
- Popov, S. A., Semenova, M. D., Baev, D. S., Frolova, T. S., Shestopalov, M. A., Wang, C., Qi, Z., Shults, E. E., & Turks, M. (2020). Synthesis and cytotoxicity of hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-oxadiazoles tethered from ursane and lupane core with 1,2,3-triazole. *Steroids*, 162, 108698. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108698>
- Popov, S. A., Semenova, M. D., Baev, D. S., Sorokina, I. V., Zhukova, N. A., Frolova, T. S., Tolstikova, T. G., Shults, E. E., & Turks, M. (2019). Lupanetype conjugates with aminoacids, 1,3,4- oxadiazole and 1,2,5-oxadiazole-2-oxide derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity and in silico evaluation of target affinity. *Steroids*, 150, 108443. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108443>
- Ranganatha, V. L., Ramu, R., V. R., Martiz, R. M., & Khanum, S. A. (2022). Synthesis, characterization, and antimicrobial analysis of 5-phenyl-4-((2-(piperazin-1-yl)ethyl)thio)-1,2,3-oxadiazole analogs through in vitro and in silico approach. *Journal of Molecular Structure*, 1252, 132168. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132168>
- Salahuddin, Shaharyar, M., Mazumder, A., & Ahsan, M. J. (2014). Synthesis, characterization and anticancer evaluation of 2-(naphthalen-1-ylmethyl/naphthalen-2-yloxymethyl)-1-[5-(substituted phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole. *İçinde Arabian Journal of Chemistry (C)*, 7, Sayı 4, ss. 418-424). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.001>
- Summa, V., Petrocchi, A., Bonelli, F., Crescenzi, B., Donghi, M., Ferrara, M., Fiore, F., Gardelli, C., Gonzalez Paz, O., Hazuda, D. J., Jones, P., Kinzel, O., Laufer, R., Monteagudo, E., Muraglia, E., Nizi, E., Orvieto, F., Pace, P., Pescatore, G., ... Rowley, M. (2008). Discovery of Raltegravir, a Potent, Selective Orally Bioavailable HIV-Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-AIDS Infection. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(18), 5843-5855. <https://doi.org/10.1021/jm800245z>
- Tomkinson, H., Kemp, J., Oliver, S., Swaisland, H., Taboada, M., & Morris, T. (2011). Pharmacokinetics and tolerability of zibotentan (ZD4054) in



- subjects with hepatic or renal impairment: Two open-label comparative studies. İçinde *BMC Clinical Pharmacology* (C. 11). <https://doi.org/10.1186/1472-6904-11-3>
- Uğurlu, G., & Beytur, M. (2020). Theoretical studies on the structural, vibrational, conformational analysis and nonlinear optic property of 4-(methoxycarbonyl)-phenylboronic acid. *INDIAN J CHEM*, 9.
- Ustabaş, R., Süleymanoğlu, N., Ünver, Y., & Direkel, Ş. (2020). 5-(4-Bromobenzyl)-4-(4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-one: Synthesis, characterization, DFT study and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1214, 128217. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128217>
- V, B., B, S., Gangadhar K, H., & Sailaja B, B. V. (2022). Synthesis of new 1,3,4-oxadiazole-1,4-benzoxazinone hybrids as tubulin polymerization inhibiting anticancer agents and their in silico studies. *Tetrahedron*, 124, 132979. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132979>
- Wang, X., Wang, Y., Liu, X., He, T., Li, L., Wu, H., Zhou, S., Li, D., Liao, S., Xu, P., Huang, X., & Yuan, J. (2021). Imidazole hydrochloride promoted synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron*, 100, 132496. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132496>
- Yale, H. L., & Losee, K. (1966). 2-Amino-5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 5-Imino-2-Substituted  $\Delta^2$ -1,3,4-Oxadiazolines. A Group of Novel Muscle Relaxants. *Journal of Medicinal Chemistry*, 9(4), 478-483. <https://doi.org/10.1021/jm00322a007>
- Yüksek, H., Berkyürek, A., Manap, S., Özdemir, G., Beytur, M., Balseven, H., Alkan, M., Aytemiz, F., & Gürsoy-Kol, Ö. (2022). Synthesis, characterization and investigation of antimicrobial and antioxidant activities of some new 2-[(4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)azomethine] phenyl 4-nitrobenzoate derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 61(6). <https://doi.org/10.56042/ijc.v61i6.64214>

## BÖLÜM V

# ANTI-KANSER İLAÇ KEŞFİ İÇİN BİR MODEL OLARAK *Caenorhabditis elegans*

### *Caenorhabditis elegans as a Model for Anti-Cancer Drug Discovery*

Şeyda BERK

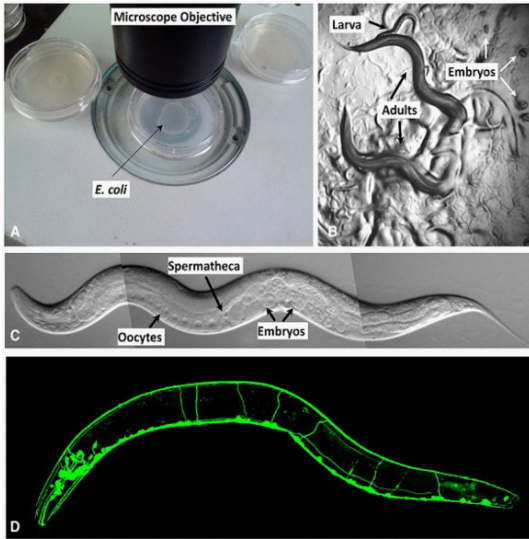
(Dr. Öğretim Üyesi) Sivas Cumhuriyet Üniversitesi,  
Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Sivas, Türkiye  
e-mail: sberk@cumhuriyet.edu.tr  
Orcid: 0000-0003-4687-0223

#### 1. Giriş

1963'te Sydney Brenner, Tıbbi Araştırma Konseyi'nin Moleküler Biyoloji Laboratuvarı (LMB) başkanı Max Perutz'a, "moleküler biyolojinin klasik sorunlarının ya çözüldüğü ya da önümüzdeki on yıl içinde çözüleceği" konusundaki endişelerini detaylandıran bir mektup göndermiştir. Bu mektubunda moleküler biyolojinin geleceğinin, "özellikle gelişim ve sinir sistemi" olmak üzere diğer alanlara yayılmasına dayandığını öne sürmüştür (Sydney Brenner, 2002; Reeve, 1988). Ayrıca, prokaryotik genetiğin basitliğini ve gücünü göz önünde bulundurarak, bir nematod (yuvarlak solucan), *Caenorhabditis briggsae*'nin bu sorunların üstesinden gelmek için ideal bir sistem olacağını önermiştir. Daha sonra, çabalarının odak noktası olarak nematod *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) yetiştirmeyi denemiştir, çünkü *C. elegans* suşu Brenner'ın laboratuvarındaki *C. briggsae* izolatından daha iyi büyüme özelliği sergilemiştir (Félix, 2008). Bugün *C. elegans*, son 5 yılda her yıl yayınlanan 8000'ün üzerinde *C. elegans* araştırma makalesi ile dünya çapında çok sayıda laboratuvarında aktif olarak incelenmektedir.

*C. elegans*, dünya çapında bulunan küçük, serbest yaşayan bir nematodur. Yumurtadan yeni çıkan larvalar 0,25 milimetre, erginler ise 1 milimetre

boyundadır. Küçük boyutları, hayvanların genellikle 100X'e kadar büyütme izin veren diseksiyon mikroskopları veya 1000X'e kadar büyütme izin veren bileşik mikroskoplarla gözlemlendiği anlamına gelmektedir. Diseksiyon mikroskobu, solucanları hareket ederken, yemek yerken, gelişirken, çiftleşirken ve yumurta bırakırken petri kaplarındaki (Şekil 1, A ve B) solucanları gözlemlemek için kullanılmaktadır. Bir bileşik veya konfokal mikroskop, çok daha iyi çözünürlükte gözlem yapılmasına izin vermektedir (Şekil 1C), araştırmacıların hücre gelişimi ve işlevi ile ilgili soruları tek hücreli çözünürlükte ele alan deneyler yapmalarına izin vermektedir. *C. elegans* şeffaf olduğundan, tek tek hücreler ve hücre altı ayrıntılar için diferansiyel girişim kontrastı (DIC) mikroskopi kullanılarak kolayca görselleştirilebilmektedir (Şekil 1C). Proteinleri veya hücre altı bölmelerini etiketlemek için floresan proteinler kullanılarak gelişmiş ayrıntılar elde edilebilmektedir (Şekil 1D). Floresan proteinler ayrıca gelişimsel süreçleri incelemek, hücre gelişimini ve işlevini etkileyen mutantları taramak, hücreleri izole etmek ve *in vivo* protein etkileşimlerini karakterize etmek için de kullanılabilir (Chalfie, Tu, Euskirchen, Ward, & Prasher, 1994) (Boulin, Etchberger, & Hobert, 2006; Feinberg ve ark., 2008).



**Şekil 1.** *C. elegans* model organizması. (A) Diseksiyon mikroskop ile petri kabı görüntüsü. (B) *C. elegans*, diseksiyon mikroskobuyla elde edilen görüntüsü. (C) Yetişkin bir hermafrodit bileşik mikroskopta elde edilen görüntüsü. (D) GFP (Green fluorescent protein- yeşil floresan protein) ile etiketlenmiş sinir sistemini gösteren floresan görüntüsü (Corsi, Wightman, & Chalfie, 2015).

## 2. *C. elegans*'ın büyümesi ve bakımı

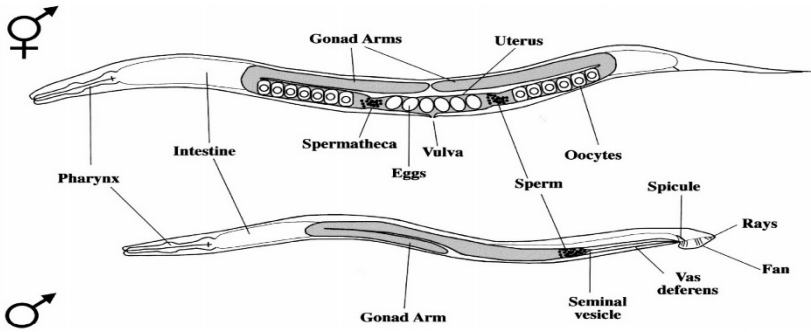
*C. elegans*, sıklıkla bir toprak nematodu olarak yanlış karakterize edilmesine rağmen, bol miktarda bakteriyel besin kaynağı içeren çürüyen bitkisel maddelerden en kolay şekilde izole edilebilmektedirler (Barrière & Félix, 2014). Laboratuvarında hayvanlar normal olarak *Escherichia coli*-OP50 bakterisi içeren agar petrilere üzerinde büyütülmektedir. Hayvanlar bakterileri tükettikten sonra yağ kaynaklarını kullanmaktadırlar. Yiyecek olmadan, genç larva aşamasındaki hayvanların gelişimi durdurulur. Bu durağanlığa girmenin bir sonucu olarak, hayvanlar en az bir ay hayatta kalabilir ve stok olarak sürekli beslenmeye ihtiyaç duymazlar. Sağlıklı, büyüyen hayvanlara ihtiyaç duyulduğunda, eski petrilere agarın bir parçası bakteri içeren yeni bir petriye aktarılabilirler. Hayvanlar yeni bakterilere geçer ve gelişimlerine devam etmektedirler.

Diğer bazı özellikler, *C. elegans* stoklarının bakımını ve deneysel kullanımlarını büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır. **Birincisi**, *C. elegans* kendi kendine döllenebilen bir hermafrodit olduğundan, tek bir hayvan bir petride yerleşebilmektedir. İkincisi, hayvan popülasyonları yıllarca dondurulabilir ve gerektiğinde yeniden canlandırılabilir. Üçüncüsü, hayvanın küçük boyutu, birçoğunun küçük bir alanda yetiştirilebileceği anlamına gelmektedir. **Dördüncüsü**, hayvanlar 12°C ila 25°C arasında değişen sıcaklıklarda yetiştirilebilmektedir. Farklı sıcaklıklarda büyüme, hayvan gelişim hızını kontrol etmeyi mümkün kılmaktadır ve sıcaklığa duyarlı mutantların izolasyonu ve kullanımına yardımcı olmaktadır. Hayvanlar kısır hale geldiği için 25°C'nin üzerinde sürekli büyüme mümkün değildir. Hayvanlar çok sıcak odalarda (sıcaklık kontrollü inkübatörler yerine) tutulursa üst sıcaklık sınırı sorun olabilmektedir. **Beşincisi**, hayvanlar yumurtadan yeni çıkmış larvaları izole ederek veya hamile yetişkinlere çamaşır suyu (embriyolar hariç her şeyi öldürerek dekontamine etmektedir) ve ağartma tedavisine dirençli yumurtaları izole ederek senkronize edilebilmektedir. **Altıncısı**, biyokimyasal çalışmalarını kolaylaştırmak için hayvanlar sıvı ortamda toplu olarak büyütülebilmektedir. COPAS Biosorter gibi "solucan ayıklayıcılar" da istenen özelliklere sahip büyük miktarlardaki bireysel solucanları hızlı bir şekilde seçmek için kullanılabilir. **Son olarak**, bu hayvanla çalışmak için iyi bir diseksiyon mikroskobu ve bir bileşik mikroskobun ötesinde özellikle pahalı ekipmanlara ihtiyaç yoktur. Genel olarak, hayvanlar ucuz ve bakımı kolay olmaktadır (Corsi ve ark., 2015).

## 3. *C. elegans*'ın cinsiyet formları ve önemi

Yabani tip *C. elegans*'ın kendi kendine döllenebilen hermafroditler ve erkekler olmak üzere iki cinsel formu vardır (Şekil 2). Hermafroditlerin gonadı, önce

L4 aşamasında spermatekade depolanan haploid amoeboid sperm üreten bir ovotestis oluşturur ve daha sonra yetişkinliğe doğru germ hattı kaderi değiştirir ve çok daha büyük oositler üretir. Esasen hermafroditler, gonadları oosit üretmeden önce geçici olarak sperm üreten dişilerdir. Hermafroditler, depolanan sperm tarafından döllenmiş 300'e kadar kendi soyunu üretebilmektedir. Erkeklerle çiftleşirse, hermafroditler ~1000 yavru üretebilirler, bu da hermafrodit tarafından üretilen sperm kendi kendine döllenmede sınırlayıcı bir faktör olduğunu göstermektedir. Her iki cinsiyet de beş otozomal kromozom için diploiddir. Cinsiyetler, hermafroditlerin iki X kromozomuna sahip olması ve erkeklerin tek bir X kromozomuna sahip olması (*C. elegans*'ın Y kromozomu olmaması) ve erkeklerin genotipinin XO olarak adlandırılması bakımından farklılık göstermektedir. Cinsiyet, X ile otozom (X:A) oranı ile belirlenmektedir (Zarkower, 2006). Kendi kendine döllenme yoluyla üretilen yavruların çoğu hermafroditlerdir; X kromozomunun nadir mayotik ayrılmaması nedeniyle, neslin sadece %0,1-0,2'si erkektir (Corsi ve ark., 2015).



**Şekil 2.** Erişkin *C. elegans* hermafrodit (üstte) ve erkekte (altta) temel anatomi. Hayvanların gri kısımları ilgili gonadlarını gösterir. Hermafrodit gonad, ventral tarafın ortasındaki vulvada açılan iki refleksi koldan oluşurken, erkekte kuyruktaki kloakta açılan sadece bir kol bulunur (Hansen & Pilgrim, 1999).

Kendi kendini döleyen hermafroditler, genetik analiz için çeşitli avantajlar sağlamaktadır. İlk olarak, kendi kendine döllenme, tek bir hayvan tüm bir popülasyonu oluşturabileceğinden, stokları korumayı kolaylaştırır. İkincisi, Sydney Brenner'in (1974) yazdığı gibi, "hayvanlar homozigotluğa yönlendirilir", yani hermafrodit popülasyonları heterozigot kaybetme eğilimindedir (çünkü hermafroditler diğer hermafroditlerle çiftleşemez) (S. Brenner, 1974). Bu nedenle,

mutajenize edilen suşlar esasen izogeniktir. Üçüncüsü, kendi kendileşme, standart Mendel ayrıştırma kurallarına uymaktadır, bu nedenle çekinik bir özellik için heterozigot olan bir ebeveyn, standart 1:2:1 ayrışma modelini üretecektir, öyle ki, neslin %25'i mutant alel için homozigot olacak ve otozomal çekinik özellik gösterecektir. Böylece, kendi kendileşme, bu tür mutantları bulmak için gereken çabayı büyük ölçüde azaltmaktadır. **Dördüncüsü**, çiftleşme yeteneğini bozan nöromüsküler kusurları olan mutantlar laboratuvarında bakımı sağlanabilmektedir. Aslında, hermafroditin grup olarak öldürüldüğünde hayvanların dauer larva haline gelmesine neden olan 302 sinir hücresinden sadece on biri (sekiz ADF, ASG, ASI ve ASJ nöronları) (Bargmann & Horvitz, 1991), iki CAN hücresi (Forrester & Garriga, 1997) ve farenksin M4 nöronu (Avery & Horvitz, 1989) üreme erişkin aşamasına gelişimi desteklemek için gerekli olduğu bilinmektedir. **Beşincisi**, ciddi şekilde kusurlu mutantların bile yaşayabilirliği ve kendi kendini dölleme yetenekleri, değiştirici (arttırıcı ve baskılayıcı) mutasyonlar için kolay taramalara izin vermektedir. Bu tür taramalar son derece yararlı ve bilgilendirici olmuştur. Örneğin, lin-12 mutantları vulva gelişiminde kusurludur ve LIN-12/Notch sinyal yolunun bileşenleri hem baskılayıcı hem de güçlendirici olarak tanımlanmıştır (Greenwald & Kovall, 2013).

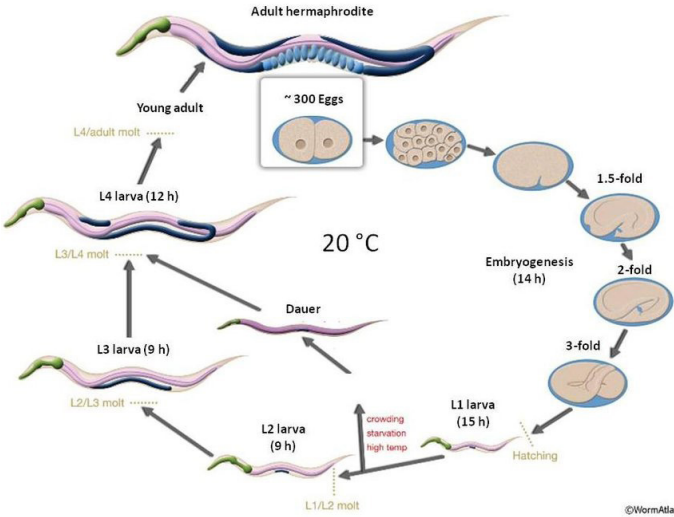
Farklı genetik bileşimlere sahip hayvanlar oluşturmak ve genleri haritalamak için gerekli olan genetik materyalin değiş tokuşuna izin verdiklerinden dolayı *C. elegans* erkekleri de önemlidir. Gerçekten de hayvan, hermafrodit spermi kullanmadan önce erkek (dış çapraz) sperm kullanarak nadir erkeklerin genetik katkısından yararlanmak için evrimleşmiştir. Bu nedenle, eğer erkekler çiftleşme yeteneğine sahipse, çapraz döl hakimdir (Ward & Carrel, 1979).

#### 4. *C. elegans*'ın yaşam döngüsü

*C. elegans* embriyogenezi 20°C'de yaklaşık 16 saat sürmektedir (sonraki zamanların tümü de 20°'de gelişim içindir) (Şekil 3). Döllenen sonra neredeyse geçirimsiz bir yumurta kabuğu yapılı ve embriyonun anneden tamamen bağımsız olarak gelişmesini sağlar. Bununla birlikte, embriyolar genellikle, yumurtlandıkları 24 hücre aşamasına kadar hermafrodit içinde tutulur. Hermafrodit embriyo 558 çekirdekle yumurtadan çıkar (bazı çekirdekler çok çekirdekli sinsityadadır, bu nedenle hücre sayısı daha düşüktür) ve ilk aşama (L1) larva oluşur. Hayvanlar dört larva evresi (L1-L4) boyunca yemeye ve gelişmeye başlar. L1 aşaması ~16 saat uzunluğundadır; diğer aşamalar ~12 saat uzunluğundadır. Her aşama, yeni bir kütikülün (dış kollajen tabakası)

yapıldığı letargus adı verilen uyku benzeri bir hareketsizlik dönemi ile sona erer (Raizen ve ark., 2008). Lethargus, eski kütikülün dökülmesiyle sona erer. L4 tüy dökümünden yaklaşık 12 saat sonra, yetişkin hermafroditler, kendi ürettikleri tüm spermelerini kullanana kadar 2-3 günlük bir süre boyunca yeni nesiller üretmeye başlarlar; sperm tükenmiş hermafrodit bir erkekle çiftleşirse ek soy üretilebilmektedir. Üreme döneminden sonra, hermafroditler yaşlanmadan ölmeye kadar birkaç hafta daha yaşayabilirler (Corsi ve ark., 2015).

Bakteriler tükendiğinde ve hayvanlar kalabalık olduğunda, L2 larvaları alternatif bir yaşam döngüsünü aktive etmektedir (Hu, 2007) ve “dauer” larva adı verilen alternatif bir L3 larva aşamasına dönüşürler. Almanca’da “dauer”, “kalıcı” anlamına gelmektedir; sinyal altında L1 hayvanlar tarafından alınır ve işlenir, ancak sonuçları “L2d” aşaması olarak adlandırılan aşamaya kadar görülmemektedir (Golden & Riddle, 1984). Dauer larva kütikülü hayvanı tamamen çevreler ve ağız tıkayarak hayvanın beslenmesini engellemektedir ve böylece gelişimi durdurmaktadır. Dauer kütikülü kimyasallara karşı gelişmiş bir dirence sahiptir, bu nedenle dauer’e çevresel streslere ve kostik ajanlara karşı daha fazla koruma sağlamaktadır. Dauer larvaları aylarca hayatta kalabilir ve vahşi doğada en sık karşılaşılan dağılımı şeklindedir. Dauer larvaları bakteri içeren petrilere aktarıldıklarında ağız tıkaçlarını dökerler, tüy dökerler ve biraz farklı L4 larvaları olarak gelişimlerini sürdürürler (Corsi ve ark., 2015).



Şekil 3: *C. elegans* yaşam döngüsü 20 °C’de (Elgeti, 2010).

## 5. Neden *C. elegans*'ı seçmeliyiz?

Genetik çalışmalar için güçlü bir sistem olmasının yanı sıra, *C. elegans* ökaryotik biyoloji için bir model olarak birçok doğal avantaja sahiptir. Bu özellikler arasında küçük boyutu, büyük kuluçka boyutu, yetiştirme kolaylığı, düşük bakım masrafı, uzun vadeli dondurarak saklama, hızlı üretim süresi, şeffaflık, değişmez hücre sayısı ve gelişimi ve besleme RNAi kullanarak gen aktivitesini azaltma yeteneği yer almaktadır. Genellikle bahsedilmese de, *C. elegans*'ın bir başka olumlu özelliği de organizmaların insanlara karşı oldukça iyi huylu olmasıdır. Aslında vücut ısısında gelişemedikleri için insanlarda da gelişemezler. Bazı nematodlar, örneğin *Ascaris suum*, zayıflatıcı bir alerjik reaksiyona neden olur ve havalandırılmalı kabinlerde incelenmelidir (Kennedy, 2013).

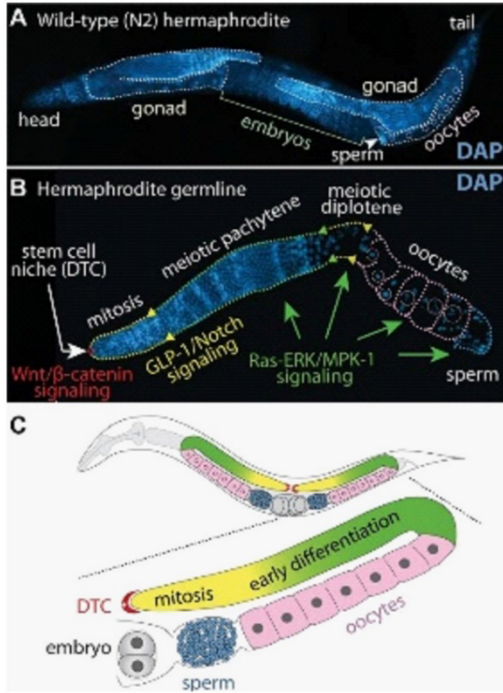
*C. elegans*'ı kullanan hücre ve gelişim biyolojisi çalışmalarına, hayvanın şeffaflığı büyük ölçüde yardımcı olur; bu, araştırmacıların, mutasyonlar veya değiştirilmiş ortamlar nedeniyle gelişme ve değişiklikleri, tüm bağlam içinde tek bir tanımlanmış hücre düzeyinde incelemesine olanak tanımaktadır. Böylece birçok biyolojik problem heterojen dokulardaki çok sayıda hücre yerine tek hücre düzeyinde “minyatür” olarak incelenebilmektedir. Şeffaflık ayrıca canlı hayvanlarda floresan protein raportörleri kullanan çok sayıda çalışma mevcuttur. Floresan proteinler, canlı hücrelerdeki hücreleri ve proteinleri etiketleyerek, genetik ekranların çeşitli hücresel süreçlerde kusurlu mutantları tanımlamasını sağlamaktadır. Ayrıca, hücre-hücre ve sinaptik temasların haritalanması, farklı hücrelerde tamamlayıcı GFP fragmanları eksprese edilerek gerçekleştirilebilir (GRASP) (Feinberg ve ark., 2008). Şeffaflık ayrıca, bireysel nöronların aktivitesini değiştiren optogenetik araçların özellikle *C. elegans*'ta etkili olduğu anlamına gelmektedir (Husson, Gottschalk, & Leifer, 2013). Tüm bu deneylerde, hayvanın konumu ve çevresi üzerinde daha fazla kontrol, aynı anda gen düzenlemesinin floresan okumasını veya mikroskopi ile elektrofizyolojik aktiviteyi izlerken çeşitli bileşiklerin veya diğer ajanların uygulanmasına izin veren özel tasarlanmış kanallara ayrı solucanların monte edildiği mikroakışkan cihazlarla gerçekleştirilebilmektedir (Lockery, 2007; San-Miguel & Lu, 2013).

## 6. Anti-kanser ilaç keşif araştırmalarında *C. elegans*

*C. elegans*, ayrıntılı genom analizleri sonucunda genom dizisi çıkartılmış ve çok sayıda çalışmada kullanımı neticesinde gen/protein ifadesi bulunmuş olup buna bağlı olarak model organizma statüsüne erişen nematod (solucan) olarak tanımlanmaktadır. *C. elegans* germ hattı gelişimi, Wnt, Notch ve Ras



dahil olmak üzere korunmuş harici sinyal yollarının yanı sıra gen ekspresyon düzenleyicileri ve hücre döngüsü düzenleyicileri dahil olmak üzere içsel düzenleyiciler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Şekil 4) (Kimble & Crittenden, 2007). Bu sinyal yollarının anormal kontrolü, somatik distal uç hücrelerin (germline kök hücre nişi olarak işlev gören DTC'ler) ve germline kök hücrelerinin yanı sıra ekstra DTC oluşumu, kontrolsüz germ hattı proliferasyonu ve anormal germ hücre kaderi spesifikasyonunun kaybına neden olabilir ve hepsi kısırılık ve germline tümörleri ile ilişkilidir (Kobet ve ark., 2014). Bu nedenle, *C. elegans* germ hattının bu özellikleri onu, onkojenik sinyal yollarını hedefleyen ilaçların fenotip tabanlı yüksek verimli taraması ve terapötik hedeflerin belirlenmesi için çok uygun bir organizma haline getirmektedir.



**Şekil 4.** *C. elegans* ve korunmuş sinyal yolları. (A) DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) ile boyanmış yetişkin bir yabancı tip (N2) hermafrodit.

Hermafroditin iki gonadal tüpü vardır. (B) DAPI ile boyanmış yetişkin hermafroditin germ hattı. Distal uçta, DTC adı verilen somatik gonadal hücre (noktalı kırmızı daire), germ hattı kök hücre bakımı için gerekli olan bir germ hattı kök hücre nişi görevi görür. DTC kaderi, en azından kısmen, erken larva aşamasında (L1) Wnt/β-katenin sinyalleme ile belirlenir. Distal mitotik bölgede (noktalı sarı çizgiler), GLP-1/Notch sinyali, germline kök hücrenin

kendi kendini yenilemesini sağlar ve progenitör hücrelerin mitotik hücre döngüsünü destekler. Mitotik hücreler mayotik hücre döngüsüne girdikten sonra, Ras-ERK MAPK sinyali mayotik germ hücre ilerlemesini (noktalı yeşil çizgiler), pakiten çıkışını (noktalı sarı çizgiler), oosit olgunlaşmasını (noktalı pembe çizgiler; daire, oosit çekirdekleri) ve sperm (noktalı mavi çizgiler) kader belirtimi. (C) Yetişkin bir *C. elegans* hermafrodit gonadının şeması. Somatik DTC, distal uçta bulunur. Germ hattı kök hücreleri de dahil olmak üzere germ hattının distal ucundaki hücreler mitotik olarak bölünür (sarı). Hücreler proksimal olarak hareket ettikçe mayoza (yeşil) girerler ve sperm (mavi) veya oositlere (pembe) farklılaşırlar (Kobet ve ark., 2014).

DTC, germ hattı kök hücre bakımı için gerekli olan germ hattı kök hücre nişi olarak işlev görmektedir (Kimble & Crittenden, 2007). Erken larva gelişimi sırasında, DTC başlangıçta somatik gonadal progenitör (SGP) hücrenin asimetrik hücre bölünmesinden kaynaklanır ve bu bölüm, bir yavru DTC potansiyelini ve başka bir DTC olmayan potansiyeli göstermektedir (Byrd, Knobel, Affeldt, Crittenden, & Kimble, 2014; Kimble & Crittenden, 2007). Hermafroditlerde, DTC potansiyeli, DTC'yi oluşturmak üzere terminal olarak farklılaşmak için bir kez daha asimetrik olarak bölünür. DTC kaderi, farklı Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yollarıyla belirlenir. Öncü hücrelerin, Z1 ve Z4'ün asimetrik bölünmesini düzenleyen yol, Frizzled reseptörleri (LIN-17 ve MOM-5), Disheveled proteinleri (DSH-2 ve MIG-5),  $\beta$ -katenin (SYS-1) ve TCF transkripsiyon faktörünü (POP-1) içerir (Byrd ve ark., 2014; Kimble & Crittenden, 2007). Bu yolun anormal düzenlenmesi, ya DTC kaderinin kaybıyla ya da simetrik bölünme ile fazladan DTC'lerin üretilmesiyle sonuçlanmaktadır. Önemli olarak, POP-1/TCF ve SYS-1/ $\beta$ -katenin, DTC potansiyellerinde ceh-22'nin (memelilerde Nk $\times$ 2.5 homologu) transkripsiyonunu doğrudan aktive eder (Lam ve diğerleri, 2006). CEH-22/Nk $\times$ 2.5, DTC spesifikasyonu için gereklidir (Lam, Chesney, & Kimble, 2006). Bu nedenle, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali ve doğrudan hedefleri (örn., CEH-22), *C. elegans* gonadlarında DTC kaderinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, zayıf veya hiç Wnt sinyali, DTC kaybına ve sonuç olarak kısmen veya tamamen steril olmasına neden olan germ hattı kök hücrelerinin oluşmamasına neden olmaktadır (Kobet ve ark., 2014).

Normalde, yabancı tip hermafroditlerin iki DTC'si bulunmaktadır (Byrd & Kimble, 2009). Bununla birlikte, POP-1, SYS-1 veya CEH-22'nin kaybı, DTC kaderini ortadan kaldırır ve ektopik SYS-1 veya CEH-22, ekstra DTC'ler üretir ve yeni germ hattı kök hücre popülasyonları oluşturmaktadır (Byrd ve ark.,

2014; Kimble & Crittenden, 2007). Özellikle, *ceh-22* mutantlarının yaklaşık %40'ı her iki DTC'yi üretemez ve tamamen sterildir. Bunların %40'ında iki DTC'den biri eksik ve kısmen sterildir ve %20'si iki DTC üretir ve fertildir (Lam ve ark., 2006). Şaşırtıcı bir şekilde, *ceh-22* geninin ektopik ifadesi ekstra DTC'ler üretir (Lam ve ark., 2006). Bu nedenle, *ceh-22* (q632) fonksiyon kaybı mutanlığı, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunu inhibe edebilen veya aktive edebilen ilaçları tanımlamak için çekici bir alel olmuştur (Kobet ve ark., 2014). Bir ilaç Wnt/ $\beta$ -katenin'i doğrudan veya dolaylı olarak inhibe ederse, DTC kaybını artıracak ve *ceh-22* mutantlarının steril fenotipini üretecektir. Buna karşılık, eğer ilaç Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalini aktive ederse, *ceh-22* mutantlarının doğurganlığını koruyacak ve iki veya daha fazla DTC ile sonuçlanacaktır. Ayrıca, ilaç, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalinin inhibitörünü doğrudan veya dolaylı olarak baskılırsa, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalini aktive edebilir ve *ceh-22* mutantlarının doğurganlığını koruyabilecektir (Kobet ve ark., 2014). DTC kaderi de en azından kısmen hücre döngüsü düzenleyicileri tarafından düzenlenmektedir. Tilmann ve Kimble daha önce DTC kaderi spesifikasyonu için Cyclin D'nin gerekli olduğunu bildirmiştir (Tilmann & Kimble, 2005). Ayrıca, hücre döngüsü düzenleyicilerinin, DTC kaderini belirlemek için Wnt/ $\beta$ -katenin sinyallemesi ile birlikte çalıştığı da ortaya konmuştur (Lee, Cha, Mamillapalli, Kwon, & Koo, 2014). Bu nedenle, tanımlanan ilaçların hücre döngüsü düzenleyicilerini ve/veya Wnt/ $\beta$ -katenin sinyallemesini hedefleyebilmesi olasılığını ortaya koymaktadır. Spesifiklik, Wnt/ $\beta$ -katenin mutantlarında veya hücre döngüsü mutantlarında kimyasal genetik ile incelenebilmektedir (Kobet ve ark., 2014). Bu nedenle, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyallemesi için çeşitli *C. elegans* mutantları, kolon kanseri gibi Wnt/ $\beta$ -katenin sinyallemesiyle ilişkili insan hastalıklarını potansiyel olarak tedavi edebilen ilaçları belirlemek için büyük bir fırsat sağlayacağı düşünülmektedir (Kobet ve ark., 2014).

*C. elegans*'taki bir diğer önemli sinyal yolu ise temel bileşenleri yüksek oranda korunmuş olan Notch sinyal yoludur. *C. elegans*, gelişim sırasında hücre-hücre etkileşimine aracılık eden GLP-1 ve LIN-12 olmak üzere iki Notch reseptörüne sahiptir (Greenwald, 2005). Spesifik olarak, *C. elegans* germ hattındaki GLP-1/Notch sinyali, germ hattı kök hücre bakımı ve devam eden mitotik bölünme için kritiktir (Kimble & Crittenden, 2007). *C. elegans* somatik hücrelerindeki LIN-12/Notch sinyali, erken larva evreleri sırasında vulva hücre kaderini belirlemektedir (Greenwald, 2005). LAG-2 (GLP-1/Notch ligandı) DTC'lerde ifade edildiğinde (Henderson, Gao, Lambie, & Kimble, 1994) ve GLP-1/Notch reseptörü ile etkileşime girdiğinde, GLP-1/Notch reseptörünün

proteolitik bölünmesi takip etmektedir. GLP-1/Notch hücre içi alanı (NICD) daha sonra zardan çekirdeğe doğru yer değiştirmektedir. Çekirdekte, NICD, hedef genlerin ekspresyonunu aktive etmek için LAG-1/CSL DNA bağlayıcı protein ve LAG-3/SEL-8/Mastermind transkripsiyon ko-aktivatörü ile üçüncül bir kompleks oluşturur: fbf-2 (PUF RNA bağlayıcı protein) (Lamont, Crittenden, Bernstein, Wickens, & Kimble, 2004) ve lip-1 (MAPK fosfataz) (Berset, Hoier, Battu, Canevascini, & Hajnal, 2001; Lee, Hook, Lamont, Wickens, & Kimble, 2006), lst-1 (Nanos benzeri çinko parmak alanı içeren protein) (Kershner, Shin, Hansen, & Kimble, 2014; Yoo, Bais, & Greenwald, 2004) ve sygl-1 (Noval protein) (Kershner ve ark., 2014). Önemli olarak, FBF-2 ve LIP-1, *C. elegans* germ hattındaki mayoz bölünmeyi teşvik eden düzenleyicileri (örneğin, GLD-1, GLD-2, GLD-3 ve MPK-1) inhibe edilmektedir (Kimble & Crittenden, 2007; Lee ve ark., 2006; Yoo ve ark., 2004). Bu nedenle, germ hattında GLP-1/Notch sinyalinin kaybı, erken mayoz girişi sırasında ciddi bir proliferasyon kusuruna neden olmaktadır. Bu da germline kök hücre bakımı ve sterilitesi olmamasına sebep olur (Austin & Kimble, 1987). Bu sinyallemenin yapısal aktivasyonu ise proliferasyonu teşvik etmektedir ve germ hattı kök hücreleri ve progenitör hücrelerinin yanı sıra mayoz bölünmeye girişi inhibe ederek germ hattı tümörleri ve kısırılık ile sonuçlanmaktadır (Berry, Westlund, & Schedl, 1997). Bu nedenle, GLP-1/Notch sinyallemesinin anormal regülasyonu, germ hattı kök hücrelerinin kaybına veya belirli bir hücre tipinin aşırı çoğalmasına neden olarak steriliteye neden olabilmektedir (Kobet ve ark., 2014).

Bir diğer önemli sinyal yolu olan Ras-ERK MAPK sinyal yolları, tüm ökaryotlarda çoğalma, farklılaşma, hücre kaderi spesifikasyonu, homeostaz ve hayatta kalma dahil olmak üzere birçok hücresel süreci yönetmektedir. *C. elegans* germ hattındaki Ras-ERK MAPK sinyal yolları Sundaram tarafından iyi tanımlanmıştır (Sundaram, 2006). Özellikle, çekirdek sinyal yolları ve bileşenleri çarpıcı bir şekilde korunmuştur (Sundaram, 2006; Whelan, Hollis, Cha, Asch, & Lee, 2012). Kısaca, iki farklı RTK, LET-23 (bir EGFR homologu) ve EGL-15 (bir FGFR homologu), LET-60'ı (bir Ras homologu) ve LIN-45'ten (bir Raf homologu), MEK2 (bir MEK homologu) ve MPK-1'den (bir ERK homologu) oluşan akış aşağı kademesini uyarmaktadır. Bu *C. elegans* Ras-ERK MAPK sinyali, mayotik döngü ilerlemesi, oosit aktivasyonu, sperm kaderi spesifikasyonu, spermatogenez, fizyolojik apoptoz, akson rehberliği ve vulva gelişimi dahil olmak üzere çoklu gelişim olaylarını kontrol etmektedir (Lee ve ark., 2006; Lee, Ohmachi, ve ark., 2007; Morgan, Lee, & Kimble, 2010; Sundaram, 2006). Aktive MPK-1/ERK, germline kök hücre bölgesinde

fazlardan iki aşağı regülasyon moduna tabidir: FBF-1/-2 (PUF RNA bağlayıcı protein ailesinin üyeleri) proteinleri, mpk-1/ERK mRNA'yı baskılamak için transkripsiyon sonrası hareket eder ve LIP-1, MPK-1/ERK aktivitesini inhibe etmek için post-translasyonel olarak hareket eder (Lee, Hook, ve ark., 2007). Bu düzenleme insan embriyonik kök hücrelerinde de korunur (Lee, Hook, ve ark., 2007; Whelan ve ark., 2012). Bu nedenle, MAPK/ERK'nin hem PUF baskısı hem de MKP (MAPK fosfataz) inhibisyonu tarafından ikili negatif düzenlenmesi, hem kök hücre bakımını hem de muhtemelen tümör ilerlemesini etkileyen korunmuş bir mekanizma olabilmektedir (Whelan ve ark., 2012). *C. elegans* germ hattında, *C. elegans* Ras-ERK MAPK sinyalinin inhibitörleri olarak ek düzenleyiciler de tanımlanmıştır: LARP-1 (La ile ilgili protein) ve İnsülin sinyali, oogeneze sırasında Ras-ERK MAPK sinyalini inhibe etmektedir (Lopez ve ark., 2013; Nykamp, Lee, & Kimble, 2008). PUF-8 (PUF protein ailesinin bir üyesi), germ hattı kök hücre bölgesinde let-60/Ras mRNA ekspresyonunu baskılar (Vaid, Ariz, Chaturbedi, Kumar, & Subramaniam, 2013). Germ hattı merkezi kinaz (GCK1) ayrıca Ras-ERK MAPK sinyalini inhibe ederek apoptozu baskılamaktadır (Schouest ve ark., 2009). Bu nedenle, Ras-ERK MAPK sinyali, kinazlar, fosfatazlar veya RNA düzenleyicileri dahil olmak üzere çeşitli düzenleyiciler tarafından pozitif veya negatif olarak düzenlenmektedir.

## 7. Sonuç

*C. elegans*'ı türler arasında genetik uygunluk ve hücresel süreçlerin korunmasını içeren genetik araştırmalar için çok yönlü hedef haline getiren küçük boyutu, kısa üretim süresi ve fazla sayıda yavru üretme yeteneği gibi özellikleri *C. elegans*'ı tüm organizma tabanlı yüksek verimli tarama için mükemmel bir aday yapmaktadır. Bu amaç için *C. elegans* kullanmanın başlıca avantajları şunlardır: 1) *in vitro* veya tek hücreli modellerde kolayca çoğaltılamayan karmaşık insan hastalıklarını modelleme yeteneği, 2) ilaç etkinliğini ve absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını, atılımını aynı anda değerlendirme yeteneği veya ilaç keşif hattının ilk aşamalarındaki toksisite özellikleri, 3) geniş bir puanlanabilir fenotip repertuarı, 4) bir organizmanın tamamında var olan çok hücreli ve çok organlı sistem karmaşıklığı, ilaç tanımlama şansını artırmakta ve sonuçta insanlar gibi daha karmaşık çok hücreli organizmalarda daha etkili olabilme ihtimali ve 5) zamanla kanıtlanmış genetik araçların ve genomik kaynakların (örn., RNAi besleme kitaplığı) mevcudiyeti, ilaç hedefi tanımlamasını ortaya koymaktadır.

*C. elegans*'ın sayısız insan hastalığının moleküler ve hücresele yönlerini araştırmak için faydalı bir model organizma olduğu kanıtlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, araştırmacılar bu organizmanın ilaç keşfi için bir araç olarak kullanımını araştırmışlardır. Buna göre, *C. elegans*, antimikrobiyal ilaçların (Ewbank & Zugasti, 2011; Squiban & Kurz, 2011), antifungal ilaçların (Anastassopoulou, Fuchs, & Mylonakis, 2011) ve Alzheimer hastalığı ilaçlarının (Lublin & Link, 2013) keşiflerinde kullanılmıştır. Bu nedenle, *C. elegans*, yeni hastalık veya hedefe özel ilaçların keşfi ve canlı bir hayvanda yeni tanımlanan veya bilinen ilaçların (veya küçük moleküllerin) etki mekanizmasının incelenmesi için muazzam şekilde umut vaat etmektedir.

### Kaynakça

- Anastassopoulou, C. G., Fuchs, B. B., & Mylonakis, E. (2011). *Caenorhabditis elegans*-based model systems for antifungal drug discovery. *Curr Pharm Des*, 17(13), 1225-1233. doi:10.2174/138161211795703753
- Austin, J., & Kimble, J. (1987). glp-1 is required in the germ line for regulation of the decision between mitosis and meiosis in *C. elegans*. *Cell*, 51(4), 589-599. doi:10.1016/0092-8674(87)90128-0
- Avery, L., & Horvitz, H. R. (1989). Pharyngeal pumping continues after laser killing of the pharyngeal nervous system of *C. elegans*. *Neuron*, 3(4), 473-485. doi:10.1016/0896-6273(89)90206-7
- Bargmann, C. I., & Horvitz, H. R. (1991). Control of larval development by chemosensory neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 251(4998), 1243-1246. doi:10.1126/science.2006412
- Barrière, A., & Félix, M. A. (2014). Isolation of *C. elegans* and related nematodes. *WormBook*, 1-19. doi:10.1895/wormbook.1.115.2
- Berry, L. W., Westlund, B., & Schedl, T. (1997). Germ-line tumor formation caused by activation of glp-1, a *Caenorhabditis elegans* member of the Notch family of receptors. *Development*, 124(4), 925-936. doi:10.1242/dev.124.4.925
- Berset, T., Hoier, E. F., Battu, G., Canevascini, S., & Hajnal, A. (2001). Notch inhibition of RAS signaling through MAP kinase phosphatase LIP-1 during *C. elegans* vulval development. *Science*, 291(5506), 1055-1058. doi:10.1126/science.1055642
- Boulin, T., Etchberger, J. F., & Hobert, O. (2006). Reporter gene fusions. *WormBook*, 1-23. doi:10.1895/wormbook.1.106.1
- Brenner, S. (1974). The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 77(1), 71-94. doi:10.1093/genetics/77.1.71

- Brenner, S. (2002). The worm's turn. *Current Biology*, 12(21), R713. doi:[https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01241-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01241-1)
- Byrd, D. T., & Kimble, J. (2009). Scratching the niche that controls *Caenorhabditis elegans* germline stem cells. *Semin Cell Dev Biol*, 20(9), 1107-1113. doi:10.1016/j.semcdb.2009.09.005
- Byrd, D. T., Knobel, K., Affeldt, K., Crittenden, S. L., & Kimble, J. (2014). A DTC niche plexus surrounds the germline stem cell pool in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 9(2), e88372. doi:10.1371/journal.pone.0088372
- Chalfie, M., Tu, Y., Euskirchen, G., Ward, W. W., & Prasher, D. C. (1994). Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science*, 263(5148), 802-805. doi:10.1126/science.8303295
- Corsi, A. K., Wightman, B., & Chalfie, M. (2015). A Transparent Window into Biology: A Primer on *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 200(2), 387-407. doi:10.1534/genetics.115.176099
- Elgeti, D. D. (2010). Characterization of potential modulators of the intestinal peptide transporter PEPT1 in *Caenorhabditis elegans* and human colon carcinoma cells.
- Ewbank, J. J., & Zugasti, O. (2011). *C. elegans*: model host and tool for antimicrobial drug discovery. *Dis Model Mech*, 4(3), 300-304. doi:10.1242/dmm.006684
- Feinberg, E. H., Vanhoven, M. K., Bendesky, A., Wang, G., Fetter, R. D., Shen, K., & Bargmann, C. I. (2008). GFP Reconstitution Across Synaptic Partners (GRASP) defines cell contacts and synapses in living nervous systems. *Neuron*, 57(3), 353-363. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.030
- Félix, M. A. (2008). RNA interference in nematodes and the chance that favored Sydney Brenner. *J Biol*, 7(9), 34. doi:10.1186/jbiol97
- Forrester, W. C., & Garriga, G. (1997). Genes necessary for *C. elegans* cell and growth cone migrations. *Development*, 124(9), 1831-1843. doi:10.1242/dev.124.9.1831
- Golden, J. W., & Riddle, D. L. (1984). The *Caenorhabditis elegans* dauer larva: developmental effects of pheromone, food, and temperature. *Dev Biol*, 102(2), 368-378. doi:10.1016/0012-1606(84)90201-x
- Greenwald, I. (2005). LIN-12/Notch signaling in *C. elegans*. *WormBook*, 1-16. doi:10.1895/wormbook.1.10.1
- Greenwald, I., & Kovall, R. (2013). Notch signaling: genetics and structure. *WormBook*, 1-28. doi:10.1895/wormbook.1.10.2

- Hansen, D., & Pilgrim, D. B. (1999). Sex and the single worm: sex determination in the nematode *C. elegans*. *Mechanisms of Development*, 83, 3-15.
- Henderson, S. T., Gao, D., Lambie, E. J., & Kimble, J. (1994). lag-2 may encode a signaling ligand for the GLP-1 and LIN-12 receptors of *C. elegans*. *Development*, 120(10), 2913-2924. doi:10.1242/dev.120.10.2913
- Hu, P. J. (2007). Dauer. *WormBook*, 1-19. doi:10.1895/wormbook.1.144.1
- Husson, S. J., Gottschalk, A., & Leifer, A. M. (2013). Optogenetic manipulation of neural activity in *C. elegans*: from synapse to circuits and behaviour. *Biol Cell*, 105(6), 235-250. doi:10.1111/boc.201200069
- Kennedy, M. W. (2013). Chapter 3 - Ascaris – Antigens, Allergens, Immunogenetics, Protein Structures. In C. Holland (Ed.), *Ascaris: The Neglected Parasite* (pp. 51-79). Amsterdam: Elsevier.
- Kershner, A. M., Shin, H., Hansen, T. J., & Kimble, J. (2014). Discovery of two GLP-1/Notch target genes that account for the role of GLP-1/Notch signaling in stem cell maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(10), 3739-3744. doi:10.1073/pnas.1401861111
- Kimble, J., & Crittenden, S. L. (2007). Controls of germline stem cells, entry into meiosis, and the sperm/oocyte decision in *Caenorhabditis elegans*. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 23, 405-433. doi:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123326
- Kobet, R. A., Pan, X., Zhang, B., Pak, S. C., Asch, A. S., & Lee, M. H. (2014). *Caenorhabditis elegans*: A Model System for Anti-Cancer Drug Discovery and Therapeutic Target Identification. *Biomol Ther (Seoul)*, 22(5), 371-383. doi:10.4062/biomolther.2014.084
- Lam, N., Chesney, M. A., & Kimble, J. (2006). Wnt signaling and CEH-22/tinman/Nkx2.5 specify a stem cell niche in *C. elegans*. *Curr Biol*, 16(3), 287-295. doi:10.1016/j.cub.2005.12.015
- Lamont, L. B., Crittenden, S. L., Bernstein, D., Wickens, M., & Kimble, J. (2004). FBF-1 and FBF-2 regulate the size of the mitotic region in the *C. elegans* germline. *Dev Cell*, 7(5), 697-707. doi:10.1016/j.devcel.2004.09.013
- Lee, M. H., Cha, D. S., Mamillapalli, S. S., Kwon, Y. C., & Koo, H. S. (2014). Transgene-mediated co-suppression of DNA topoisomerase-1 gene in *Caenorhabditis elegans*. *Int J Biochem Mol Biol*, 5(1), 11-20.
- Lee, M. H., Hook, B., Lamont, L. B., Wickens, M., & Kimble, J. (2006). LIP-1 phosphatase controls the extent of germline proliferation in *Caenorhabditis elegans*. *Embo j*, 25(1), 88-96. doi:10.1038/sj.emboj.7600901



- Lee, M. H., Hook, B., Pan, G., Kershner, A. M., Merritt, C., Seydoux, G., . . . Kimble, J. (2007). Conserved regulation of MAP kinase expression by PUF RNA-binding proteins. *PLoS Genet*, 3(12), e233. doi:10.1371/journal.pgen.0030233
- Lee, M. H., Ohmachi, M., Arur, S., Nayak, S., Francis, R., Church, D., . . . Schedl, T. (2007). Multiple functions and dynamic activation of MPK-1 extracellular signal-regulated kinase signaling in *Caenorhabditis elegans* germline development. *Genetics*, 177(4), 2039-2062. doi:10.1534/genetics.107.081356
- Lockery, S. (2007). Channeling the worm: microfluidic devices for nematode neurobiology. *Nat Methods*, 4(9), 691-692. doi:10.1038/nmeth0907-691
- Lopez, A. L., 3rd, Chen, J., Joo, H. J., Drake, M., Shidate, M., Kseib, C., & Arur, S. (2013). DAF-2 and ERK couple nutrient availability to meiotic progression during *Caenorhabditis elegans* oogenesis. *Dev Cell*, 27(2), 227-240. doi:10.1016/j.devcel.2013.09.008
- Lublin, A. L., & Link, C. D. (2013). Alzheimer's disease drug discovery: in vivo screening using *Caenorhabditis elegans* as a model for  $\beta$ -amyloid peptide-induced toxicity. *Drug Discov Today Technol*, 10(1), e115-e119. doi:10.1016/j.ddtec.2012.02.002
- Morgan, C. T., Lee, M. H., & Kimble, J. (2010). Chemical reprogramming of *Caenorhabditis elegans* germ cell fate. *Nat Chem Biol*, 6(2), 102-104. doi:10.1038/nchembio.282
- Nykamp, K., Lee, M. H., & Kimble, J. (2008). C. elegans La-related protein, LARP-1, localizes to germline Pbodies and attenuates Ras-MAPK signaling during oogenesis. *Rna*, 14(7), 1378-1389. doi:10.1261/rna.1066008
- Raizen, D. M., Zimmerman, J. E., Maycock, M. H., Ta, U. D., You, Y. J., Sundaram, M. V., & Pack, A. I. (2008). Lethargus is a *Caenorhabditis elegans* sleep-like state. *Nature*, 451(7178), 569-572. doi:10.1038/nature06535
- Reeve, E. C. R. (1988). The Nematode *Caenorhabditis elegans*. Edited by William B. Wood and the Community of C. elegans Researchers. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. 667 pages. US \$97.00. ISBN 0 87969 307 X. *Genetics Research*, 52, 243-244.
- San-Miguel, A., & Lu, H. (2013). Microfluidics as a tool for C. elegans research. *WormBook*, 1-19. doi:10.1895/wormbook.1.162.1
- Schouest, K. R., Kurasawa, Y., Furuta, T., Hisamoto, N., Matsumoto, K., & Schumacher, J. M. (2009). The germinal center kinase GCK-1 is a negative

- regulator of MAP kinase activation and apoptosis in the *C. elegans* germline. *PLoS One*, 4(10), e7450. doi:10.1371/journal.pone.0007450
- Squiban, B., & Kurz, C. L. (2011). *C. elegans*: an all in one model for antimicrobial drug discovery. *Curr Drug Targets*, 12(7), 967-977. doi:10.2174/138945011795677854
- Sundaram, M. V. (2006). RTK/Ras/MAPK signaling. *WormBook*, 1-19. doi:10.1895/wormbook.1.80.1
- Tilmann, C., & Kimble, J. (2005). Cyclin D regulation of a sexually dimorphic asymmetric cell division. *Dev Cell*, 9(4), 489-499. doi:10.1016/j.devcel.2005.09.004
- Vaid, S., Ariz, M., Chaturbedi, A., Kumar, G. A., & Subramaniam, K. (2013). PUF-8 negatively regulates RAS/MAPK signalling to promote differentiation of *C. elegans* germ cells. *Development*, 140(8), 1645-1654. doi:10.1242/dev.088013
- Ward, S., & Carrel, J. S. (1979). Fertilization and sperm competition in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 73(2), 304-321. doi:10.1016/0012-1606(79)90069-1
- Whelan, J. T., Hollis, S. E., Cha, D. S., Asch, A. S., & Lee, M. H. (2012). Post-transcriptional regulation of the Ras-ERK/MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol*, 227(3), 1235-1241. doi:10.1002/jcp.22899
- Yoo, A. S., Bais, C., & Greenwald, I. (2004). Crosstalk between the EGFR and LIN-12/Notch pathways in *C. elegans* vulval development. *Science*, 303(5658), 663-666. doi:10.1126/science.1091639
- Zarkower, D. (2006). Somatic sex determination. *WormBook*, 1-12. doi:10.1895/wormbook.1.84.1



## BÖLÜM VI

# TATLI SU BENTİK OMURGASIZ FAUNANIN FİLOGENİSİ VE ADAPTASYONLARI

### *Phylogeny and Adaptations of Freshwater Benthic Invertebrate Fauna*

**Burcu YEŞİLBUDAK**

(Dr.) Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

E-mail: yesilbudak@gmail.com

Orcid: 0000-0002-3627-0024

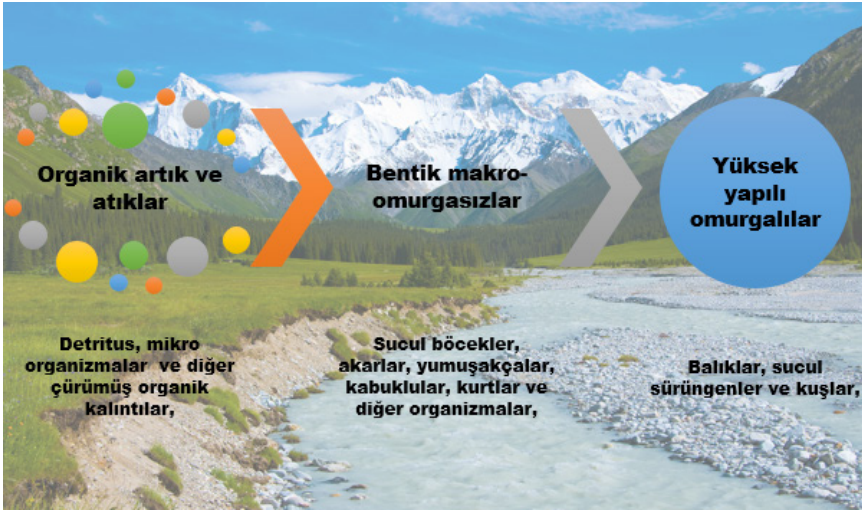
#### 1. Tatlı Su Bentik Omurgasızları

Tatlı su omurgasızları oldukça kirli habitatlardan, ekstrem yaşam alanlarına (kapsular, tuz gölleri) kadar çok çeşitli alanlarda dağılım göstermişlerdir (Klemm, Lewis, Fulk, ve Lazorchak, 1990). Böylece su ekosistemlerinin durumunu biyolojik yönden izlemede oldukça önemli olmuşlardır (Mandaville, 2000). Tatlı su bentik omurgasızları genellikle ekolojik olarak önemli ve bazı tipik özelliklere sahip olan grupları oluştururlar. Basit bir boyutlandırma ile bentik makro omurgasızlar, sucul ekosistem faunasının 500 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) açıklıklı bir elek sisteminden geçebilen boyuttaki kısmı oluşturur (Winterbourn, 1985). Buna karşın birçok makro omurgasız tür ilk yaşam safhalarında bu belirtilen boyutlardan direkt geçebilir. İlk yaşam safhalarında, türler içinde ve türe özgü spesifik gelişim gözlenir. Bu yaşam safhası bentik organizmaların beslenme ilgilerini, ikincil üretimi ve diğer ekolojik ilişkileri anlamada bize önemli bir bilgi sunar. Bu nedenle koleksiyon metodlarının uygulanabilmesi için ekologlar genel olarak analizlerde uygulanacak en iyi örnekleme için, en iyi ağ göz açıklığını 125-250  $\mu\text{m}$  olarak belirtmişlerdir (Hauer ve Stanford, 1981).

Birçok lotik sistemde yaşayan eklembacaklılar (böcekler, akarlar, kum pireleri, kerevitler), molluskalar (salyangoz, deniz minaresi kabukluları, midye, deniz tarağı), annelidler (segmentli kurtlar), nematodlar (yuvarlak kurtlar) ve

platyhelminthesler (yassı kurtlar) makro omurgasızların birçok şubesinden yüzlerce türü kapsamakla birlikte bunlar analizlerde önemli akarsu makro omurgasızları olmuşlardır. Sulak alanlarda tatlı su organizmaları arasında bentik omurgasızlardan özellikle sucul böcekler, akarlar, yumuşakçalar, kabuklular ve kurtların özellikle izlenmesi tavsiye edilmiştir (Carter, Nalepa, ve Rediske, 2006; Hellowell, 1986). Genel olarak özgür hareket etmekten ziyade nehir yatağında, yayvan kaya parçalarında, berrak sediment alanlarında, su yolunun dip yüzeyine birleşik halde ya da diğer bir şekilde yüzeylerde yerleşik halde; örneğin, dibe düşmüş ve oraya saplanmış ağaç dallarında, kök ve sucul bitkilerin yüzeylerinde bulunurlar. Su altı dip habitatına eğilimli olmalarından kaynaklı olarak akarsu makro omurgasızları bentik ya da toplu olarak makrozoobentos olarak adlandırılmıştır (Allan, 1978; Benke, Van Arsdall Jr., Gillespie, ve Parrish, 1984; Morse, Chapin, Herlong, ve Harvey, 1980).

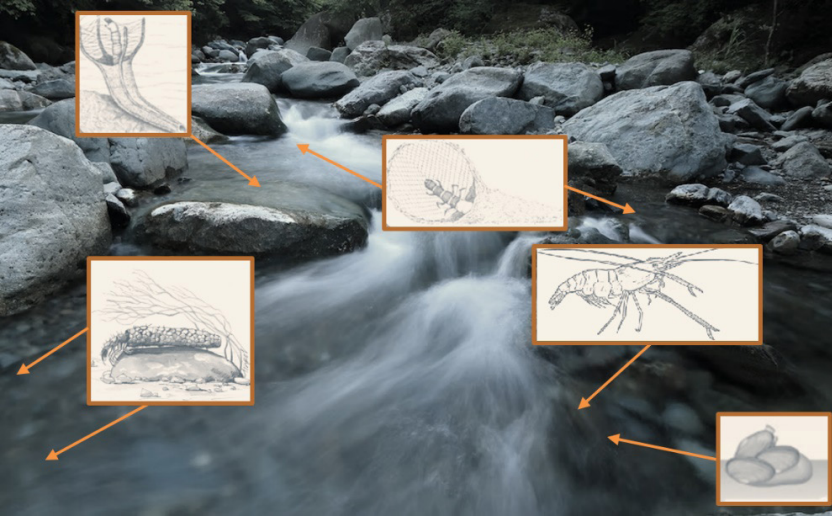
Akarsu habitatlarının önemli bir kısmını oluşturan yaprak ve dal döküntüleri, algler, taş parçaları, ölmüş canlı parçalar gibi organik madde kaynakları ile balıklar arasındaki besin ağının temel kilit noktası olarak bentik omurgasızlar görev görürler (Şekil 1).



Şekil 1. Tanrı Dağları vadisini besleyen akarsu kollarından biri.

Bu nedenle akarsu ekolojisinin temelinde yer alan omurgasız çalışmaları oldukça önemli olmuştur (Allan, 1995; Hynes, 1970). Böylece akarsuyun fiziksel ve kimyasal etkileşiminde dolaylı ya da doğrudan etkili olan bu biyolojik elemanların çeşitlilikleri akarsu ekosisteminin kendine özgü

karakterizasyonunda etkili olmuş ve doğal oluşum süreç mimarları olarak akarsu jeomorfolojisi üzerinde önemli etkilere neden olmuşlardır (Şekil 2). Benzer olarak akarsuyun doğal jeolojik durumundaki süreçler, iklimsel parametrelerdeki değişimler, peyzaj restorasyonları ve çeşitli birçok antropojenik kirlilik etkenleri doğrudan hidrolojik modelin içeriğini, yani inorganik ve organik maddelerin depolanma şeklini ve depolanma hızını etkilemiştir. Değişen çevrede biyolojik toplulukların bileşimi ve çeşitliliğinin ana yönlerini incelemeye kullanılan en önemli yöntemlerinden biri de metrikleri kullanma fikri olmuştur (Barbour vd., 1996; Kerans ve Karr, 1994). Bentik akarsular, nehirler ve göller gibi tatlı su kaynakları birçok bentik makro omurgasız türün multimetrik indekslerinin odak noktasıdır (Bonada, Prat, Resh, ve Statzner, 2006). Besin elementleri ve çözeltilerin akıntıyla taşınan kısmı kanal, yüzey ve yer altı suların etkileşimi ile akarsu biyotası birbiri ile sayısız ve çeşitli etkileşimlerde bulunmaktadır. Bu ve bunun gibi diğer birçok faktör bentik makro omurgasızların bolluğu, dağılımı ve akarsuyun mikro habitat yapısı için oldukça etkilidir (Yeşilbudak, 2022). Ayrıca akarsuyun kanal yapısı, su koridorlarının girişi, işlevi, hyporheic katman, ırmak kenarı ve su taşkını ovaların önemini de artırmaktadır (Gregory, Swanson, McKee, ve Cummins, 1991; Stanford ve Ward, 1992).



Şekil 2. Akarsuyun doğal mikro restorasyon elemanları.

## 2. Filogenileri ve Adaptasyon Mekanizmaları

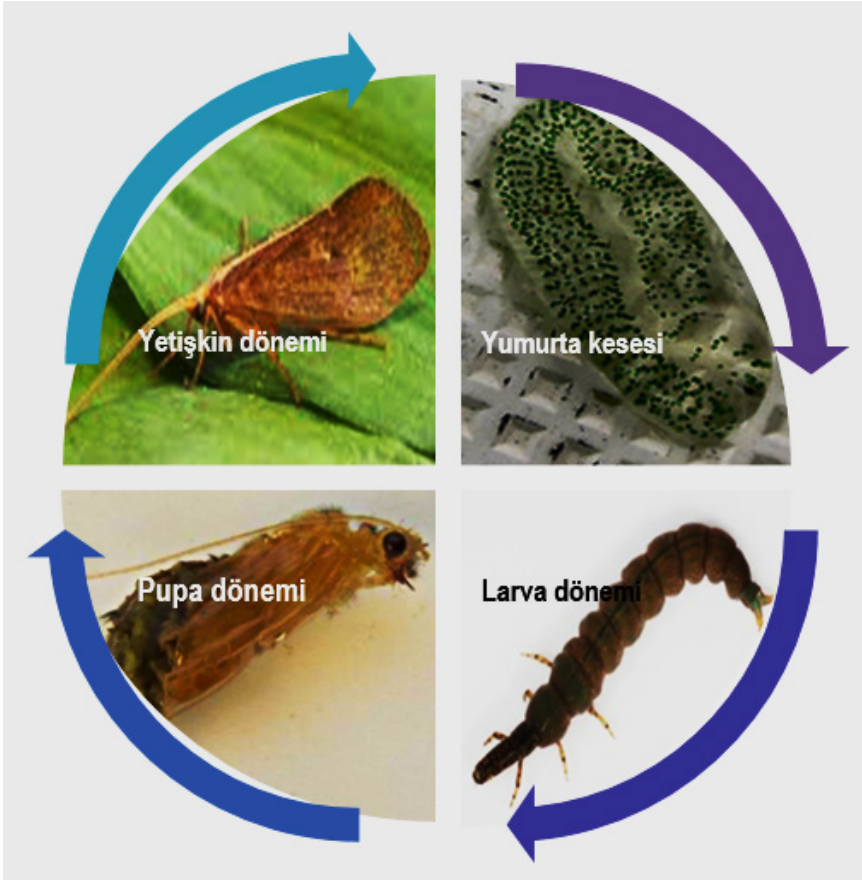
Filogeni tanımı en genel anlamda türün ya da türün üst taksonomik gruplarının soy gelişimi ve evrim geçmişi olarak bilinmektedir. Organizmaların taksonomik

özelliklerini içeren çalışmalar filogenetik çalışmalardan etkilenmiştir, fakat mantıksal olarak farklılıklar göstermektedir (Edwards, 1964). Akarsu makro omurgasızları bazı böcek taksonlarını (Insecta) yapısında bulundurur. Bu taksonların karasal türlerden köken aldığı zannedilse de aquatik sistemlerden köken almışlardır (örneğin; Mollusk ve Crustacea) (Merritt ve Cummins, 1996). Akarsu omurgasızları çok çeşitli taksonları içerir ve hiçbir takson sucul ekosistem böceklerinden daha fazla çalışılmamıştır (Merritt ve Cummins, 1996). Sucul sistemdeki böceklerin tür yoğunlukları, fonksiyonel yapıları, taksonomileri ve akarsu bentik yapısının özelliklerini incelemek adına bol miktarda tür toplanmıştır (Merritt ve Cummins, 1996). Genel olarak sucul böceklerin 13 sınıfı aklı gelse de, bunların sadece 5'i tam anlamıyla sucul türleri oluşturur. Bu türler evrimsel olarak hayat safhalarının en az birinde zorunlu olarak sucul ortamda yaşamışlardır; bu türleri yusufluklar (Dragonflies), kız böceği (Odonata), taş sineği (Plecoptera), mayıs sinekleri-birgün sinekleri (Ephemeroptera), kundak böcekleri (Trichoptera) ve büyük kanatlı böcekler (Megaloptera) oluşturur. Bu sucul habitattaki sınıfların birkaçı yüksek tür zenginliğini sergilemektedir (çoğu kez bin tür gibi), buna rağmen kalan 8 sınıf kara habitatına adapte olmuştur. Örneğin kınkanatlılar (Coleoptera) ve gerçek sinekler (Diptera) sucul türlerin çoğunu, tüm sucul sınıfların herhangi birinden daha fazlasını içerir (Merritt ve Cummins, 1996).

Sucul böceklerin filogenlerinin nasıl ayrıldığı oldukça ilginç olmakla birlikte, aslında böceklerin tatlı su ekosistemlerini birçok farklı yolla istila etmesinden başka bu böceklerin evrimi üzerine elimizde kayda değer bilgi oldukça azdır (Resh ve Solem, 1996). Akarsu ekosistemlerinde organizmaların ihtiyaç duydukları oksijenin fiziksel ortamda tutulup rezerv edilmesi ve oksijenin tekrar tekrar çözülmesi aşamasında türler için oldukça zor yaşamsal durumlar oluşurken, bu karmaşık fizyolojik süreçlerin üstesinden gelmek için değişik morfolojik adaptasyonlar canlılık için tür çeşitliliğini oluşturmuştur (Eriksen, Resh, ve Lamberti, 1996). Lotik sistemlerde bazı bentik türler oksijenin atmosferden alınması için şnorkel analogu ya da hava baloncuğunu depolayarak tıpkı SCUBA dalışındaki gibi analog olarak ihtiyaç duyulan oksijeni almak için aygıtlar geliştirmişlerdir. Birkaç tür ise omurgalıların hemoglobin analogu gibi solunum pigmenti kullanmış ve birçok tür ise sudaki çözülmüş oksijeni almak için trake solungaçları geliştirmiştir (Eriksen, Resh, ve Lamberti, 1996). Bentik su içerisinde olduğu kadar su çevresindeki aralıksız devam eden hayat için morfolojik adaptasyonlar da geliştirilmiştir. Akarsu yüzeyi alt su katmanındaki organizmalar üzerine bir basınç uygulayarak onların bir deniz otobüsü

gibi hareket etmesini sağlar, bu durum onların vücut ve ayak kenarlarının sürüklenme boyunca sert bir yapı almasını sağlamıştır (Resh ve Solem, 1996). Yürerken akarsu akıntısı vücudun direncini azaltmış, düz yüzeylere tutunmak için vantuz ve biraz değişmiş solungaçlar eklenmiştir. Yüzey çeşitliliğine bağlı olarak bacaklar ve anal kancalar gelişmiştir (Resh ve Solem, 1996). Trichoptera, Lepidoptera ve Diptera'da çok sayıda ipek ağlar, yiyecek toplamada benzer bir tutma kancası görevi görür. Bu ipeksi kancalar tatarcık sineklerinde (Diptera), güve larvalarında (Insecta) ve evcikli böceklerde (Trichoptera) barınak olarak bu organizmalara sığınak görevi görmüşlerdir. Evcikli böcekler tırtıl görünümülü lârva dönemi metamorfozlarını aquatik alanda geçirmektedirler (Şekil 3). Predatör organizmalardan korunmak için kendi çevrelerine tüp şeklindeki yaşam alanlarını inşa edebilecekleri bir çeşit ipek üretme sistemine sahiptirler. İpek ağlarla ördükleri bu yaşam alanlarını kırıntı vejetasyon parçaları, çakıl taşları ve akarsuyunun bentik alanlarından buldukları malzemeleri kullanarak düzenlerler. Akarsu habitatında bu malzemelerle sadece o akarsuya özel ve ilginç yapıların oluşması sağlanırken, bir yandan lârvalar için de mükemmel bir kamuflaj tasarlanmış olur. Evcikli böceklerin oluşturduğu bu yuvalar akarsudan toplanan değişik malzemeler sayesinde düşmanlarının içeriye giremeyeceği kadar sağlam ve dayanıklı olur. Organizmaların vücutlarının en arkasında var olan çengeller ise buldukları yerde sürünmelerini, düşmandan korunmalarını kolaylaştırır. Larvaların su altındaki metamorfoz döngüsü sona erdiğinde koza yapmaya başlarlar ve koza içerisindeyken de çok fazla değişiklikler geçirirler. Bu değişimler tamamlandığında organizma ipekten yapılmış yuvasını açarak dışarı çıkar. Kıyıya ulaştınca derisini atar ve güve şeklini alır. Yeni yaşam safhasıyla birlikte bir eş bulmak için suyu terk eder (Holzenthal, Thomson, ve Ríos-Touma, 2015), (Şekil 3).





**Şekil 3.** Evcikli böceklerde yaşam döngüleri.

Bu akıp giden su dinamiğinde hayatta kalan ve neslini devam ettiren canlılar daha fazla hayatta kalabilmek için özgün adaptasyonlarını karakterize ederler. Hidrolojik, ekstrem, termal, tropikal özellikli birçok akarsu çeşidi oldukça dinamiktir ve makro omurgasızların çeşitliliğini ve adapte olabilirliliğini geleneksel olarak yansıtır (Butler, 1984). Bazı türler su akıntısına kavuşana kadar özel olarak efemeral sistemlere uyku halindeki yumurtalarıyla adapte olmuşlardır (Williams, 1987).

Buna ilaveten birbirine yakın türler benzer besin fonksiyonlarını yerine getirmektedirler (Hauer ve Stanford, 1982a; Hauer ve Stanford, 1986). Diğer evrimsel hayat safhalarında mevsimsel zamanlamaya bağlı olarak canlılar adapte olmuşlar, mevsimsel uyku haline geçmişler ve yetişkin çiftler karşılıklı olarak fenomen bırakmışlardır (Resh, Jackson, ve Wood, 1987). Hayat safhalarının

uzunluğu içindeki farklılıklar da oldukça önemli ve değişkendir. Voltinizim kabaca bir böceğin doğal koşullarda bir yılda verdiği döl sayısıdır. Buna göre bazı türler yılda birkaç tam hayat döngüsüne sahiptir ki buna multivoltinizim denir. Yılda bir hayat döngüsü bivoltin, iki ya da üç hayat döngüsüne ise semivoltin denir. Ayrıca daha soğuk ortamlarda bulunan semivoltinlerde türün dağılımının oranı, özel tarihsel aralıklı hayat safhaları için univoltin şekle dönüşebilir. Bu durum seçimsel ya da tesadüfi coğrafyadan kaynaklanıyor olabilir. Örneğin; *Dicosmoecus gilvipes* Montana'nın dağ akarsularında semivoltin döngü geçirirken, Oregon ve California'nın kıyısal akarsularında univoltin döngü geçirmektedir (Hauer ve Stanford, 1982b). Tatlı su bentik omurgasız türlerinde etolojik adaptasyonlar oldukça çeşitli ve ilginç olmuştur. Bunlardan yiyecek kaynaklarının toplanması için toplama davranışları, gelecek nesillerin yumurtadan çıkış başarısı ve devamı için üreme davranışı, koloni kurma, yiyecek arama, avcudan saklanma gibi temel yönelme davranışları örnek verilebilir (Wiley ve Kohler, 1984). Örneğin yönelme davranışı ile bentik hayvanların isteyerek akarsuya girip aşağı akarsu kesimlerine gitmeleri oldukça ilginçtir; son yirmi yılı aşkın süre boyunca akarsu ekologları bu konuyla oldukça çok ilgilenmişlerdir (Brittain ve Eikeland, 1988; Müller, 1974; Waters, 1972). Bentik omurgasızların habitat fonksiyonlarının yapısı suyun oluşum süreci, yiyecek kaynakları, besin dinamikleri, kıyı vejetasyonları ve diğer birçok faktör çok yakından etkilidir (Allan, 1995; Cummins, 1974; Hynes, 1970; Hynes, 1975). Bir akarsuyun su kalite derecesi (Vannote, Minshall, Cummins, Sedell, ve Cushing, 1980) akarsu restorasyonları (Ward ve Stanford, 1983) ve çevresel kirlilikler (Xu, Wang, Duan, ve Pan, 2014) gibi çok çeşitli faktörlerle etkilenebilir ve zamanla değişebilir.

Makro omurgasızların dağılımında ve tür çeşitliliğinde akarsu kolları arasındaki değişimlerin orta ve geniş boyutta olması etkili olmaktadır (Brönmark, Herrmann, Malmqvist, Otto, ve Sjöström, 1984; Malmqvist ve Hoffsten, 2000). Akarsu kenarındaki komüniteler ile yaprak dökken ağaçların yoğunluğu makro omurgasızlar için özel beslenme bölgeleridir. Bitki ve yaprak döküntüleri bentik canlıların besin ağına girer. Perifitonda bazı baskın türler sucul alanda çayır alanların oluşmasıyla beslenirler ve burada bir ekosistem birliği oluşturlar. Benzer besin kaynakları üzerinden beslenen ve benzer beslenme mekanizmaları geliştiren bu benzer fonksiyonel omurgasız grupları nehir boyunca yayılma eğilimindedirler (Merritt ve Cummins, 1996). Örneğin örme ağ yapan Hydropsychidae familyası geniş nehir havzalarında oldukça yaygın bir şekilde görülür. Bu nedenle onların dağılımı akarsu kalitesinin derecesinin

tahmin edilmesinde önemli olmaktadır. Bazı türler birinci ve ikinci sıra akarsu kollarında bulunur. Diğer temel türler akarsuyun üçüncü ve beşinci sıra akarsu kollarının ortaları boyunca uzanırlar. Bazı türler sadece akarsuyun ana ve en geniş kısımlarını tercih ederler (Merritt ve Cummins, 1996). Hydropsyhid türlerin her birinin ipek iplikten bir yakalayıcı kancası vardır. Bu kancalar akışkan sudaki besinin tutulmasına yardım eder. Buna rağmen özel habitatların seçiminde yiyecek kaynakları ve sıcaklık rejimlerinin etkisi bu türlerin dağılımının derecelendirilmesi için tahmin edilebilir bir uzaktan algılama sunar. İnsanlar ilk zamanlarda akarsu omurgasızlarını toplamışlar ve sık sık buldukları bu canlıların habitatlarının şaşılacak derecede çeşitliliği ve komünitelerin kompleksliği karşısında büyülenmişlerdir. Bazı akarsu omurgasızları çalkantılı alanlarda hayatta kalmak için çeşitli yapılar geliştirmişlerdir; yapışkan diskler, kancalar ve ipek iplerle bahsedildiği gibi kendilerini bentik alana tutturmuşlardır. Akarsuyun havuzcuk kısmındaki diğer türler ise havuzcuk ve durgun suların sediment kısmında hareket etmek için özel vücut yapıları geliştirmişlerdir. Birçok tür yaprak yığınlarıyla çevrili alanlarda yaşar ve bu yapraklarla beslenirler. Diğerleri ise ağaç kabuklarını ve odun parçalarını oyarak, organik maddenin parçalanması aşamasında fayda sağlarlar (Merritt ve Cummins, 1996).

Bentik omurgasızları tanımaya yönelik koleksiyon oluşturmada, alan izlemede (Hellawell, 1986; Merritt, Resh, ve Cummins, 1996), proje geliştirmede (Norris, McElravy, ve Resh, 1992; Resh, 1979), matematik ve istatistiksel analizlerde (Allan, 1984; Elliott, 1977; Norris ve Georges, 1993) ciddi anlamda çok fazla örnekleme ve inceleme yapılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde akarsu bentik omurgasızları örneklemede gerekli teknik donanımına sahip olabilmek, laboratuvar çalışmaları için örneklerin korunması ve saklanmasını sağlayabilmek, akarsu bentik omurgasızların çeşitliliği ve bolluğu hakkında konulara hakim olmak, türlerin dağılım bolluklarını gözden geçirebilmek, mikro habitatların kullanımı ve işlevlerini inceleyebilmek, temel öğrenme konusu olmuştur.

### **3. Akarsu Bentik Omurgasız Örnekleme Yöntemleri ve Filogenetik Çalışmalar**

Geçen yarımyüzyıldabirçok farklı tip örnekleme ekipmanı akarsu omurgasızlarının sistematigi ve koleksiyonu için tasarlanmıştır. Günümüzde ise sadece en önemli çalışmalar için birkaç standart örnekleme ekipmanı kullanılmaktadır. Akarsu makro omurgasızları genellikle akarsuyun dip kısmında toplanmışlardır. Örneğin ağır taşlarda, dip çakıllarda ve akarsuyun aşağı kısımlarındaki ağlarda bu canlılar

yakalanırlar. En önemli örnekleyiciler akarsuyun dip yapısını tanımlamak için tasarlanmıştır (0.1-0.5 m<sup>2</sup>). Akarsuyun dip katmanında el ya da ayakla itekleme hareketleri yaparak canlılar hareket ettirilir, akıntıya doğru süpürme ya da yerinden oynatma yapılarak canlılar tutulur. Akarsu bentik omurgasız örnekleme için diğer iki önemli ekipman Surber (1937) ya da Hess (1941) isteğe bağlı olarak kullanılır. Her iki örnekleyici de akarsu derinliği 30 cm'den küçük ve sınırlı akarsular için tasarlanmıştır. Diğer bir akarsu örnekleme ekipmanı ise tekmeleme ağıdır (kick net); ağın ön kısmına sürüklenme esnasında tekme atıldığı için bu ifade kullanılmıştır. Bu ağın yapımı oldukça basittir ve kolaylıkla üretilebilir. Beşyüz µm göz açıklığı olan Nitex ağ 1x1 m<sup>2</sup> desteklenir, sonra bu kare 2-3 cm çaplı 1.25 m uzunlukta 2 tahta çıtaya çiviyle monte edilir. Fakat kullanılması için iki kişiye gerek vardır. Bir kişi tekmeleme ağını akarsu akıntısına doğru yüzeye yatay yöneltmek kaldırır. Ağın kenar kısmı örneğe güçlü geldiği anda akıntı içinde ağın dip kısmı düşer. Sopaların her birinden ağ geriye hafifçe yatınca ağın üst kısmı tutulur. Arazi örnekleme, ağın ön kısmına 0.64-0.95 cm çaplı tel çubuk 0.5m<sup>2</sup> aralıklı çerçeve yapılması ile belirlenir. İkinci kişi ise çerçeve içindeki taşları toplar dikkatlice taşları fırçalar ve yıkar. Toplanacak bentik omurgasız örnekleri hızlı bir şekilde türlere göre dağıtılır (Brua, Culp, ve Benoy, 2011). Hauer ve Stanford (1981) tasarladıkları kepçeyi, dışına 250 µm içine 125 µm göz açıklığı olacak şekilde Nitex ağı ile tasarlamışlardır. Böylelikle onlar, bu kepçeyle 500 µm'de yakalanamayan ergin dönemli olmayan böcek larvalarını da yakaladılar. Akarsu çalışmalarında geniş nehirler için yumuşak sedimden kum ve çamur örnekleri sık sık ve gerekli olduğu için sadece yaygın D örnekleme kepçesi kullanılır (Cuffney, Gurtz, ve Meador, 1993). Bu ekipman odun ve dal parçalarının yoğun olduğu problemlili örnekleme alanlar ile yumuşak sedimler ve taşlık alanlar için kullanılabilir. Tüm bu belirtilen ekipmanlarla alınan örnekler 20 litrelik plastik kovalarda yıkanır ve orijinal ≤500 göz açıklığı olan bir elekten geçirilerek plastik kavanozlarda %70 etanol solüsyonunda saklanır. En iyi çözelti %95'lik etanol çözeltisidir. Örnek içinde kalan tahmini su, vücut sıvısı ve diğer organik maddeler %70 etanol konsantrasyonunda seyreltilir. İdeal olarak 24-48 saat içinde örnekler tasnif edilerek numune bozulmadan koleksiyonu yapılır. Örnek numuneleri neopren tıpalı ve küçük cam şişelerde %70 etanol solüsyonunda, daha sonra tekrar incelemek için etiketlenerek muhafaza edilir.

Kantitatif örnekler ekolojik çalışmalarda önemlidir. Çünkü araziden toplanan örneklerin tekrar sayısı ve bunun standart bir kural olarak koleksiyonda bekletilmesi ileriki çalışmalar için önemli olmuştur. Omurgasız örneklerinin sayımını yapmak oldukça zaman alır. Bu nedenle öncelikle ne seviyede bir

sınıflandırma yapmamız gerektiğini bilmemiz gerekir. Bunun için objektif olmak ve teşhis anahtarlarından yararlanmak önemlidir. Böcekler için familya bazlı sınıflama yeterli olurken, tek cins olarak ele alınan anahtarlarda tür seviyesinde sınıflandırma yapmamız gerekir. Ayrıca örnekleri çalışmak çok dikkat ister; omurgasız örnekleri organik maddelerle birlikte karışık durumda bulunduğu için örneklerin tasnifi oldukça zor ve emekli olabilmektedir. Karışık yapıda doğada bulunan türleri boyama yöntemiyle incelemek çalışmayı hızlandırır ve kolaylaştırabilir. Çalışmada bazı anahtar türler sadece belirli habitatlara özgü olduğundan tanımlamada bize kolaylık sağlar. Bunları tespit edince ve işin içine büyük omurgasızlar da girince kısıtlı zamanı daha da iyi değerlendirmiş oluruz (Cuffney, Gurtz, ve Meador, 1993).

### Kaynakça

- Allan, J. D. (1978). Trout predation and the size composition of stream drift. *Limnol. Oceanogr.*, 23, 1231-1237.
- Allan, J. D. (1984). The size composition of invertebrate drift in a Rocky Mountain stream. *Oikos*, 43, 68-76.
- Allan, J. D. (1995). *Stream ecology*. London, UK: Chapman & Hall.
- Barbour, M. T., Gerritsen, J., Griffith, G. E., Frydenbourg, R., Mccarron, E., White, J. S., ve Bastian, M. L. (1996). A framework for biological criteria for Florida streams using benthic macroinvertebrates. *J. North Am. Benthol. Soc.*, 15, 185-211.
- Benke, A. C., Van Arsdall Jr., T. C., Gillespie, D. M. and Parrish, F. K. (1984). Invertebrate productivity in a subtropical blackwater river: The importance of habitat and life history. *Ecol. Monographs*, 54, 25-63.
- Bonada, N., Prat, N., Resh, V. H., ve Statzner, B. (2006). Developments in aquatic insect biomonitoring: a comparative analysis of recent approaches. *Annu. Rev. Entomol.*, 51, 495-523.
- Brittain, J. E. ve Eikeland, T. J. (1988). Invertebrate drift - A review. *Hydrobiol.*, 166, 77-80.
- Brönmark, C., Herrmann, J., Malmqvist, B., Otto, C., ve Sjöström, P. (1984). Animal community structure as a function of stream size. *Hydrobiol.* 112, 73-79.
- Brua, R.B., Culp, J.M., ve Benoy, G.A. (2011). Comparison of benthic macroinvertebrate communities by two methods: Kick-and U-net sampling. *Hydrobiol.*, 658(1), 293-302.

- Butler, M. G. (1984). Life histories of aquatic insects. Pages 24-55 in V. H. Resh and D. M. Rosenberg (Eds.) *The Ecology of Aquatic Insects*. Praeger, New York, NY.
- Carter, G. S., Nalepa, T. F., Rediske, R. R. (2006). Status and trends of benthic populations in a coastal drowned river mouth lake of Lake Michigan. *J. Gt. Lakes Res.*, 32(3), 578-595.
- Cummins, K. W. (1974). Structure and function of stream ecosystems. *BioSci.*, 24, 631-641.
- Cuffney, T. F., Gurtz, M. E., ve Meador, M. R. (1993). *Methods for collecting benthic invertebrate samples as part of the National Water-Quality Assessment Program (Vol. 93, No. 406)*. US: US Geological survey.
- Edwards, A. W., (1964). Reconstruction. *Phenetic and Phylogenetic Classification*, 6, 67-76.
- Elliott, J. M. (1977). *Some Methods for the Statistical Analysis of Samples of Benthic Invertebrates*. Cumbria, UK: Freshwater Biological Association Scientific Publication.
- Eriksen, C. H., Resh, V. H., ve Lamberti, G.A. (1996). Aquatic insect respiration. R. W. Merritt ve K. W. Cummins (Der.). *An Introduction to the Aquatic Insects of North America*, içinde (ss. 29-40). Dubuque, IA: Kendall/Hunt.
- Gregory, S. V., Swanson, F. J., McKee, W. A., ve Cummins, K. W. (1991). An ecosystem perspective of riparian zones. *BioSci.*, 41, 540-551.
- Hauer, F. R. ve Stanford, J. A. (1981). Larval specialization and phenotypic variation in *Arctopsyche grandis* (Trichoptera: Hydropsychidae). *Ecol.* 62, 645-653.
- Hauer, F. R. ve Stanford, J. A. (1982a). Ecology and life histories of three net-spinning caddisfly species (Hydropsychidae: Hydropsyche) in the Flathead River, Montana. *Freshwat. Invertebr. Biol.* 1, 18-29.
- Hauer, F. R. ve Stanford, J. A. (1982b). Bionomics of *Dicosmoecus gilvipes* (Trichoptera: Limnephilidae) in a large western montane river. *Am. Midl. Nat.*, 108, 81-87.
- Hauer, F. R. ve Stanford, J. A. (1986). Ecology and coexistence of two species of *Brachycentrus* (Trichoptera) in a Rocky Mountain river. *Can. J. Zool.*, 64, 1469-1474.
- Hellawell, J. M. (1986). Biological indicators of freshwater pollution and environmental management. London: Elsevier Applied Science Publishers.
- Hess, A. D. (1941). New limnological sampling equipment. *Limnol. Soc. Am. Spec. Publ.*, 6, 1-5.

- Holzenthal, R. W., Thomson, R. E., ve Ríos-Touma, B. (2015). Order Trichoptera. *Thorp and Covich's Freshwater Invertebrates* içinde (ss. 965-1002). Cambridge: Academic Press.
- Hynes, H. B. N. (1970). *The Ecology of Running Waters*. Toronto, Canada: University of Toronto Press.
- Hynes, H. B. N. (1975). The stream and its valley. *Verh. Int. Ver. Theor. Angew. Limnol.*, 19, 1-15.
- Kerans, B. L. ve Karr, J. R. (1994). A benthic index of biotic integrity (B-IBI) for rivers of the Tennessee Valley. *Ecol.App.*, 4, 768-785.
- Klemm D. J., Lewis P. A., Fulk F., ve Lazorchak J. M. (1990). *Macroinvertebrate field and laboratory methods for evaluating the biological integrity of surface waters*. US: U.S. Environmental Protection Agency (EPA 600/4-90/030).
- Malmqvist, B. ve Hoffsten, P. O. (2000). Macroinvertebrate taxonomic richness, community structure and nestedness in Swedish streams. *Arch. Hydrobiol.*, 150, 29-54.
- Mandaville, S. M. (2000). *Limnology: Eutrophication and Chemistry, Carrying Capacities, Loadings, Benthic Ecology, and Comparative Data: a Compendium of Synopses-1, 2, 3, 13, and 14*. Halifax: Soil & Water Conservation Society of Metro Halifax.
- Merritt, R. W. ve Cummins K. W. (1996). *An Introduction to the Aquatic Insects of North America*. Dubuque, IA: Kendall/Hunt.
- Merritt, R. W., Resh, V. H., ve Cummins, K. W. (1996). Design of aquatic insect studies: Collecting, sampling, and rearing procedures. R. W. Merritt, ve K. W. Cummins (Der.). *An Introduction to the Aquatic Insects of North America* içinde (ss. 12-28). Dubuque, IA: Kendall/Hunt.
- Müller, K. (1974). Stream drift as a chronobiological phenomenon in running water ecosystems. *Annu. Rev. Ecol. Systemat.*, 5, 309-323.
- Morse, J. C., Chapin, J. W., Herlong, D. D., ve Harvey, R. S. (1980). Aquatic insects of Upper Three Runs Creek, Savannah River Plant, South Carolina. Part I: Orders other than Diptera. *J. the Georgia Entomol. Soc.*, 15, 73-101.
- Norris, R. H., McElravy, E. P., ve Resh, V. H. (1992). The sampling problem. P. Calow ve G. E. Petts (Der.). *The Rivers Handbook: Hydrological and Ecological Principles. Vol. 1* içinde (ss. 282-306). Oxford, UK: Blackwell Scientific.
- Norris, R. H. ve Georges, A. (1993). Analysis and interpretation of benthic macroinvertebrate surveys. D. M. Rosenberg ve V. H. Resh (Der.).

- Freshwater Biomonitoring and Benthic Macroinvertebrates* içinde (ss. 234-286). New York, NY: Chapman & Hall.
- Resh, V. H. (1979). Sampling variability and life history features: Basic considerations in the design of aquatic insect studies. *J. the Fish. Res. Board Can.*, 36, 290-311.
- Resh, V. H. ve Solem, J. O. (1996). Phylogenetic relationships and evolutionary adaptations of aquatic insects. R. W. Merritt ve K. W. Cummins (Der.) *An Introduction to the Aquatic Insects of North America* içinde (ss. 98-107). Dubuque, IA: Kendall/Hunt.
- Resh, V. H., Jackson, J. K., ve Wood, J. R. (1987). Techniques for demonstrating sex pheromones in trichoptera. M. Bournaud ve H. Tachet (Der.). *5th International Symposium on Trichoptera* içinde (ss. 161-164). The Hague, Netherlands: Dr. W. Junk Publishers.
- Stanford, J. A. ve Ward, J. V. (1992). Management of aquatic resources in large catchments: Recognizing interactions between ecosystem connectivity and environmental disturbance. R. J. Naiman (Der.). *Watershed management* içinde (ss. 91-124). New York, NY: Springer-Verlag.
- Surber, E. W. (1937). Rainbow trout and bottom fauna production in one mile of stream. *Trans. Am. Fish. Soc.*, 66, 193-202.
- Vannote, R. L., Minshall, G. W., Cummins, K. W., Sedell, J. R., ve Cushing, C. E. (1980). The river continuum concept. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 37, 130-137.
- Ward, J. V. ve Stanford, J. A. (1983). The intermediate-disturbance hypothesis: An explanation for biotic diversity patterns in lotic ecosystems. T. D. Fontaine III ve S. M. Bartell, (Der.). *Dynamics of Lotic Ecosystems* içinde (347-356). Kent: Ann Arbor Science, The Butterworth Group.
- Waters, T. F. (1972). The drift of stream insects. *Annu. Rev. Entomol.*, 17, 253-272.
- Wiley, M., ve Kohler, S. L. (1984). Behavioral adaptations of aquatic insects. V. H. Resh ve D. M. Rosenberg (Der.). *The Ecology of Aquatic Insects* içinde (ss. 101-133). New York, NY: Praeger.
- Williams, D. D. (1987). *The Ecology of Temporary Waters*. Portland, OR: Timber Press.
- Winterbourn, M. J. (1985). Sampling stream invertebrates. R. D. Pridmore ve Cooper A. B. (Der.). *Biological monitoring of freshwaters: proceedings of a seminar. Water and soil miscellaneous publication no. 83* içinde (241-258). Wellington: National Water and Soil Conservation Authority.



- Xu, M., Wang, Z., Duan, X., ve Pan, B. (2014). Effects of pollution on macroinvertebrates and water quality bio-assessment. *Hydrobiol.*, 729(1), 247-259.
- Yeşilbudak, B. (2022). Mini Bio-Ecological Scale Indicators Used in Comparison of Water Quality Criteria of Wetlands. *Int. Multiling. J. Sci. Tech.*, 7, 5358-5362.

## BÖLÜM VII

# FARKLI KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN AMİLAZ VE LİPAZ ENZİMİ AÇISINDAN TARANMASI

### *Screening of Bacteria Isolated From Different Sources for Amylase and Lipase Enzymes*

Kübra ÖZTAT<sup>1</sup>, Dilara ULUSOY<sup>2</sup>, Cansu FİLİK İŞÇEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>(Y.L. Öğrencisi), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Fen Bil. Enstitüsü,  
kocakkubra1995@gmail.com  
Orcid: 0000-0002-9212-3125

<sup>2</sup>(Y.L. Öğrencisi), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Fen Bil. Enstitüsü,  
dulusoyl33@gmail.com  
Orcid: 0000-0003-2878-5471

<sup>3</sup>(Prof. Dr.) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Eğitim Fakültesi,  
cfilik@gmail.com  
Orcid: 0000-0001-5463-8825

## 1. GİRİŞ

Canlı yaşamının temelinde kimyasal reaksiyonlar yer alır ve bu reaksiyonların olağan hızları yavaş ilerlemektedir. Ancak canlı organizmalarda bulunan enzimler sayesinde bu kimyasal reaksiyonların hızında artış gözlenmektedir. Enzimler, organizmalarda biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran, büyük çoğunluğu protein yapılı, suda çözünen, renksiz ve spesifik çalışan biyolojik katalizörlerdir. Reaksiyona giren enzimlerde miktar

ve yapı olarak bir değişiklik gözlenmemesi de enzimlerin bir diğer özelliğidir (Robinson, 2015: 1-9).

Enzimler, apoenzim (apoprotein) ve koenzim/kofaktör olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Apoenzim, enzimin hangi maddeye etki edeceğini belirlerken koenzim, enzimin aktivite gösterebilmesi için gerekli kompleks organik moleküldür (Çevik, 2017:4-7).

Günümüzde 400 civarında enzimin varlığı bilinmekte olup bunlardan 200 kadarı ticari olarak kullanılmaktadır. Amilaz ve lipaz enzimleri de tekstil, kağıt, yiyecek, deterjan gibi endüstrilerde sıklıkla kullanılan ticari enzimler arasında yer almaktadır (Abdou, 2019: 4; Tiwari vd., 2015: 1887).

Amilaz enzimi, 1811 yılında buğday çalışmaları sırasında Kirchoff tarafından nişastayı parçalayan enzimin bulunmasıyla ilerleyen zamanlarda farklı bilim insanları tarafından tükürükte, serumda, pankreasta ve idrarda da keşfedilmiştir. 1925 ve 1930 yıllarında iki farklı bilim insanı tarafından malttaki nişastayı sindiren enzimler  $\alpha$  ve  $\beta$  amilaz olarak sınıflandırılmıştır (Karnwal ve Nigam, 2013: 354-360 ; Okumuş, 2021: 1-6).

Amilaz enzimleri nişastadaki glikozidik bağı hidrolize etme şekillerine göre endo-amilaz ve ekzo-amilaz olarak sınıflandırılmaktadır. Endoamilaz enzimleri, amilopektin ve amiloz zincirlerinin  $\alpha$ ,1-4 glikozidik bağlarını parçalayabilmektedir. En iyi bilinen endoamilaz ise  $\alpha$ -amilazlardır.  $\alpha$ -Amilazlar, glikozid hidrolazlar grubunun üyesi bir enzim olup 30 farklı reaksiyon oluşumu ve ürün spesifikliği sağlamaktadır. Sınıflandırılmaları, katalitik alanlarında tanımlanması iyi yapılmış aminoasit dizilerinin birincil yapılarının benzerliklerine göre yapılmakta olup glikozid hidrolazlar (GH)13 ailesine ait kabul edilmektedir (Okumuş, 2021: 1-4).

Ekzoamilaz enzimleri; amiloglukozidaz, glukoamilaz (EC 3.2.1.3) ve  $\alpha$ -glukozidaz (EC 3.2.1.20) enzimleri gibi  $\alpha$ ,1-4 glikozidik bağı yanı sıra  $\alpha$ ,1-6 glikozidik bağlarını da parçalayabilirken  $\beta$ -amilazlar ise yalnızca  $\alpha$ ,1-4 glikozidik bağı parçalayabilmektedir. Ekzoamilaz enzimleri, amiloz veya amilopektindeki dış glikoz üzerinde etkilidir, bu sebeple yalnızca glikoz, maltoz ve  $\beta$ -limit dekstrin üretimi yapmaktadırlar (Pandey vd., 2000: 138-150).

$\gamma$ -Amilazlar ise,  $\alpha$ ,1-6 glikozidik bağlarını parçalayıp buna ek olarak amilopektinin indirgeyici olmayan ucundaki  $\alpha$ ,1-4 glikozidik bağlarını da parçalayarak glikoz üretimini sağlamaktadır (Tiwari vd., 2015: 1887).

Amilaz enzimleri birçok kaynaktan elde edilebildikleri gibi; maliyet, zaman, proses kontrolü ve hakimiyeti gibi konularda kolaylık sağladığı için

çoğunlukla mantar ve bakteriler kaynak olarak kullanılmaktadır. Endüstriyel kullanımlar için bakteri (çoğunlukla *Bacillus sp.*) kaynaklı amilazlar; büyüme hızı, pH ve sıcaklık stabiliteilerinin fazla olması, hücre dışına protein salgılama kapasiteleri dolayısıyla daha fazla tercih edilmektedir (Naidu ve Saranraj, 2013: 274-276).

Amilaz enziminin uygulama alanları ise başlıca; nişasta sindirimi yapabilmelerinden dolayı ekmek ve mayasız ekmek endüstrisi, tekstil endüstrisi, şeker ve glikoz endüstrisi, kağıt endüstrisi, alkol endüstrisi, deterjan endüstrisi, çikolata endüstrisi, nişasta işleme atık suyunun arıtılması, çeşitli tıbbi ve klinik kimya analizleri olarak sayılabilir (Dayıoğlu, 2017:12-19).

Günümüzün bir diğer ticari enzimi lipazlardır. Lipaz, insan pankreas hücreleri ile çalıştığı sırada Claude Bernard tarafından 1846 yılında keşfedilmiştir. Trigliseritlerin hidrolizini katalizleyebilme ve ester sentezi yapabilme özellikleri ise 1927 yılında gözlenmiştir. Lipazların varlığının 1901 yılında *Bacillus* cinsi bakterilerde keşfedilmesiyle birlikte hayvan pankreasından üretimlerinin yanı sıra mikroorganizma kaynaklı üretimleri de başlamıştır (Abdou, 2019: 4,18).

Lipazlar, hidrolaz grubunun üyesi bir enzim olup katalitik aktiviteleri çoğunlukla maddelerin katı hallerine bağlıdır. Lipidlerin biyolojik dönüşümlerini sağlamalarıyla da doğada sık sık karşımıza çıkan lipazlar işlevlerinden dolayı esterazlarla kıyaslanma ve karıştırılmalarına rağmen, hem sulu hem de susuz arayüzlerdeki faaliyetleri sebebiyle esterazlardan farklılaşmaktadır (Tokak, 2016: 27-30).

Lipaz enzimleri bitki, hayvan, böcek ve mikrobiyal kaynaklı olabilmektedir. Mikrobiyal kaynaklılar, hem üretim kolaylıkları hem de endüstriyel kullanımlar açısından daha verimli olmalarıyla diğer kaynaklara kıyasla daha fazla talep görmektedir. Mikrobiyal kaynaklı lipaz enzimi ile yapılan çalışmalar bugüne kadar ki en iyi lipaz üretici bakterilerin; *Bacillus prodigiosus*, *B. pyocyaneus*, *B. fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* olduğu görülmüştür. Lipazlar, bakterilerin yanı sıra mantar ve mayalardan da elde edilmektedir.

Bakteri kaynaklı lipazların uygulama alanlarından bazıları; deterjan ve yiyecek endüstrisi, petrol ve yağ endüstrisi, gıda endüstrisi, medikal ve sağlık endüstrisi, biyoorganik sentez, biyodizel üretimi ve atıksu arıtımıdır (Aravidan,2007:141-158; El-Hofi, 2011:293-302).

Bu bölümde farklı ortamlardan izole edilen bakterilerin ticari açıdan önemli amilaz ve lipaz enzimi üretim kapasiteleri araştırılmıştır.

## 2. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

### 2.1. Deneysel Çalışmalar

#### 2.1.1. Bakteri İzolasyonu

Bakteri izolasyonu için, Eskişehir Organize Sanayi Bölgesi atıksu toplama birimi atıksu örneği, iki farklı tekstil atıksuyu ve iki farklı kağıt fabrikası atıksuyu, biyolojik arıtma çamurları, petrolle kirlenmiş Sinop Limanının'dan alınan toprak ve su örneği kullanıldı. Atıksu, arıtma çamuru, toprak ve su örnekleri steril kaplara (0,5 lt) alınarak yer, saat ve tarih not edilerek bakteri izolasyonu yapmak amacıyla laboratuvara getirildi.

Alınan örneklerden bakteri izolasyonu yapmadan önce yoğunluklarına göre seyreltme yapılmıştır. Seyreltme miktarı, örneklere bağlı olarak ,  $10^{-3}$  ile  $10^{-8}$  oranları arasında serum fizyolojik-SF (%0,9'luk NaCl) ile yapıldı. Seyreltilmiş atıksu, toprak ve arıtma çamuru örneklerinden 1 ml alınarak ayrı ayrı 9 ml saf su içerisinde pipetaj yöntemiyle süspansiyon hale getirilip bu karışımdan 1 ml alınarak başka bir 9 ml saf su içerisinde yeniden seyreltildi. Bu işlem 8 kere tekrar edilerek  $10^{-8}$  seyreltme oranına kadar ulaşıldı.

Daha fazla sayıda bakteri şuşu elde edebilmek amacıyla içerikleri Tablo 2.1. de verilen iki farklı besiyeri (TSA, NA) bulunan petrilere seyreltilmiş örneklerden steril koşullarda yayma ekim yapıldı, ardından  $27^{\circ}\text{C}$  ,  $37^{\circ}\text{C}$  ,  $47^{\circ}\text{C}$  'lerde 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tek düşen kolonilerden alınıp kendi besi ortamlarına çizgi ekimi yapıldı ve seçilen şuşlar, diğer testleri yapmak için stoğa alındı (Öztat ve Filik İşcen, 2022: 408,409).

**Tablo 2.1.** Kullanılan Besiyerlerinin Bileşenleri

Besiyeri Adı	Bileşen	Miktarı
TSA	Pepton (Casein)	15.0 gr/L
	Pepton (Soymeal)	5.0 gr/L
	NaCl	5.0 gr/L
	Agar-Agar	15 gr/L
NA	Pepton (Meat)	5.0 gr/L
	Et Özütü	3.0 gr/L
	Agar-Agar	12.0 gr/L

### 2.1.2. Bakteri İzolatlarının Amilaz Enzimi Açısından Taranması

Daha önce stoğa alınan bakterilerin, amilaz enzimi üretimi açısından taranmak üzere bileşenleri Tablo 2.2. 'de verilen Starch Agar besiyerine tek ve düz bir çizgi şeklinde ekimleri yapıldı ve 27°C , 37°C, 47°C 'lerde (her bir izolat elde edildiği ilk sıcaklıkta) 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda üreme göstermiş olan kolonilerin üzerini kaplayacak şekilde petrilere lügol solüsyonu damlatıldı. Bu işlem sonunda etrafında şeffaf bir zon çapı oluşturan suşlar amilaz enzimi açısından pozitif olarak kabul edildi (Mohammed, 2017: 55).

**Tablo 2.2.** Kullanılan Starch Agar Besiyerinin Bileşenleri

Besiyeri Adı	Bileşen	Miktarı
Starch Agar	Beef Extract	3 g/L
	Soluble Starch	10 g/L
	Agar Agar	12 g/L

### 2.1.3. Bakteri İzolatlarının Lipaz Enzimi Açısından Taranması

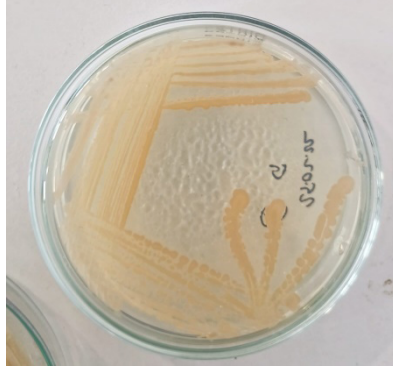
Daha önce stoğa alınan bakterilerin, lipaz enzimi üretimi açısından taranmak üzere bileşenleri Tablo 2.3. 'te verilen Tributyrin Agar besiyerine tek ve düz bir çizgi şeklinde ekimleri yapıldı ve 27°C , 37°C, 47°C 'lerde (her bir izolat elde edildiği ilk sıcaklıkta) 48-72 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda etrafında şeffaf bir zon çapı oluşturan suşlar lipaz enzimi açısından pozitif olarak kabul edildi (Abdou, 2019: 39).

**Tablo 2.3.** Kullanılan Tributyrin Agar Besiyerinin Bileşenleri

Besiyeri Adı	Bileşen	Miktarı
Tributyrin Agar (TBA)	Pepton	5 g/L
	Meat Extract	3 g/L
	Agar Agar	20 g/L
	Tributyrin	10 ml/L

## 2.2. Deneysel Sonuçlar

Bakteri izolasyonu sonunda alınan tüm örneklerden toplamda 45 adet bakteri izole edilmiştir. Şekil 2.1. de bu izolatlardan bir tanesinin izolasyon sonrası yapılan çizgi ekimi görülmektedir.



**Şekil 2.1** Yayma Ekim Sonrası Saf Olduğu  
Düşünülen İzolatlardan Bir Tanesinin Çizgi Ekimi

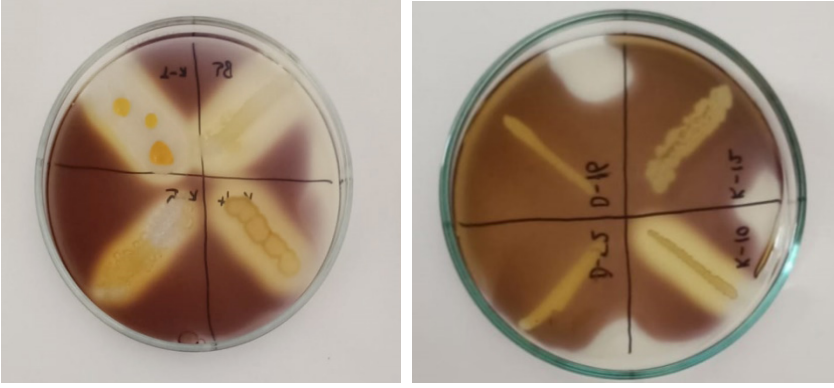
İzole edilmiş olan 45 adet bakteri arasından 27 adet bakterinin amilaz enzimi aktivitesi olduğu ve 25 adet bakterinin lipaz enzimi aktivitesi olduğu belirlenirken 10 adet bakteri her iki enzim açısından da negatif ve 21 adet bakteri de her iki enzim açısından pozitif sonuç göstermiştir. Buna ilişkin bilgiler tablo 2.4 'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Suşların Amilaz Ve Lipaz Enzimleri  
Aktivitesi Açısından Tarama Sonuçları

Suş	Amilaz Aktivitesi	Lipaz Aktivitesi
K-1	Pozitif	Pozitif
K-2	Pozitif	Pozitif
K-3	Pozitif	Pozitif
K-4	Pozitif	Pozitif
K-5	Pozitif	Pozitif
K-6	Pozitif	Pozitif
K-7	Pozitif	Pozitif
K-8	Pozitif	Pozitif
K-9	Üreme Yok	Pozitif
K-10	Pozitif	Üreme Yok
K-11	Negatif	Negatif
K-12	Negatif	Negatif

A-1	Pozitif	Pozitif
A-2	Negatif	Pozitif
A-3	Pozitif	Pozitif
A-4	Pozitif	Pozitif
A-5	Pozitif	Pozitif
B-1	Pozitif	Pozitif
B-2	Pozitif	Pozitif
B-3	Pozitif	Pozitif
D-1	Pozitif	Negatif
D-2	Pozitif	Negatif
D-3	Negatif	Negatif
D-4	Negatif	Negatif
D-5	Negatif	Negatif
D-6	Negatif	Negatif
D-7	Üreme Yok	Negatif
D-8	Negatif	Negatif
D-9	Negatif	Üreme Yok
D-10	Üreme Yok	Negatif
D-11	Pozitif	Negatif
D-12	Negatif	Negatif
D-13	Negatif	Üreme Yok
D-14	Pozitif	Pozitif
D-15	Pozitif	Pozitif
D-16	Pozitif	Pozitif
D-17	Negatif	Negatif
D-18	Pozitif	Pozitif
D-19	Pozitif	Pozitif
D-20	Negatif	Pozitif
D-21	Pozitif	Negatif
D-22	Pozitif	Negatif
D-23	Negatif	Negatif
D-24	Negatif	Pozitif
D-25	Pozitif	Pozitif





**Şekil 2.2.** Sol taraftaki petride üç adet bakterinin amilaz negatif, sağ alt köşedeki bir adet bakterinin amilaz pozitif olduğunu gösteren fotoğraf. Sağ taraftaki petride bulunan tüm suşların amilaz pozitif (lügol solüsyonu muamelesi sonrasında şeffaf zon çapı oluşumu ile).



**Şekil 2.3.** Etrafındaki şeffaf zon çapı oluşumu ile lipaz pozitif kabul edilen suş fotoğrafları

### 3. SONUÇ

Endüstride kullanılan enzimler genellikle mikroorganizmalardan elde edilmektedir. Bunun sebebi, mikroorganizma kaynaklı enzimlerin bitkisel ve hayvansal kaynaklı enzimlere göre fazla miktarda elde edilebilmeleri, ucuz ve stabil olmaları, yüksek katalitik aktiviteye sahip olmaları gibi avantajlarından

dolayıdır. Enzim teknolojisinin gelişmesi, kullanım alanlarının artması, maliyetinin çok yüksek olmasıyla endüstriyel enzimlerle yapılan araştırmalar daha da önem kazanmıştır.

Bu çalışmada farklı illerde faaliyet gösteren çeşitli fabrikaların arıtım çamurları ve atıksuları, petrolle kirlenmiş Sinop Limanından alınan toprak ve su örneği gibi farklı kaynaklardan bakteri izolasyonu yapılmıştır. Toplamda 45 adet bakteri izole edilmiş olup amilaz ve lipaz enzimleri aktiviteleri açısından taranmıştır. Taramalar sonucunda 27 adet suşun amilaz enzimi açısından pozitif, 25 adet suşun lipaz enzimi açısından pozitif ve her iki enzim açısından da 21 adet suşun pozitif sonuç gösterdiği gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, tekstil ve kağıt endüstrisi fabrikaları biyolojik arıtma çamurları ve petrolle kirlenmiş limandan alınan toprak ve su örneklerinden izole edilen bakterilerdeki amilaz ve lipaz enzim miktarları optimizasyon çalışmaları ile endüstriyel açıdan kullanımına yönelik çalışmalara ışık tutacaktır.

## Kaynakça

- Abdou, M., 2019, Bacillus Sp. Suşlarından Lipaz Taranması, Lipaz Üretim Koşullarının Optimizasyonu, Kısmi Saflaştırılması, Karakterizasyonu ve Deterjan Endüstrisindeki Potansiyel Uygulamaları (Doktora Tezi). 4-86
- Okumuş, A., B., 2021, Katı Faz Fermentasyonu ile A-Amilaz Üretimi Ve Bazı Mantar Ekstraktlarının Antidiyabetik Aktivitelerinin A-amilazın İnhibisyonu İle Araştırılması. 1-32
- Tiwari, S.P., Srivastava, R., Singh, C.S., Shukla, K., Singh, R.K., Singh, P., Singh, R., Singh N.L., Sharma, R., 2015. Amylases: An Overview With Special Reference to Alpha Amylase, Journal of Global Biosciences, 4(Special Issue 1). 1886-1901
- Pandey, A., Nigam, P., Soccol, C.R., Soccol, V.T., Singh, D., Mohan, R., 2000. Advances in Microbial Amylases, Biotechnology and Applied Biochemistry, 31(2). 135-152.
- Karnwal, A., & Nigam, V. (2013). Production of Amylase Enzyme by Isolated Microorganisms and It's Application. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 3(4). 354-360.
- Naidu, M. A., & Saranraj, P. (2013). Bacterial Amylase: A Review. Int J Pharm Biol Arch, 4(2). 274-276.
- Dayıoğlugil, Z., 2017, Investigation and Optimization of Microbial Amylase Production (Master's thesis, Department of Food Engineering). 12-19

- Mohammed, S. J., 2017, Isolation, Production and Characterization of Amylase From Bacillus Sp. Isolated From Soil Sample Collected From the Northern Iraq Region. (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü). 55,56
- Aravindan, R., Anbumathi, P., Viruthagiri, T. (2007). Lipase applications in food industry. Indian Journal of Biotechnology. 6, 141-158.
- El-Hofi, M., El-Tanboly., E-S. and Abd-Rabou, N. S. (2011). Industrial Application of Lipases in Cheese Making: A review. Internet Journal of Food Safety. 13, 293-302
- Öztat, K., FİLİK İŞÇEN, C. (2022). Laccase Enzyme Activities of Bacteria Isolated From Paper and Textile Industry Factories Treatment Sludge. Isarc, International Science And Art Research Center, 4. International Palandoken Scientific Studies Congress Book. 408-410
- Çevik, A. (2017). Bacillus sp. Suşlarından Elde Edilen Lakkaz Enziminin Optimum pH ve Sıcaklık Değerlerinin Belirlenmesi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü). 4-7
- Robinson, P. K. (2015). Enzymes: Principles And Biotechnological Applications. Essays in Biochemistry, 59, 1. 1-9
- Tokak, S. (2016). Gaziantep'te Bazı Süt Ürünlerinde Bozulmaya Neden Olan Mayalardan Ekstraselüler Lipaz Enzimi Aranması ve Lipaz Aktivitesine Sahip Suşların Genotipik İdentifikasyonu (Yüksek Lisans Tezi). 23-46

## BÖLÜM VIII

# ARBOVİROLOJİYE GENEL BİR BAKIŞ

### *An Overview of Arbovirology*

Ayşe Nur PEKTAŞ

(Öğr. Gör. Dr.) Sivas Cumhuriyet Üniversitesi,

[aysenurpektas@cumhuriyet.edu.tr](mailto:aysenurpektas@cumhuriyet.edu.tr)

Orcid: 0000-0001-5621-2844

## 1. GİRİŞ

Arbovirüs (eklem bacaklılarla taşınan virüs) tanımı, kanla beslenen belirli eklem bacaklı türleri, özellikle böcekler (sinekler ve sivrisinekler) ve araknidler (keneler) tarafından insanlara ve/veya diğer omurgalılara bulaşan herhangi bir virüs için geçerlidir. Arbovirüs, viral genomun doğasına ve yapısına dayanan mevcut viral sınıflandırma sisteminin bir parçası değildir. Arbovirüs bir virüs ailesi değildir; terim yalnızca bir virüsün belirli eklem bacaklı türleri tarafından bulaştığını gösterir. Birçok farklı viral ailenin üyeleri arbovirüsler olabilir (Yuill & Seymour, 2001). Örneğin:

- Bunyaviridae (bunyavirüsleri, flebovirüsleri, nairovirüsleri ve hantavirüsleri içerir)
- Flaviviridae (sadece flavivirüslerden oluşur)
- Orthomyxoviridae (thogotovirüsleri içerir)
- Reoviridae (koltivirüsleri ve orbivirüsleri içerir)
- Togaviridae (alfavirüsleri içerir)

Hemorajik ateşle ilişkili virüslerin çoğu Arenaviridae ve Filoviridae ailelerinde sınıflandırılır. Bununla birlikte, bazı flavivirüsler (sarı humma, dang virüsleri) ve bazı Bunyaviridae (Rift Vadisi ateşi virüsü, Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü, trombositopeni virüslü şiddetli ateş, hantavirüsler) gibi

bazı arbovirüsler hemorajik semptomlarla ilişkili olabilir. Arbovirüs türlerinin sayısı 250'den fazladır ve dünya çapında dağılmıştır; en az 80 insan hastalığına neden olur. Çoğu arbovirüs sivrisinekler tarafından bulaşır, ancak bazıları keneler tarafından bulaşır ve bir tanesi (Oropouche virüsü) tatarcık sineği ile bulaşır. Kuşlar genellikle sivrisinekler yoluyla atlara, diğer evcil hayvanlara ve insanlara bulaşan arbovirüsler için rezervuarlardır. Arbovirüsler için diğer rezervuarlar arasında eklembacaklılar ve omurgalılar (genellikle kemirgenler, maymunlar ve insanlar) bulunur. Bu virüsler insanlara insan dışı rezervuarlardan yayılabilir, ancak insandan insana bulaşma, ilgili virüse bağlı olarak kan nakli, organ nakli, cinsel temas ve doğum sırasında anneden çocuğa da bulaş olabilir. Çoğu arbovirüsün gündelik, günlük temas yoluyla insandan insana bulaşması belgelenmemiştir. Arboviral hastalıkların çoğu, belki de tipik viremi eklembacaklı vektörünü enfekte etmek için yetersiz olduğundan, insanlar tarafından bulaşmaz; istisnalar, sivrisinekler yoluyla kişiden kişiye bulaşabilen dang humması, sarı humma, Zika virüsü enfeksiyonu ve chikungunya hastalığıdır. Ayrıca, Zika virüsü cinsel aktivite sırasında enfekte semptomatik veya asemptomatik erkeklerden seks partnerlerine (erkek veya kadın) veya enfekte kadınlardan seks partnerlerine bulaşabilir. Bazı enfeksiyonlar (örneğin, Batı Nil virüsü enfeksiyonu, Colorado kene ateşi, dang, Zika virüsü) kan nakli veya organ bağıışı yoluyla yayılmıştır. Arenaviridae, lenfositik koriomeningitis virüsü, Lassa ateşi virüsü, Mopeia virüsü, Tacaribe virüsü, Junin virüsü, Lujo virüsü ve Machupo virüsünü içerir; hepsi kemirgenler tarafından bulaşır ve bu nedenle arbovirüs değildir. Lassa ateşi virüsü insandan insana bulaşabilir. Filoviridae 2 cinsten oluşur: Ebolavirus (5 türden oluşur) ve Marburgvirus (2 türden oluşur). Bu virüslerin spesifik vektörleri doğrulanmamıştır, ancak meyve yarasaları başlıca adaylardır; bu nedenle Filoviridae arbovirüs değildir. Ebola virüsü ve Marburg virüsünün insandan insana bulaşması kolaylıkla gerçekleşir (Yuill, 1986).

## 2. Arbovirüs Kaynaklı Hastalıklar Teşhis ve tedavi

Laboratuvar teşhisi genellikle viral kültürler, polimeraz zincir reaksiyonu, elektron mikroskobu ve varsa antijen ve antikor saptama yöntemlerini içerir. Bu enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik olduklarında, genellikle birkaç sendromdan birine dönüşebilen küçük, spesifik olmayan grip benzeri bir hastalıkla başlarlar (Tablo 1). Bu sendromlar arasında lenfadenopati, döküntüler, aseptik menenjit, ensefalit, artraljiler, artrit ve kardiyojenik olmayan

pulmoner ödem bulunur. Birçoğu ateş ve kanama eğilimlerine (hemorajik ateş) neden olur. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve değişmiş trombosit fonksiyonu kanamaya katkıda bulunur. Bu enfeksiyonların çoğu için destekleyici tedavi uygulanır. Destekleyici bakım ve bazen ribavirin tedavisi uygulanır (Bray & Huggins, 1998).

Hemorajik ateşlerde kanama fitonadione (K1 vitamini) gerektirebilir. Paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin veya taze donmuş plazmanın transfüzyonu da gerekli olabilir. Aspirin ve diğer NSAID'ler (steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar), antiplatelet aktivitesi nedeniyle kontrendikedir. İlerlemiş hantavirüs kardiyopulmoner sendromu vakaları için ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerekebilir. Lassa ateşi, Rift Vadisi ateşi ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi dahil arenavirüsler veya bunyavirüslerin neden olduğu hemorajik ateş için aşağıdakiler önerilir:

Ribavirin 30 mg/kg IV (maksimum, 2 g) yükleme dozunu takiben 4 gün boyunca her 6 saatte bir 16 mg/kg IV (maksimum, 1 g/doz), ardından 8 mg/kg IV (maksimum, 500 mg/doz) 6 gün boyunca her 8 saatte bir. Böbrek sendromlu kanamalı ateşin tedavisi IV ribavirin ile yapılır: yükleme dozu 33 mg/kg (maksimum, 2.64 g), ardından 4 gün boyunca her 6 saatte bir 16 mg/kg (maksimum, her 6 saatte bir 1.28 g), ardından 8 mg 3 gün boyunca her 8 saatte bir /kg (maksimum, her 8 saatte bir 0,64 g). Diğer sendromlar için antiviral tedavi yeterince araştırılmamıştır. Ribavirin, filovirüs ve flavivirüs enfeksiyonlarının hayvan modellerinde etkili olmamıştır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yetişkinlerde ve çocuklarda Zaire Ebola virüsünün neden olduğu Ebola virüsü hastalığını tedavi etmek için 2 ilacı onaylamıştır: bunlar üç monoklonal antikorun (atoltivimab/maftivimab/odesivimab) ve tek bir monoklonal antikorun (ansuvimab) bir kombinasyonudur .

İklim koşullarındaki değişiklikler, vektörlerinin habitatlarını genişleterek veya daraltarak arbovirüslerin coğrafi aralığını etkileyebilir. Rift Vadisi ateşi ayrıca hemorajik, meningoensefalit ve oküler bozukluklara yol açarken Batı Nil virüsü de ensefalite neden olur.

## **2.1. Epidemiyolojisi**

Eklembacaklılarla bulaşan virüsler (arbovirüsler) dünya çapında önemli halk sağlığı sorunları oluşturmaktadır ve dünya 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi ile mücadele ederken bile bunu yapmaya devam etmektedir.

Dünya çapında 500'den fazla tanınmış arbovirüs vardır ve bunların 150'sinin insan hastalığına neden olduğu bilinmektedir (Young, 2018). Çoğu insan dışındaki konakçılar arasında zoonotik enfeksiyonlar olduğundan, bu rakam tüm arbovirüslerin yalnızca <math>\leq 1\%</math>ini temsil edebilir. Dünya çapında, en yaygın arboviral hastalıklar dang humması (DENV; 96 milyon vaka/yıl), chikungunya virüsü (CHIKV; 693.000 vaka/yıl), Zika virüsü (ZIKV; 500.000 vaka/yıl), sarı humma (130.000 vaka/yıl), Japon ensefaliti (42.500 vaka/yıl) ve Batı Nil virüsü ( 2.588 vaka/yıl) (Franklinos, Jones, Redding, & Abubakar, 2019). Diğer acil veya yeniden ortaya çıkan arboviral hastalıklar, Doğu at ensefaliti, St. Louis ensefaliti, La Crosse ensefaliti, Rift Vadisi ateşi, Spondweni, Mayaro, Usutu, O'nyong-nyong ve Sindbis virüsleridir. DENV, CHIKV ve ZIKV virüsleri artan insidans, genişleyen coğrafi aralık, klinik olarak önemli hastalık spektrumu ve halk sağlığı yükü nedeniyle güncel endişe kaynağıdır. Bu virüslerde komplikasyonları değişse de epidemiyolojisi, bulaşma yolları ve klinik seyirleri aynıdır (Madewell, 2020).

### **2.1.1. DENV (Dang humması)**

DENV, Flaviviridae ailesinden tek sarmallı, lipid zarflı, segmentsiz bir RNA Flavivirüsüdür.(Westaway et al., 1985). Flavivirus cinsindeki virüslerin yarısından fazlası sarı humma, Batı Nil, Japon ensefaliti ve St Louis ensefalit virüsleri dahil olmak üzere insan hastalıklarına neden olur. DENV en yaygın ve en hızlı yayılan arbovirüstür ve 128 ülkede toplumdan bulaşarak 4 milyar insan için risk oluşturmaktadır. 96 milyon klinik vaka, 500.000 dang hemorajik ateşi (DHF) vakası ve çoğunlukla 5 yaş ve altı çocuklar olmak üzere 22.000 ölüm dahil olmak üzere dünya çapında yılda 390 milyon DENV enfeksiyonu vardır.

**Tablo 1.** Arbovirüs kaynaklı hastalıklar

Belirtiler	Viral ajan veya hastalık	Familya	Vektör	Majör dağılım
Ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji				
	Colorado kene ateşi	Reoviridae (Coltivirus)	Kene <i>Dermacentor</i> türleri	Batı ABD, Batı Kanada
	Flebotomus ateşi	Bunyaviridae (Phlebovirus)	Kum sinekleri <i>Flebotomus</i> türleri	Akdeniz havzası, Balkanlar, Orta Doğu, Pakistan, Hindistan, Çin, Doğu Afrika, Panama, Brezilya
	Venezuela at ensefaliti	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	Arjantin, Brezilya, Kuzey Güney Amerika, Panama, Meksika, Florida
	Heartland virüsü	Bunyaviridae (Phlebovirus)	Kene <i>Amblyomma americanum</i>	ABD
	Rift Vadisi ateşi	Bunyaviridae (Phlebovirus)	Sivrisinekler Birkaç tür	Güney Afrika, Doğu Afrika, Mısır, Yemen, Suudi Arabistan
	Oropouche virüsü	Bunyaviridae (Simbu virüsü)	Isıran tatarık türü <i>Culicoides paraensis</i>	Güney ve Orta Amerika, Karayipler
Döküntü	Dang humması	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	Güneydoğu Asya, Güney Asya, Batı ve Doğu Afrika, Okyanusya, Avustralya, Güney ve Orta Amerika, Meksika, Karayipler, ABD
	Usutu	Flaviviridae	Sivrisinekler	Afrika, Avrupa
	Zika virüsü	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	Orta ve Güney Amerika, Meksika, Karayipler, ABD, Afrika, Pasifik Adaları, Asya
	Batı Nil Virüsü†	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	Afrika, Orta Doğu, Güney Avrupa, Rusya, Hindistan, Endonezya, ABD, Güney Kanada, Meksika, Güney Amerika ve Karayip Adaları.
Artralji, Döküntü	Chikungunya hastalığı	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	Afrika, Hindistan, Pakistan, Guam, Güneydoğu Asya, Reunion Adası, Yeni Gine, Avrupa'nın sınırlı bölgeleri, Güney ve Orta Amerika, Meksika, ABD
	Burbon virüsü	Orthomyxoviridae (Thogotovirus)	Kene <i>Amblyomma americanum</i>	ABD
	Mayaro virüsü	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Hemagogus</i> türleri	Brezilya, Bolivya, Trinidad, Haiti
	Ross Nehri virüsü	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri, <i>Culex</i> türleri	Avustralya, Yeni Gine, Solomon Adaları, Samoa, Cook Adaları
	Barmah Ormanı virüsü	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri, <i>Culex</i> türleri	Avustralya
	Sindbis virüsü hastalığı (Ockelbo hastalığı, Karelya ateşi)	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	Afrika, Avustralya, Asya, eski Sovyetler Birliği, Avrupa (Finlandiya ve İsveç dahil), Okyanusya



Hemorajik belirtiler	Sarihumma	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	Panama, Güney Amerika, Afrika
	Kyasanur Orman hastalığı	Flaviviridae	Kene <i>Haemaphysalis</i> türleri	Hindistan
	Omsk hemorajik ateşi	Flaviviridae	Kene <i>Dermacentor</i> türleri	Rusya
	Kırım Kongo kanamalı ateşi	Bunyaviridae (Nairovirüs)	Kene <i>Hyalomma</i> türleri	Afrika, Güney ve Doğu Avrupa, Hindistan, Pakistan Çin, Türkiye, Orta Doğu, eski Sovyetler Birliği
	Trombositopeni sendromu virüsü ile şiddetli ateş	Bunyaviridae	Kene <i>Haemaphysalis longicornis</i>	Çin, Kore, Japonya
Ateş ve merkezi sinir sistemi tutulumu				
	Doğu at ensefaliti (EEE)	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri, <i>Culiseta melanura</i>	ABD'nin Atlantik ve Körfez kıyıları, Karayipler, yukarı New York, Connecticut, batı Michigan, Wisconsin
	Madariaga varyantı (eski Güney Amerika EEE)	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri, <i>Culiseta melanura</i>	Panama, Venezuela, Arjantin, Haiti
	Batı at ensefaliti	Togaviridae (Alphavirus)	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	ABD, Kanada, Orta ve Güney Amerika
	St. Louis ensefaliti	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	ABD, Karayipler, Panama, Güney Amerika
	La Crosse ensefaliti	Bunyaviridae	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	Kuzey Merkez Eyaletleri, New York, Appalachian eyaletleri
	Jamestown Kanyonu virüsü	Bunyaviridae	Sivrisinekler <i>Aedes</i> türleri	ABD, Rocky Dağları'ndan Doğu Kıyısına, Güneydoğu Kanada'ya kadar olan bölge.
	Japon ensefaliti	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	Japonya, Kore, Çin, Hindistan, Nepal, Filipinler, Güneydoğu Asya, Rusya
	Powassan virüsü	Flaviviridae	Kene <i>Ixodes</i> türleri	Doğu Kanada, New York, New England eyaletleri, Wisconsin
	Murray Valley ensefaliti	Flaviviridae	Sivrisinekler <i>Culex</i> türleri	Avustralya, Yeni Gine
	Kene kaynaklı ensefalit	Flaviviridae	Kene <i>Ixodes</i> türleri <i>Haemaphysalis</i> türleri	Avrupa, Balkanlar, Rusya

Dang enfeksiyonlarına dört serotip (DENV-1 ila DENV-4) neden olur ve bir serotipten enfeksiyon, o serotip için ömür boyu bağışıklık sağlar, ancak diğer serotipler için yalnızca sınırlı koruma sağlar ( enfeksiyondan sonra yalnızca birkaç ay). Beşinci bir varyant olan DENV-5, 2013'te izole edilmiştir

(Mustafa, Rasotgi, Jain, & Gupta, 2015). Tüm DENV enfeksiyonlarının yarısı asemptomatiktir, ancak tüm DENV serotipleri ateşli hastalık, ani başlangıçlı deri döküntüsü, kas ağrısı, baş ağrısı ve kusmaya neden olabilir (Duane J Gubler, 2002). DENV'nin komplikasyonları arasında DHF ve dang şok sendromu bulunur. Uygun tedavi olmadan, DHF vakalarının %1 ila %20'si ölüme yol açarken, vaka ölüm oranı tedavi ile <%1'dir . Farklı bir serotip ile ikincil bir enfeksiyonu takiben DHF riski 15 ila 500 kata kadar artabilir (Sangkawibha et al., 1984). DHF tipik olarak ikincil enfeksiyonların yalnızca küçük bir yüzdesinde gözlenir ve birincil DENV enfeksiyonlarında nadirdir (Martina, Koraka, & Osterhaus, 2009). DENV ile ZIKV (Gordon et al., 2019) ve sarı humma (Izurieta et al., 2009) da dahil olmak üzere diğer Flavivirüsler arasında çapraz bağışıklık olduğuna dair kanıtlar vardır, ancak bu immünolojik modeller yeterince anlaşılmamıştır (Madewell, 2020).

### 2.1.2. CHIKV(*Chikungunya Virüsü*)

İlk olarak 1952'de Tanzanya'da tanımlanan CHIKV, zarflı bir plus-strand iplikli RNA Alfavirüsüdür. Kimakonde dilindeki chikungunya kelimesi, şiddetli eklem ve artritlik ağrıları olan enfekte kişiler arasındaki kambur duruştan türetilmiş olabilecek "eğilen" anlamına gelir (Brasil & Gabaglia, 2019).

CHIKV, O'nyong-nyong, Mayaro, Ross River ve Semliki Forest virüslerini içeren Togaviridae ailesindedir. 2004'te Afrika ve Asya'da görülen salgınları 2015'te Amerika'daki salgınlar izlemiştir. CHIKV'nin yerel bulaşları 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmış ve Asya, Afrika, Avrupa ve Amerika'da >60 ülkede tespit edilmiştir .

DENV ve ZIKV'nin aksine, CHIKV ile enfekte olan çoğu insan semptomatiktir. CHIKV şiddetli artraljiye ve kalıcı romatizmal semptomlara neden olur (Brasil & Gabaglia, 2019). Semptomlar, özellikle 35 yaş ve üstü kişilerde aylar ila yıllar sürebilir (Weaver, Charlier, Vasilakis, & Lecuit, 2018). Diğer komplikasyonlar arasında uzun süreli artrit, meningoensefalit, nefrit, retinit, üveit, miyelit, kraniyal sinir felçleri ve akut ensefalopati bulunur (CDC).

### 2.1.3. ZIKV (*Zika Virüsü*)

ZIKV, Flaviviridae ailesinden tek sarmallı zarflı bir RNA Flavivirüsüdür. İlk olarak 1947'de Uganda'da tanımlanan ZIKV, Güney Pasifik bölgesine ve Amerika'ya yayıldı ve 48 ülke 2017'ye kadar aktif ZIKV ve 2019'a kadar

86 ülkede bildirilmiştir (Gutiérrez-Bugallo et al., 2019; Paixão, Teixeira, & Rodrigues, 2018). Diğer arbovirüsler gibi, ZIKV enfeksiyonu da yeniden enfeksiyona karşı ömür boyu bağışıklık sağlar (Baud, Gubler, Schaub, Lanteri, & Musso, 2017). Enfekte bireylerin %60 ila %80'i asemptomatik olmasına rağmen (Mitchell et al., 2019), ZIKV ateş, döküntü, konjonktivit, artralji, miyalji, baş ağrısı, dizestezi, retroorbital ağrı, asteni ve artrite neden olabilir (Baud et al., 2017; Musso & Gubler, 2016). ZIKV enfeksiyonu ayrıca Guillain-Barré sendromu ile bağlantılıdır (DSÖ).

ZIKV için horizontal (örneğin cinsel, kan transfüzyonları) ve vertical (anneden fetusa) bulaşmalar bildirilmiştir (Paixão et al., 2018). ZIKV'nin cinsel yolla bulaşması semptomların başlamasından 44 gün sonra bildirilmiştir ve viral RNA, semptomların başlamasından sonra 180 gün boyunca semende kalabilir (Medina et al., 2019; Paz-Bailey et al., 2018).

Hamilelik sırasında ZIKV ile enfekte olan kadınların tahmini %5 ila %15'i doğuştan anormallikleri olan bebekler doğurur. Konjenital Zika sendromu, mikrosefali, ensefalit, kraniyofasiyal orantısızlık, serebral palsy, işitme kaybı, beyin sapı işlev bozuklukları, spastisite, eklem deformiteleri, çarpık ayak ve gelişimsel ve inflamatuvar oküler hastalıkları içeren bir dizi bozukluğu kapsar (Baud et al., 2017; Musso & Gubler, 2016).

#### **2.1.4. WNV (Batı Nil virüsü, BNV)**

Batı Nil virüsü ilk defa 1937'de Uganda'da ateşli bir hastanın kanından izole edildi ve tanımlandı (Smithburn, Hughes, Burke, & Paul, 1940). Hastalık, Mısır'dan Güney Afrika'ya kadar Afrika'daki hemen hemen tüm ülkelerde ve ayrıca Orta Doğu, Güney Avrupa, Asya, Avustralya ve Karayipler, Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da yaygındır (Botha et al., 2008; Chancey, Grinev, Volkova, & Rios, 2015; Duane J Gubler, 2007; Venter et al., 2009).

Çok çeşitli BNV izolatlarından oluşturulan filogenetik ağaçlar, BNV'nin Afrika'da ortaya çıktığını ve Akdeniz ülkelerine ve Avrupa'ya yayıldığını ve oradan da mevcut dağılımına yayıldığını göstermektedir (Gould, de Lamballerie, Zanotto, & Holmes, 2003). Artık dünya çapında viral ensefalitin en önemli etkeni olarak kabul edilmektedir. Fransa, Hindistan, İsrail, Mısır ve Güney Afrika'da 1950'lerden beri seyrek olarak hafif ateşli hastalık salgınları meydana gelmiştir, ancak 1990'ların ortalarından beri sıklığı, şiddeti ve coğrafi aralığı artmıştır (Chancey et al., 2015). Salgınlara ölçeği, 1974'te Karoo bölgesi ve Güney Afrika'nın Northern Cape Eyaletinde yaklaşık 2500 km<sup>2</sup>'lik bir alanda on binlerce insan vakasını içeren bir salgının gösterdiği gibi çok büyük olabilir.

Bu salgının ardından, ortalama antikor prevalansı insanlar arasında ortalama %55 iken bazı yerlerde %85'e yükselmiş, incelenen yabancı kuşların %53'ünde antikor tespit edilmiştir (McIntosh, Jupp, Dos Santos, & Meenehan, 1976). BNV, 1999'da New York'ta 62 insan ensefaliti vakasına ve 7 ölüme neden olduğu rapor edilmiş, daha sonra kıta ABD, Kanada, Meksika, Kolombiya ve Karayipler'e yayılmıştır (Duane J Gubler, 2007; Hollidge, González-Scarano, & Soldan, 2010).

### 2.1.5. YFV (*Sarı Humma virüsü*)

Sarı humma virüsünün 1600lü yıllarda Afrika'da ortaya çıktığı ve Karayip adalarına ve diğer bölgelere köle ticareti yoluyla taşındığı düşünülmektedir. Sarı humma virüsü hali hazırda 28 ülkede salgın şeklinde hastalık oluşturmaya devam etmektedir (Braack, Gouveia de Almeida, Cornel, Swanepoel, & De Jager, 2018). Tipik olarak, YFV ile enfekte olan kişilerin sadece yaklaşık %15'i klinik semptomlar geliştirir ve bunların çoğunluğunun hafif hastalığı vardır ve hızla iyileşir. Olağan belirtiler arasında 2-4 gün süren ani ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, sırt ağrısı, genel halsizlik, kırmızı gözler, bulantı ve kusma yer alır ve bunu genellikle sorunsuz bir iyileşme izler. Bununla birlikte, yüksek ateş, kusma, epigastrik ağrılar, sarılık, hemorajik diyatezi (hematemez), koma ve ölüme ilişkili ikinci bir "toksik" fazın başladığı 24 saate kadar süren kısa bir semptom remisyonunun ardından şiddetli hastalık gelişebilir (Mutebi & Barrett, 2002).

YFV, Afrika'da *Aedes africanus*, *A. furcifer/taylori*, *A. luteocephalus*, *A. metallicus*, *A. vittatus* ve *A. opok* türleri ile yayılır (Holmes & Twiddy, 2003; Mutebi & Barrett, 2002) (Germain et al., 1982). Güney Amerika'da ayrıca birkaç *Haemagogus*, *Aedes* ve *Sabethes* sivrisineklerini içeren bir döngü kurulmuştur (Huang, Higgs, Horne, & Vanlandingham, 2014).

Ancak Sarı humma insanlar arasında *A. aegypti* tarafından ev içi/çevre içi bir hastalık olarak ezici bir şekilde bulaşmaktadır (D. J. Gubler, 2004). Genel olarak, vakaların %90'ından fazlası, her yıl 19.000 ila 180.000 ölüme tahminen 51.000 ila 380.000 şiddetli sarıhumma vakasının meydana geldiği Sahra altı Afrika'da meydana gelmektedir (Garske et al., 2014; Kraemer et al., 2015; Tomori, 2004). *A. aegypti*'nin Güneydoğu Asya'da yaygın dağılımı ve bolluğu göz önüne alındığında, yüksek insan nüfus yoğunlukları hastalığın yayılması için idealdir ancak sarı hummanın neden o bölgeye sıçramadığı şaşırtıcıdır (Powell & Tabachnick, 2013; Tabachnick, 2013; Wasserman, Tambyah, & Lim, 2016).

## 2.2. Vektörler

*Aedes aegypti*, bacaklarında beyaz lekeler bulunan küçük, koyu renkli sivrisineklerdir. Dört yaşam aşamasına (yumurta, larva, pupa, yetişkin) sahiptirler; bu süreç, sıcaklığa, gıda mevcudiyetine ve larval yoğunluğuna bağlı olarak 8 ila 10 gün sürer. Erkekler yaşamları boyunca sık sık çiftleşebilirler, ancak dişiler çok sayıda yumurta yığını üretmek için yalnızca bir sperm dozuna ihtiyaç duyarlar. Dişiler bir seferde 100 yumurta bırakırlar ve yumurta bırakmak için bir şişe kapağı kadar az suya ihtiyaç duyarlar ve yumurtadan 1 hafta içinde ergin hale gelebilirler (Madewell, 2020). Yumurtalar dayanıklıdır, dondurulduktan sonra yaşayabilir ve >1 yıl boyunca kuru ortamlarda hayatta kalabilir (Day, 2016). Erkekler 2 ila 3 hafta, dişiler ise 4 ila 5 hafta hayatta kalabilir (Madewell, 2020).

Erkek sivrisinekler insanları ısırmaz, ancak dişiler yumurta yapmak ve protein için kan arayan doymak bilmezler. *A. aegypti* insan kanı için güçlü bir tercihe sahipken, *A. albopictus* daha az ayrımcıdır, hem insanlarla hem de hayvanlarla beslenir (Braack et al., 2018). *A. aegypti* vücut ağırlığının iki katı kadar 3 ila 4 µL kan alabilir ve viremik bir insanla beslendikten sonra bir arbovirüs ile enfekte olabilir. Bir kez enfekte olan *A. aegypti*, ömür boyu enfekte olarak kalır (Brady et al., 2013). *A. aegypti* tükürüğündeki virüsler, enfekte dişilerin ısırıklarıyla insanlara bulaşabilir ve tek bir beslenme epizodu sırasında birden fazla arbovirüs bulaştırabilir (Rückert et al., 2017).

Dişiler, ilk kanla beslenmesinin ardından başlayan ve yumurtlama ile biten 2 ila 8 günlük gonotropik döngüyü tamamlamak için birden fazla kez beslenebilir (Goindin, Delannay, Ramdini, Gustave, & Fouque, 2015).

Bir zamanlar ormanda yaşayan ve zoofilik bir sivrisinek olan *A. aegypti*, evlerin içinde ve çevresinde kentsel alanları tercih ederek antropofilik, oldukça evcil bir türe adapte olurken, *A. albopictus* kırsal, banliyö ve kentsel ortamları tercih etmiştir (Braack et al., 2018). *A. aegypti* larva olarak geliştikleri ve yaşamları boyunca toplam 40 ila 80 m uçtukları için buldukları ortamın 30 ila 40 metre ötesine nadiren dağılır (LaCon et al., 2014; Teurlai et al., 2015). *A. aegypti* için ideal larva habitatları, evlerin etrafındaki gölgeli alanlarda durgun su ve organik madde içeren koyu renkli kaplardır. Bunlar saksılar, lastikler, vazolar, kovalar, teneke kutular, yağmur olukları, çeşmeler, şişeler ve kuş banyoları olabilir (CDC). Koyu renkli kaplar son derece üretken olabilir; Porto Riko'da bir septik tankta günde 1500'den fazla *A. aegypti* ürettiği rapor edilmiştir (Barrera et al., 2008). *A. albopictus*, *A. aegypti*'den daha geniş bir sıcaklık aralığında ve daha soğuk sıcaklıklarda yaşayabilir (Abílio et al., 2018).

*A. aegypti* evlerin içinde duvarlarda, dolaplarda veya mobilyaların altında dinlenmeyi tercih ederken, *A. albopictus* genellikle dışarıda dinlenmeyi tercih eder (Juliano & Philip Lounibos, 2005).

İklim değişikliği, kentleşme, göç, insan davranışı ve ekosistem değişiklikleri, *Aedes spp.* ve virüslerinin coğrafi yayılımını etkileyen sayısız faktör arasındadır. 2014 yılında, dünya genelinde insanların %54'ü kentsel alanlarda yaşıyordu ve bu oranın 2050 yılına kadar %66'ya çıkması bekleniyor. Daha büyük insan nüfusu yoğunluğu, *A. aegypti* için daha fazla beslenme fırsatı sağlar (Madewell, 2020). 2100 yılına kadar küresel sıcaklıkların 2°C ila 4,5°C artması ve potansiyel olarak daha yüksek enlemdaki ABD eyaletleri de dahil olmak üzere dünyada 2 milyar insanı daha arbovirüslere maruz bırakması bekleniyor (McMichael, Woodruff, & Hales, 2006). 2080 yılına kadar dünya nüfusunun %60'ından fazlası DENV için risk altında olacağı bildirilmiştir (Messina et al., 2019).

*A. aegypti*'nin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki potansiyel aralığı muazzamdır ve ABD'nin tüm güney katmanını kapsar. Diğer *Aedes spp.* türleri arbovirüsleri Afrika, Asya ve Pasifik Kıyılarına kadar yayabilir (Weetman et al., 2018). Örneğin, ZIKV 16 farklı *Aedes* türünde tanımlanmıştır (Gutiérrez-Bugallo et al., 2019). Sürü bağışıklığının düşük veya mevcut olmadığı ve ortam sıcaklığının yüksek olduğu, immünolojik olarak naif topluluklarda arbovirüslerin bulaşması çok az *A. aegypti* veya *A. albopictus* popülasyonu ile mümkündür (Focks, Brenner, Hayes, & Daniels, 2000).

### 2.3. Vektör Kontrolü

DENV, sarı humma ve Japon ensefaliti virüsleri dışında, arbovirüsler için ticari olarak temin edilebilen aşılardan yoksundur. DENV aşısı Amerika Birleşik Devletleri dahil 20'den fazla ülkede ruhsatlandırılmıştır ancak ön aşılama için zorlu lojistik gereklilikler nedeniyle herhangi bir programa dahil edilmemiştir (Madewell, 2020). Bu nedenle, vektör kontrolü ve insan davranışı modifikasyonu, sivrisinekleri yerel transmisyon yoğunluğunu eşiğin altında tutmak için en yaygın kullanılan önleyici stratejilerdir (Focks et al., 2000).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen entegre vektör yönetimi, sivrisinek yaşam döngüsünün farklı aşamalarını hedefleyen ve biyolojik, kimyasal veya çevresel olabilen vektör kontrol stratejilerinin bir kombinasyonunu önerir. Olgunlaşmamış sivrisinek kontrol stratejileri, larva kaynağı azaltma ve su kaplarının çamaşır suyu, böcek öldürücüler, kopepodlar, larvivor balıklar veya entomopatojenik mantarlarla muamele edilmesini içerir (Achee et al., 2015).

Yetişkin sivrisinek kontrol stratejileri ise, çiftleşme (örneğin baskın öldürücülüğe sahip böceklerin salınması), şekerle beslenme (örneğin toksik şeker tuzakları), kanla besleme (örneğin kovucular, koruyucu giysiler, cibinlikler gibi kişisel korunma), dinlenme (ör. kapalı alanda artık ilaçlama) veya yumurtlama (ör. öldürücü yumurta kapanları) gibi farklı sivrisinek davranışlarını hedefler (Achee et al., 2015). Diğer vektör yönetimi çabaları, ağır yumurta tuzaklarının toplu olarak yerleştirilmesini veya endosembiyoz bakterisi *Wolbachia* ile transfekte edilmiş *A. aegypti*'nin salınmasını içerir (Barrera et al., 2014; Mains, Brelsfoard, Rose, & Dobson, 2016). *A. aegypti*, piretroidler de dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan insektisitlere karşı direnç geliştirmiştir (Kandel et al., 2019).

### 3. SONUÇ

Küresel ısınmayla birlikte sivrisineklerin menzili, daha önce bu hastalıkların olmadığı, yüksek rakımlar da dahil olmak üzere kuzeye ve güneye doğru genişlemeye devam etmektedir. DENV, CHIKV ve ZIKV'nin hızla ortaya çıkması ve artması, tehlikeli salgınlara neden olan yeni patojenlerin her an ortaya çıkabileceği gerçeğinin altını çiziyor. Batı Nil virüsünün Kuzey Amerika'da tespit edilmesi ve batı yarımkürede hızla yayılması, ortaya çıkan bir arbovirüsün yeni bir ortamda önemli bir halk sağlığı etkisine neden olma yeteneğinin canlı bir örneğini sunmaktadır. Mayaro, Nipah ve Spondweni dahil olmak üzere diğer arbovirüsler yeni tehditler oluşturabilir. Brezilya ve Afrika'daki son sarıhumma salgınları, önceden kontrol edilen hastalıkların yeniden ortaya çıkmasının habercisidir. Dünya çapında güvenli, etkili ve uygun fiyatlı aşılar bulunana kadar, sağlam gözetim programları ve agresif vektör kontrol çabaları, yayılmalarını sınırlamak için en iyi yöntemlerdir (Madewell, 2020).

### Kaynakça

- abilio, A. P., Abudasse, G., Kampango, A., Candrinho, B., Sitoi, S., Luciano, J., . . . Garcia, G. A. (2018). Distribution and breeding sites of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in 32 urban/peri-urban districts of Mozambique: implication for assessing the risk of arbovirus outbreaks. *PLoS neglected tropical diseases*, *12*(9), e0006692.
- Achee, N. L., Gould, F., Perkins, T. A., Reiner Jr, R. C., Morrison, A. C., Ritchie, S. A., . . . Scott, T. W. (2015). A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS neglected tropical diseases*, *9*(5), e0003655.

- Barrera, R., Amador, M., Acevedo, V., Caban, B., Felix, G., & Mackay, A. J. (2014). Use of the CDC autocidal gravid ovitrap to control and prevent outbreaks of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology*, *51*(1), 145-154.
- Barrera, R., Amador, M., Diaz, A., Smith, J., Munoz-Jordan, J., & Rosario, Y. (2008). Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Medical and veterinary entomology*, *22*(1), 62-69.
- Baud, D., Gubler, D. J., Schaub, B., Lanteri, M. C., & Musso, D. (2017). An update on Zika virus infection. *The Lancet*, *390*(10107), 2099-2109.
- Botha, E. M., Markotter, W., Wolfaardt, M., Paweska, J. T., Swanepoel, R., Palacios, G., . . . Venter, M. (2008). Genetic determinants of virulence in pathogenic lineage 2 West Nile virus strains. *Emerging infectious diseases*, *14*(2), 222.
- Braack, L., Gouveia de Almeida, A. P., Cornel, A. J., Swanepoel, R., & De Jager, C. (2018). Mosquito-borne arboviruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasites & vectors*, *11*(1), 1-26.
- Brady, O. J., Johansson, M. A., Guerra, C. A., Bhatt, S., Golding, N., Pigott, D. M., . . . Maciel-de-Freitas, R. (2013). Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites & vectors*, *6*(1), 1-12.
- Brasil, P., & Gabaglia, C. R. (2019). The story of chikungunya virus. *The Lancet Infectious Diseases*, *19*(7), 702.
- Bray, M., & Huggins, J. (1998). Antiviral therapy of haemorrhagic fevers and arbovirus infections. *Antiviral Therapy*, *3*(2), 53-79.
- CDC. Retrieved from <https://www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html>
- Chancey, C., Grinev, A., Volkova, E., & Rios, M. (2015). The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *BioMed research international*, *2015*.
- Day, J. F. (2016). Mosquito oviposition behavior and vector control. *Insects*, *7*(4), 65.
- Focks, D. A., Brenner, R. J., Hayes, J., & Daniels, E. (2000). Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts.
- Franklins, L. H., Jones, K. E., Redding, D. W., & Abubakar, I. (2019). The effect of global change on mosquito-borne disease. *The Lancet Infectious Diseases*, *19*(9), e302-e312.



- Garske, T., Van Kerkhove, M. D., Yactayo, S., Ronveaux, O., Lewis, R. F., Staples, J. E., . . . Ferguson, N. M. (2014). Yellow Fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med*, *11*(5), e1001638. doi:10.1371/journal.pmed.1001638
- Germain, M., Cornet, M., Mouchet, J., Monath, T. P., Hervé, J. P., Salaun, J. J., . . . Darwish, D. O. (1982). Recent advances in research regarding sylvatic yellow fever in West and Central Africa. *Bulletin De L'institut Pasteur*, *80*, 315-330.
- Goindin, D., Delannay, C., Ramdini, C., Gustave, J., & Fouque, F. (2015). Parity and longevity of *Aedes aegypti* according to temperatures in controlled conditions and consequences on dengue transmission risks. *PloS one*, *10*(8), e0135489.
- Gordon, A., Gresh, L., Ojeda, S., Katzelnick, L. C., Sanchez, N., Mercado, J. C., . . . Coloma, J. (2019). Prior dengue virus infection and risk of Zika: A pediatric cohort in Nicaragua. *PLoS medicine*, *16*(1), e1002726.
- Gould, E. A., de Lamballerie, X., Zanotto, P. M., & Holmes, E. C. (2003). Origins, evolution, and vector/host coadaptations within the genus *Flavivirus*. *Adv Virus Res*, *59*, 277-314. doi:10.1016/s0065-3527(03)59008-x
- Gubler, D. J. (2002). Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in microbiology*, *10*(2), 100-103.
- Gubler, D. J. (2004). The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, *27*(5), 319-330. doi:10.1016/j.cimid.2004.03.013
- Gubler, D. J. (2007). The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clinical infectious diseases*, *45*(8), 1039-1046.
- Gutiérrez-Bugallo, G., Piedra, L. A., Rodriguez, M., Bisset, J. A., Lourenço-de-Oliveira, R., Weaver, S. C., . . . Vega-Rúa, A. (2019). Vector-borne transmission and evolution of Zika virus. *Nature ecology & evolution*, *3*(4), 561-569.
- Hollidge, B. S., González-Scarano, F., & Soldan, S. S. (2010). Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol*, *5*(3), 428-442. doi:10.1007/s11481-010-9234-7
- Holmes, E. C., & Twiddy, S. S. (2003). The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol*, *3*(1), 19-28. doi:10.1016/s1567-1348(03)00004-2

- Huang, Y. J., Higgs, S., Horne, K. M., & Vanlandingham, D. L. (2014). Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses*, 6(11), 4703-4730. doi:10.3390/v6114703
- Izurieta, R. O., Macaluso, M., Watts, D. M., Tesh, R. B., Guerra, B., Cruz, L. M., . . . Vermund, S. H. (2009). Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *Journal of global infectious diseases*, 1(2), 111.
- Juliano, S. A., & Philip Lounibos, L. (2005). Ecology of invasive mosquitoes: effects on resident species and on human health. *Ecology letters*, 8(5), 558-574.
- Kandel, Y., Vulcan, J., Rodriguez, S. D., Moore, E., Chung, H.-N., Mitra, S., . . . Kulkarni, A. (2019). Widespread insecticide resistance in *Aedes aegypti* L. from New Mexico, USA. *PloS one*, 14(2), e0212693.
- Kraemer, M. U., Sinka, M. E., Duda, K. A., Mylne, A., Shearer, F. M., Brady, O. J., . . . Hay, S. I. (2015). The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data*, 2, 150035. doi:10.1038/sdata.2015.35
- LaCon, G., Morrison, A. C., Astete, H., Stoddard, S. T., Paz-Soldan, V. A., Elder, J. P., . . . Vazquez-Prokopec, G. M. (2014). Shifting patterns of *Aedes aegypti* fine scale spatial clustering in Iquitos, Peru. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(8), e3038.
- Madewell, Z. J. (2020). Arboviruses and Their Vectors. *South Med J*, 113(10), 520-523. doi:10.14423/smj.0000000000001152
- Mains, J. W., Brelsfoard, C. L., Rose, R. I., & Dobson, S. L. (2016). Female adult *Aedes albopictus* suppression by *Wolbachia*-infected male mosquitoes. *Scientific reports*, 6(1), 1-7.
- Martina, B. E., Koraka, P., & Osterhaus, A. D. (2009). Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical microbiology reviews*, 22(4), 564-581.
- McIntosh, B. M., Jupp, P. G., Dos Santos, I. S., & Meenehan, G. M. (1976). *Culex* (*Eumelanomyia*) *rubinotus* Theobald as vector of Banzi, Germiston and Witwatersand viruses. I. Isolation of virus from wild populations of *C. rubinotus*. *J Med Entomol*, 12(6), 637-640. doi:10.1093/jmedent/12.6.637
- McMichael, A. J., Woodruff, R. E., & Hales, S. (2006). Climate change and human health: present and future risks. *The Lancet*, 367(9513), 859-869.
- Medina, F. A., Torres, G., Acevedo, J., Fonseca, S., Casiano, L., De León-Rodríguez, C. M., . . . Alvarado, L. I. (2019). Duration of the presence of infectious Zika virus in semen and serum. *The Journal of infectious diseases*, 219(1), 31-40.

- Messina, J. P., Brady, O. J., Golding, N., Kraemer, M. U., Wint, G., Ray, S. E., . . . Earl, L. (2019). The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature microbiology*, 4(9), 1508-1515.
- Mitchell, P. K., Mier-y-Teran-Romero, L., Biggerstaff, B. J., Delorey, M. J., Aubry, M., Cao-Lormeau, V.-M., . . . Johansson, M. A. (2019). Reassessing serosurvey-based estimates of the symptomatic proportion of Zika virus infections. *American journal of epidemiology*, 188(1), 206-213.
- Musso, D., & Gubler, D. J. (2016). Zika virus. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), 487-524.
- Mustafa, M., Rasotgi, V., Jain, S., & Gupta, V. (2015). Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Medical journal armed forces India*, 71(1), 67-70.
- Mutebi, J. P., & Barrett, A. D. (2002). The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect*, 4(14), 1459-1468. doi:10.1016/s1286-4579(02)00028-x
- Paixão, E. S., Teixeira, M. G., & Rodrigues, L. C. (2018). Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ global health*, 3(Suppl 1), e000530.
- Paz-Bailey, G., Rosenberg, E. S., Doyle, K., Munoz-Jordan, J., Santiago, G. A., Klein, L., . . . Adams, L. E. (2018). Persistence of Zika virus in body fluids. *New England Journal of Medicine*, 379(13), 1234-1243.
- Powell, J. R., & Tabachnick, W. J. (2013). History of domestication and spread of *Aedes aegypti*--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 11-17. doi:10.1590/0074-0276130395
- Rückert, C., Weger-Lucarelli, J., Garcia-Luna, S. M., Young, M. C., Byas, A. D., Murrieta, R. A., . . . Ebel, G. D. (2017). Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nature communications*, 8(1), 1-9.
- Sangkawibha, N., Rojanasuphot, S., Ahandrik, S., Viriyapongse, S., Jatanasen, S., Salitul, V., . . . Halstead, S. B. (1984). Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand: I. The 1980 outbreak. *American journal of epidemiology*, 120(5), 653-669.
- Smithburn, K., Hughes, T., Burke, A., & Paul, J. (1940). A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *American journal of tropical medicine*, 20, 471-472.
- Tabachnick, W. J. (2013). Nature, nurture and evolution of intra-species variation in mosquito arbovirus transmission competence. *Int J Environ Res Public Health*, 10(1), 249-277. doi:10.3390/ijerph10010249

- Teurlai, M., Menkès, C. E., Cavarero, V., Degallier, N., Descloux, E., Grangeon, J.-P., . . . Mathieu-Daudé, F. (2015). Socio-economic and climate factors associated with dengue fever spatial heterogeneity: a worked example in New Caledonia. *PLoS neglected tropical diseases*, *9*(12), e0004211.
- Tomori, O. (2004). Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci*, *41*(4), 391-427. doi:10.1080/10408360490497474
- Venter, M., Human, S., Zaayman, D., Gerdes, G. H., Williams, J., Steyl, J., . . . Swanepoel, R. (2009). Lineage 2 west nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerg Infect Dis*, *15*(6), 877-884. doi:10.3201/eid1506.081515
- Wasserman, S., Tambyah, P. A., & Lim, P. L. (2016). Yellow fever cases in Asia: primed for an epidemic. *Int J Infect Dis*, *48*, 98-103. doi:10.1016/j.ijid.2016.04.025
- Weaver, S. C., Charlier, C., Vasilakis, N., & Lecuit, M. (2018). Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. *Annual review of medicine*, *69*, 395-408.
- Weetman, D., Kamgang, B., Badolo, A., Moyes, C. L., Shearer, F. M., Coulibaly, M., . . . McCall, P. J. (2018). Aedes mosquitoes and Aedes-borne arboviruses in Africa: current and future threats. *International journal of environmental research and public health*, *15*(2), 220.
- Westaway, E. G., Brinton, M., Gaidamovich, S. Y., Horzinek, M., Igarashi, A., Kääriäinen, L., . . . Trent, D. (1985). Flaviviridae. *Intervirology*, *24*(4), 183-192.
- Young, P. (2018). Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies.
- Yuill, T. M. (1986). The ecology of tropical arthropod-borne viruses. *Annual review of ecology and systematics*, 189-219.
- Yuill, T. M., & Seymour, C. (2001). Arbovirus infections. *Infectious Diseases of Wild Mammals*, 98-118.



## BÖLÜM IX

# LIE CEBİRLERİNDE WEITZENBÖCK TÜREVLERİ

### *Weitzenböck Derivations in Lie Algebras*

Şehmus FINDIK

(Dr.) Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

E-mail: sehfin@gmail.com

Orcid: 0000-0001-5717-4413

#### 1. On Dördüncü Hilbert Problemi

**Y**irminci yüzyılın henüz başında Paris uluslararası matematikçiler konferansında ünlü Alman matematikçi Hilbert (1900), bu yüzyılı uzun süre meşgul edecek yirmi üç adet problem önermiştir. Bu kısımda bu problemlerden on dördüncüsünü tanıtacağız.

$K$  ile karakteristiği sıfır olan bir cismi ve  $K[X_n]$  ile  $K$  cismi üzerinde rankı  $n$  olan ve cebirsel bağımsız  $X_n = \{x_1, \dots, x_n\}$  kümesi tarafından üretilen değişmeli birimli polinom cebirini gösterelim. Determinantı sıfırdan farklı ve bileşenleri  $K$  cisiminden gelen  $n \times n$  matrislerin oluşturduğu gruba genel lineer grup denir ve  $GL_n(K)$  ile gösterilir.  $GL_n(K)$  nin  $K[X_n]$  üzerinde tanımlı

$$\cdot : GL_n(K) \times K[X_n] \rightarrow K[X_n]$$

grup etkisi ve bir  $G$  alt grubu için

$$K[X_n]^G = \{p \in K[X_n] : g \cdot p = p, \forall g \in G\}$$

kümesi  $K[X_n]$  cebirinin bir alt cebiridir. Bu cebire  $G$  nin  $K[X_n]$  içindeki invaryantlar cebiri denir. Hilbert'in (1900) on dördüncü problemi  $K[X_n]^G$  invaryantlar cebirinin her  $G \leq GL_n(K)$  alt grubu için sonlu üretilip üretilmediğini sormaktadır.

Bu problemin cevabının genel olarak “hayır” olduğunu Nagata (1959) bir aksi örnek vererek ispatlamıştır. Geçen süre içinde problemi doğrulayan çarpıcı özel durumlar da çalışılmıştır. Bunlardan biri Noether (1916) tarafından verilmiştir:  $G$  grubu sonlu ise  $K[X_n]^G$  cebiri sonlu üretilmiştir.

Önemli bir diğer yaklaşım da Weitzenböck (1932) tarafından önerilmiştir. Kendisi problemi invaryantlar teorisinden cebirsel bir çerçeveye indirgemıştır. Polinom cebiri  $K[X_n]$  nın lineer bir

$$\delta: K[X_n] \rightarrow K[X_n]$$

dönüşümü

$$\delta(uv) = \delta(u)v + u\delta(v)$$

özelliğini sağlıyorsa bu dönüşüme  $K[X_n]$  nın bir türevi denir. Bu durumda  $\delta$  nın sabitlerinin oluşturduğu

$$K[X_n]^\delta = \{u \in K[X_n]: \delta(u) = 0\}$$

kümesi bir alt cebir oluşturur. Bu cebire  $\delta$  nın  $K[X_n]$  içindeki sabitler cebiri denir.  $K[X_n]$  nın lineer ve yerel nilpotent olan türevlerine Weitzenböck türevleri denir. Her Weitzenböck türevi  $\delta$  nın Jordan kanonik formu, köşegenleri 0 ile doldurulan

$$J_i = \begin{pmatrix} 0 & 1 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

biçimindeki  $J_1, \dots, J_k$  Jordan hücrelerini içeren

$$J(\delta) = \begin{pmatrix} J_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & J_k \end{pmatrix}$$

matrisi şeklindedir. Böylece her bir Jordan formuna karşılık sonlu adet Weitzenböck türevi karşılık gelmektedir. Her  $\delta$  Weitzenböck türevinin nilpotentliğinden dolayı

$$e^\delta = 1 + \delta + \frac{\delta^2}{2!} + \frac{\delta^3}{3!} + \cdots + \frac{\delta^c}{c!}$$

biçiminde olup,  $e^\delta : K[X_n] \rightarrow K[X_n]$  bir otomorfizm, yani tersinir bir  $GL_n(K)$  elemanı olur. Weitzenböck (1932), her  $\delta$  Weitzenböck türevi için  $K[X_n]^\delta$  sabitler cebirinin sonlu üretildiğini, ve böylece

$$K[X_n]^{(e^\delta)} = K[X_n]^\delta$$

invariantlar cebirinin sonlu üretildiğini gösterdi.

## 2. Weitzenböck Türevleri

Son yıllarda on dördüncü Hilbert probleminin bir analogu olarak değişmeli olmayan sonlu üretilmiş cebirlerin  $GL_n(K)$  nin alt gruplarının etkisi altındaki invariant alt cebirlerinin sonlu üretilip üretilmediği ile ilgili olarak Weitzenböck türevleri kullanılarak yaklaşım sağlanan çok sayıda çalışma yazılmıştır (Dangovski, Drensky, ve Fındık, 2013; Dangovski, Drensky, ve Fındık, 2017). Değişmeli ve birleşmeli olmayan cebirler sınıfındaki önemli cebir örneklerinden biri de Lie cebirleridir.

Bir  $K$  cismi üzerindeki bir  $L$  vektör uzayının üzerinde

$$[\cdot, \cdot] : L \rightarrow L$$

komutatör işlemi tanımlanmış olsun. Komutatör işlemi

$$[x, x] = 0$$

$$[[x, y], z] + [[x, y], z] + [[x, y], z] = 0$$

özelliklerini sağlıyorsa  $(L, [\cdot, \cdot])$  cebirine bir Lie cebiri denir.  $L$  nin  $L' = [L, L]$  komutatör ideali  $[x, y]$ ,  $x, y \in L$ , biçimindeki komutatör elemanlarının oluşturduğu ideal olarak tanımlanır. Lie cebirlerinde metabelyen özdeşliği

$$[[x, y], [z, t]] = 0$$



olarak tanımlanır. Bir  $L$  Lie cebiri metabelyen özdeşliğini sağlıyorsa bu cebire metabelyen Lie cebiri denir. Metabelyen Lie cebirleri bir varyete oluşturur. Bu varyetede  $K$  cismi üzerinde rankı  $n$  olan serbest cebire  $L_n$  diyelim. Serbest metabelyen  $L_n$  cebirinin  $x_1, \dots, x_n$  tarafından üretildiğini varsayabiliriz.  $L_n$  cebirinin aşağıdaki şekilde tanımlı lineer bazı Bahturin (1987) tarafından verilmiştir: Üreteç elemanları olan  $x_1, \dots, x_n$  ile birlikte  $j > i \leq i_1 \leq \dots \leq i_k$  olmak ve komütatörleri sola dayalı olarak yazmak üzere

$$[x_j, x_i, x_{i_1}, \dots, x_{i_k}]$$

şeklindeki monomialler  $L_n$  nin bir  $K$ -lineer bazını oluşturur. Metabelyen özdeşliğinin bir sonucu olarak her  $u \in L'_n$  için

$$[[u, x], y] = [[u, y], x]$$

eşitliği doğrulanır. Yukarıdaki özellikten hareketle  $y_1, \dots, y_k \in L_n$ ,  $2 \leq k$ ,  $\pi \in S_k$  (simetrik grup) olmak üzere

$$[u, y_1, \dots, y_k] = [u, y_{\pi(1)}, \dots, y_{\pi(k)}]$$

elde edilir. Böylece  $uy = [u, y]$ ,  $u \in L'_n$ , olarak tanımlanan etki ile birlikte  $L'_n$  bir sağ  $K[X_n]$ -modül yapısına kavuşur. Polinom cebiri ve Lie cebirleri derecelendirilmiş cebirler olup Hilbert serileri bilinmektedir. Bu bağlamda  $K[X_n]$  polinom cebiri ve serbest metabelyen  $L_n$  cebirinin Hilbert serileri

$$H(K[X_n], t) = \frac{1}{(1-t)^n}$$

$$H(L_n, t) = 1 + nt + \frac{nt-1}{(1-t)^n}$$

biçimindedir (Drensky, 1994). Bunun yanısıra küçük ranklar için belli tipteki Weitzenböck türevleri için  $K[X_n]^\delta$  ve  $L_n^\delta$  sabitler cebirinin Hilbert serileri ve bu cebirlerin üreteçleri ile aralarındaki bağıntılar aşağıdaki gibi hesaplanmıştır (Dangovski, Drensky, ve Fındık, 2013).

I. Durum:  $n = 2$  ve  $J(\delta) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ . Bu durumda  $\delta(x_1) = 0$ ,  $\delta(x_2) = x_1$  olup

$$H(K[X_2]^\delta, t) = \frac{1}{1-t}$$

ve  $K[X_2]^\delta = K[x_1]$  dir. Bunun yanısıra,

$$H(L_2^\delta, t) = t + \frac{t^2}{1-t}$$

olup  $L_2^\delta$  cebiri  $x_1$  ve  $[x_2, x_1]$  elemanları tarafından üretilir.

II. Durum:  $n = 3$  ve  $J(\delta) = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$ . Bu durumda  $\delta(x_1) = 0$ ,  $\delta(x_2) = x_1$  ve  $\delta(x_3) = x_2$  dir.

$$H(K[X_3]^\delta, t) = \frac{1}{(1-t)(1-t^2)}$$

olup  $K[X_3]^\delta$  cebiri  $x_1$  ve  $g = x_2^2 - x_1x_3$  elemanları tarafından üretilir. Ayrıca,

$$H(L_3^\delta, t) = t + \frac{t^2 + t^3}{(1-t)(1-t^2)}$$

dir. Böylece  $L_3^\delta$  cebiri  $x_1$ ,  $[x_2, x_1]g^k$  ve  $([x_3, x_1, x_1] - [x_2, x_1, x_2])g^k$ ,  $0 \leq k$ , biçimindeki sonsuz eleman tarafından üretilir. Diğer yandan  $(L_3')^\delta$  cebiri bir  $K[X_3]^\delta$ -modül olarak

$$[x_2, x_1], [x_3, x_1, x_1] - [x_2, x_1, x_2]$$

tarafından üretilir.

III. Durum:  $n = 4$  ve  $J(\delta) = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$ . Bu durumda  $\delta(x_1) = 0$ ,  $\delta(x_2) = x_1$ ,  $\delta(x_3) = x_2$  ve  $\delta(x_4) = x_3$  tür. Bu Weitzenböck türevi için

$$H(K[X_4]^\delta, t) = \frac{1 + t^3}{(1-t)(1-t^2)(1-t^4)}$$

olup  $K[X_4]^\delta$  cebirinin üreteçleri

$$\begin{aligned}
g_1 &= x_1 \\
g_2 &= x_2^2 - x_1 x_3 \\
g_3 &= x_2^3 - 3x_1 x_2 x_3 + 3x_1^2 x_4 \\
g_4 &= x_2^2 x_3^2 - 2x_2^3 x_4 + 6x_1 x_2 x_3 x_4 - \frac{8}{3} x_1 x_3^3 - 3x_1^2 x_4^2
\end{aligned}$$

dir. Bu üreteçler arasında

$$g_3^2 = g_2^3 - 3g_1^2 g_4$$

bağıntısı vardır. Diğer yandan,

$$H(L_4^\delta, t) = t + \frac{2t^2 + t^4 + t^5 - t^6}{(1-t^2)(1-t^4)}$$

olup  $L_4^\delta$  Lie cebiri

$$\begin{aligned}
f_1 &= x_1, \\
f_2 &= [x_2, x_1], \\
f_3 &= [x_4, x_1] - [x_3, x_2], \\
f_4 &= [x_3, x_1, x_1] - [x_2, x_1, x_2], \\
f_5 &= 3[x_2, x_1, x_4] - 2[x_3, x_1, x_3] + [x_3, x_2, x_2], \\
f_6 &= -3[x_3, x_1, x_1, x_4] + 3[x_2, x_1, x_2, x_4] + 3[x_3, x_1, x_2, x_3] \\
&\quad - 4[x_2, x_1, x_3, x_3] - [x_3, x_2, x_2, x_2], \\
f_7 &= -9[x_2, x_1, x_1, x_4, x_4] + 18[x_3, x_1, x_1, x_3, x_4] - 12[x_4, x_1, x_1, x_3, x_3] \\
&\quad - 9[x_3, x_1, x_2, x_2, x_4] + 12[x_4, x_1, x_2, x_2, x_3] \\
&\quad + 4[x_2, x_1, x_3, x_3, x_3] - 6[x_3, x_1, x_2, x_3, x_3] \\
&\quad - 3[x_4, x_2, x_2, x_2, x_2] + 3[x_3, x_2, x_2, x_2, x_3], \\
f_8 &= -18[x_3, x_1, x_1, x_1, x_4, x_4] + 18[x_4, x_1, x_1, x_1, x_3, x_4] \\
&\quad + 18[x_2, x_1, x_1, x_2, x_4, x_4] - 9[x_4, x_1, x_1, x_2, x_2, x_4] \\
&\quad - 18[x_2, x_1, x_1, x_3, x_3, x_4] + 18[x_3, x_1, x_1, x_2, x_3, x_4] \\
&\quad - 18[x_4, x_1, x_1, x_2, x_3, x_3] + 8[x_3, x_1, x_1, x_3, x_3, x_3] \\
&\quad - 9[x_2, x_1, x_2, x_2, x_3, x_4] - 3[x_3, x_1, x_2, x_2, x_2, x_4] \\
&\quad + 15[x_4, x_1, x_2, x_2, x_2, x_3] + 10[x_2, x_1, x_2, x_3, x_3, x_3] \\
&\quad - 12[x_3, x_1, x_2, x_2, x_3, x_3] - 3[x_4, x_2, x_2, x_2, x_2, x_2] \\
&\quad + 3[x_3, x_2, x_2, x_2, x_2, x_3]
\end{aligned}$$

şeklinde sekiz üretece sahiptir. Bu üreteçler arasında aşağıdaki bağıntılar mevcuttur.

$$\begin{aligned}
 f_1g_3 + f_3g_2 - f_4g_1^2 &= 0, \\
 f_3g_3 + f_1g_2^2 + f_5g_1^2 &= 0, \\
 f_4g_3 + 3f_1g_4 + f_5g_2 &= 0, \\
 f_6g_1 - 3f_1g_4 + 3f_2g_2^2 - 3f_5g_2 &= 0, \\
 f_5g_3 - 3f_3g_4 + f_4g_2^2 &= 0, \\
 f_7g_1 + 3f_2g_2g_3 - 6f_3g_4 + 3f_4g_2^2 &= 0, \\
 f_6g_3 - 3f_4g_1g_4 - f_7g_2 &= 0, \\
 f_7g_3 - 9f_2g_1g_2g_4 + 6f_5g_1g_4 - f_6g_2^2 &= 0.
 \end{aligned}$$

### 3. Nowicki Türevleri

Nowicki türevleri özel tipteki Weitzenböck türevleridir. Bu türevlerde tüm Jordan hücreleri  $\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$  biçiminde olup eldeki cebirin üreteçleri çift sayıda olmak zorundadır.

Serbest metabelyen  $L_{2n}$  cebiri  $x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_n$  tarafından üretildiğini varsayalım. Eğer  $\delta$  türevi  $L_{2n}$  cebirinin Nowicki türevi ise genelliği bozmaksızın

$$\delta(x_1) = 0, \delta(y_1) = x_1, \dots, \delta(x_n) = 0, \delta(y_n) = x_n$$

olduğunu varsayabiliriz. Bu türevler son yıllarda çokça çalışılmıştır (Centrone, Dushimirimana, ve Fındık, 2022; Centrone ve Fındık, 2020; Drensky ve Fındık, 2020). Bu kısımda  $L_{2n}^\delta$  cebirinin üreteçleri her  $2 \leq n$  için sunulacaktır. Dikkat edilirse  $n = 1$  durumu ikinci kısımda I. Durum olarak irdelenmiştir.

Komutator ideal içinde kalan sabitler cebiri  $(L'_{2n})^\delta$  bir  $K[X_{2n}]^\delta$ -modül olduğundan öncelikle  $K[X_{2n}]^\delta$  cebirinin üreteçlerine ihtiyacımız vardır. Bu cebirin üreteçleri ilk olarak Nowicki (1994) tarafından aşağıdaki gibi tahmin edilmiştir.

$$K[X_{2n}]^\delta = K[x_i, x_j y_k - x_k y_j : 1 \leq i \leq n, 1 \leq j < k \leq n].$$

Literatürde bu tahminin bir çok ispatı mevcuttur (Bedratyuk, 2009; Drensky ve Makar-Limanov, 2009; Khoury, 2008; Kuroda, 2009).  $K[X_{2n}]^\delta$  nin üreteçleri arasında aşağıdaki bağıntılar mevcuttur.

$$\begin{aligned} x_i(x_j y_k - x_k y_j) - x_j(x_i y_k - x_k y_i) + x_k(x_i y_j - x_j y_i) &= 0, \\ (x_i y_j - x_j y_i)(x_k y_l - x_l y_k) - (x_i y_k - x_k y_i)(x_j y_l - x_j y_l) \\ + (x_i y_l - x_l y_i)(x_j y_k - x_k y_j) &= 0. \end{aligned}$$

Diğer yandan  $(L'_{2n})^\delta$  nin bir  $K[X_{2n}]^\delta$  -modül olarak üreteçleri ise

$$\begin{aligned} a_i &= [x_i, y_i] \\ b_{ij} &= [x_i, x_j] \\ c_{ij} &= [x_i, y_j] + [x_j, y_i] \\ d_{ijk} &= [x_i, x_j, y_k] - [x_i, y_j, x_k] \\ e_{ijk} &= [x_i, x_j, y_k] - [x_i, x_k, y_j] + [x_i, x_k, y_i] \\ f_{ijkl} &= [x_i, x_k, y_j, y_l] + [y_i, y_k, x_j, x_l] - [x_i, y_k, y_j, x_l] - [y_i, x_k, x_j, y_l] \end{aligned}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned} a_i, 1 \leq i \leq n; b_{ij}, 1 \leq i < j \leq n; \\ c_{ij}, 1 \leq i < j \leq n; d_{ijk}, 1 \leq i \leq n, 1 \leq j < k \leq n; \\ e_{ijk}, 1 \leq i < j < k \leq n; f_{ijkl}, 1 \leq i < j \leq n, 1 \leq k < l \leq n, \end{aligned}$$

şeklindedir.

### Kaynakça

- Bahturin, Y. A. (1987). *Identical Relations in Lie Algebras*. Utrecht: VNU Sci. Press.
- Bedratyuk, L. (2009). A note about the Nowicki conjecture on Weitzenböck derivations. *Serdica Math. J.*, 35, 311-316.
- Centrone, L., Dushimirimana, A., ve Fındık, Ş. (2022). On Nowicki's conjecture: a survey and a new result. *Turkish Journal of Mathematics*, 46(5), 1709-1734.

- Centrone, L. ve Findık, Ş. (2020). The Nowicki conjecture for relatively free algebras. *Journal of Algebra*, 552, 68-85.
- Dangovski, R., Drensky, V., ve Findık, Ş. (2013). Weitzenböck derivations of free metabelian Lie algebras. *Linear Algebra and its Applications*, 439(10), 3279-3296.
- Dangovski, R., Drensky, V., ve Findık, Ş. (2017). Weitzenböck derivations of free metabelian associative algebras. *Journal of Algebra and Its Applications*, 16(03), 1750041.
- Drensky, V. (1994). Fixed algebras of residually nilpotent Lie algebras. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 120(4), 1021-1028.
- Drensky, V. ve Findık, Ş. (2020). The Nowicki conjecture for free metabelian Lie algebras. *Journal of Algebra and Its Applications*, 19(05), 2050095.
- Drensky, V. ve Makar-Limanov, L. (2009). The conjecture of Nowicki on Weitzenböck derivations of polynomial algebras. *Journal of Algebra and Its Applications*, 8(01), 41-51.
- Hilbert, D. (1900). Mathematische Probleme, *Göttinger Nachrichten*, 253-297; (1901). *Arch. Math. u. Phys.*, 3(1), 44-63; (1902). *Bull. Amer. Math. Soc.*, 8(10), 437-479.
- Khoury, J. (2008). A Groebner basis approach to solve a conjecture of Nowicki. *Journal of Symbolic Computation*, 43(12), 908-922.
- Kuroda, S. (2009). A Simple Proof of Nowicki's Conjecture on the Kernel of an Elementary Derivation. *Tokyo Journal of Mathematics*, 32(1), 247-251.
- Nagata, M. (1959). On the 14-th problem of Hilbert, *Amer. J. Math.*, 81, 766-772.
- Noether, E. (1916). Der Endlichkeitssatz der Invarianten endlicher Gruppen, *Math. Ann.*, 77, 89-92.
- Nowicki, A. (1994). *Polynomial derivations and their rings of constants*. Toruń: Uniwersytet Mikołaja Kopernika.



## BÖLÜM X

# KOMPLEKS VE REEL ANALİZİN KARŞILAŞTIRILMASI

### *Comparison of Complex and Real Analysis*

Alaattin AKYAR

(Dr.), Düzce Üniversitesi-Düzce MYO,  
0000-0003-4759-8313, alaattinakyar@duzce.edu.tr

### GİRİŞ

**K**ompleks analizin, reel analizde çözülmesi çok zor veya başka bir şekilde çözülmesi neredeyse imkânsız olan problemleri çözmek için güçlü ve kullanımı oldukça kolay olan matematiksel araçlar sağladığı oldukça açıktır. Birçok matematiksel kavram, kompleks analiz ışığı altında incelendiğinde daha belirgin hale gelir. Kronolojik olarak incelendiğinde, kompleks analizin temellerinin  $x^2 + 1 = 0$  şeklindeki denklemlerin çözüm arayışlarında atıldığı görülmektedir. Belirli bir dönem, karesi  $-1$  olan reel bir sayı olmadığından hareketle, bilim adamları bu denklemlerin hiçbir çözümünün olmadığını düşünmüşlerdir. Belki de bunda haklılar. Çünkü herhangi bir reel sayının karesi alındığında ya pozitifdir ya da sıfırdır. Pozitif bir sayıya ya da sıfıra 1 eklediğimizde bizi sıfıra götürmeyeceği açıktır. Ancak, 16. Yüzyılın ortalarında İtalyan matematikçi Gerolamo Cardano (1501-1576) ve arkadaşları negatif sayıların kareköklerini içeren denklemlerin çözümleri ile ilgili çalışmalara yapıyorlardı. 1777 yılında İsveçli matematikçi Leonhard Euler (1707-1783),  $\sqrt{-1} = i$  sembolünü tanıttı ve ünlü  $e^{xi} + 1 = 0$  denklemini veya  $e^{xi} = -1$  eşitliğinin ifade etti (Dunham, W. & Euler, L). Bu denklem kullanılarak elde edilen sayılar ilginç bir doğal yapıya sahip olup, matematiğin beş temel sayısını ihtiva eder. Euler denklemi bazen Euler özdeşliği olarak da adlandırılır. Eğer bu denklemde  $x = \pi$  olarak alınırsa  $e, \pi, 1, i$  ve  $0$  gibi beş temel sayı arasında ilişki kuran mükemmel bir eşitlik kurulmuş olur. Daha da önemlisi, Euler bu eşitlik ile üstel fonksiyonlarla trigonometrik fonksiyonlar arasında bir



ilişki kurmayı da başarmıştır. Öte yandan Alman matematikçi ve fizikçi Carl Friedrich Gauss (1777-1855), Euler denklemini görüp hemen çözümünün çok açık olduğunu yorumlayamayan matematikçilerin birinci sınıf bir matematikçi olamayacağını rapor etmiştir. Bazı matematikçiler Euler tarafından tanıtılan bu yeni sayıyı kabul etmeye ikna etmek birkaç yüzyıl sürdü. Benzer durum sonsuzluk gibi başka bazı matematiksel kavramlar için de yaşanmıştır. Bunun belki de en önemli nedeni, matematiksel kavramaları bulan bilim adamlarının buldukları kavramaları başkalarını ikna edecek şekilde metodolojik olarak ortaya koyamamaları olabilir. Zaman içerisinde bu eksikliğin giderilmesi ile kavramaların anlaşılması ve kabul edilmesi kolaylaşmıştır. Bu anlamda 1804 yılında Fransız matematikçi Abbe Buee (1748-1826)'nin kompleks sayının grafiğini çizme fikri, 1806 yılında Robert Argan (1768-1815)'ün kompleks bir sayının bir düzlemde nasıl çizileceğini göstermesi, 1831 yılında Carl Friedrich Gauss'un Fransız matematikçi Rene Descartes'in  $x, y$  ler birer reel sayı olmak üzere  $x + iy$  gösterimini bir kompleks sayı olarak adlandırması ve nihayetinde ise İrlandalı matematikçi William Rowan Hamilton (1805-1865)'un bir kompleks sayıyı bir çift sıralı reel sayı olarak ele alma fikri, kompleks sayıları daha anlaşılır ve kullanılabilir hale getirmiştir.

## 1. ÖNCÜ KAVRAMLAR, TANIMLAR VE TEOREMLER

**Tanım 1.1**  $\sqrt{-1}=i$  (sanal sayı birimi) ve  $xy \in \mathbb{R}$  (İngilizce Real kelimesinin baş harfinin biraz süslü hali) olmak üzere  $+ixy$  şeklindeki sayılara kompleks sayılar denir. Bu sayılardan oluşan küme de kompleks sayılar kümesi olarak adlandırılır ve  $\mathbb{C}$  (İngilizce Complex kelimesinin baş harfinin biraz süslü hali) sembolü ile gösterilir. Genel olarak herhangi bir kompleks sayı  $z$  ile gösterilir. Birden fazla kompleks sayının olması durumunda ise, karışıklığa meydan vermemek için söz konusu kompleks sayılar sırasıyla  $z_1, z_2, \dots$  şeklinde gösterilir. Bunun nedeni şöyle olabilir: Kronolojik olarak incelendiğinde uygulamalarda reel bilinmeyenler, M.Ö. 5. Yüzyılda kullanılan Latin alfabesinin son harfi olan  $x$  ile gösterilmiştir. Daha sonra M.Ö. 3 Yüzyılda Latin alfabesine  $y$  ve  $z$  harflerinin de eklenmesi ile William Rowan Hamilton'un bir kompleks sayıyı bir çift sıralı reel sayı olarak ele alma fikri gereği herhangi bir kompleks sayının  $z$  ile gösterilmesi oldukça açıktır. Tarihsel süreç içerisinde bilinmeyenlerin Latin alfabesinin son harfleri ile gösterilmesi ortak bir matematiksel bilincin gelişmesi açısından oldukça yararlı olsa gerekir. Öte yandan, burada bir kompleks sayıyı yazma kuralının bazı bilim dallarında farklılık gösterebileceğini hatırlatmak gerekir. Örneğin elektrik mühendisleri, elektrik akımını temsil ederken, sanal sayı birimi

olarak  $i$  yerine  $j$  kullanabilmektedirler. Yani  $z = x + iy$  yerine  $z = x + jy$ . Bu gösterimlerde  $x = \text{Re}(z)$ ,  $z$  nin reel kısmı ve  $y = \text{Im}(z)$  de sanal kısmı olarak adlandırılır. Buna göre kompleks bir sayı, temel olarak reel bir sayı ile sanal bir sayının kombinasyonudur. Pozitif reel kısmı ve sıfır sanal kısmı sayılar pozitif sayılar adlandırılırken, negatif reel kısmı ve sıfır sanal kısmı sayılar da negatif sayılar olarak adlandırılır. Sıfır olmayan negatif kısmı sayılar ne negatif ne de pozitifler. Bu nedenle kompleks sayılar birbirleriyle mukayese edilemezler. Uygulamalarda kompleks sayılar işlem kolaylığı, gösterim sadeliği ve zaman açısından sağladıkları avantajlar nedeniyle uygulama yapılan alan göre sırasıyla  $x + iy$  kartezyen (veya dikdörtgensel),  $|z|(\cos \theta + i \sin \theta)$ , kutupsal (veya polar) ve  $|z|e^{i\theta}$  üstel gösterimleri ile ifade edilebilir. Bu anlamda Elektrik mühendisliği alanında  $|z| \cos \theta$  gösterimi de yaygın olarak kullanılabilir. Buraya kadar verilen bilgilerden de anlaşılacağı üzere Euler özdeşliği trigonometrik fonksiyonlar ile kompleks sayılar arasında geçişi sağlayan çok önemli bir matematiksel araçtır. İlgili gösterimlerde kullanılan  $|z| = r$ ,  $z$  nin orijin  $(0, 0)$  ye olan uzaklığı olup,  $z$  nin büyüklüğü (modülü veya mutlak değeri) olarak ve  $\theta$  de  $z$  nin argümenti (veya fazı) olarak adlandırılır. Doğası gereği kompleks bir sayının argümenti için sonsuz sayıda seçenek vardır. Bu durumda argüment kısaca  $\arg(z)$  ile gösterilir. Ancak, uygulamalarda bir kompleks sayının argümentinin tek bir değere sahip olması, istenen amaca ulaşılması açısından daha yararlı olabilmektedir. Bu nedenle seçim sayısını azaltmak için argüment genellikle  $(-\pi, \pi]$  aralığı ile sınırlandırılmaktadır. Bu durumda argüment, esas argüment olarak adlandırılır ve  $\text{Arg}(z)$  ile gösterilir. Verilen bilgilere göre  $\text{Arg}(z)$  çok değerli olup,  $\text{Arg}(z)$  tek değerlidir ve reel eksen üzerindedir. Ayrıca 0 ile bölüm tanımsız olduğundan  $\text{Arg}(0)$  da tanımsızdır.  $i^2 = -1$  ile birlikte genel cebir kuralları kullanılarak kompleks sayılarda aritmetik işlemlerin kuralları verilebilir. Cebir'in bilinen bütün kurallarının (değişme, birleşme, dağılma) kompleks sayılar için de doğru olduğu ispatlanabilir (yani kompleks sayılar bir cisim oluşturur). Kompleks sayılarda toplama ve çıkarma işlemleri paralel kenar kuralı ile geometrik olarak yorumlanabilir. Kartezyen koordinatlarda çarpma ve bölme oldukça karışıktır, ancak kutupsal formda daha kolaylaşır:

$$(re^{i\theta})(se^{i\beta}) = rse^{i(\theta+\beta)}$$

$$\frac{re^{i\theta}}{se^{i\beta}} = \frac{r}{s}e^{i(\theta-\beta)}.$$

Eğer bir kompleks  $z$  sayısının  $n$ . kuvvetini (yani  $z^n$  yi hesaplama) veya  $n$ . köklerini (yani  $z^n - a = 0$  nin çözümü) hesaplamak istersek, en iyisi kutupsal gösterimde çalışmaktır. Örneğin,  $(1+i)^{20}$  yi hesaplamak istersek  $(1+i)$  kompleks sayısını öncelikle  $\sqrt{2}e^{i\pi/4}$  olarak yaz, ve

$$(1+i)^{20} = (\sqrt{2}e^{i\pi/4})^{20} = 2^{10}e^{5i\pi} = -1024$$

olarak hesapla. Hangi kutupsal biçimi kullandığımız önemli değildir, çünkü  $(1+i)^{20}$  nin tekbir olası cevabı vardır.  $n$ . kökleri hesaplama benzer mantıkla yapılır, ancak bu durumda farklı kutupsal biçimler farklı kökler verebilir:

$$(1+i)^{1/2} = \left(\sqrt{2}e^{i(\frac{\pi}{4}+k.2\pi)}\right)^{1/2} = 2^{1/4}e^{i(\frac{\pi}{8}+k.\pi)}$$

Elde edilir ki, buna göre aranan kökler sırasıyla:

$$k = 0 \Rightarrow 2^{1/4}e^{\frac{\pi i}{8}}$$

veya

$$k = 1 \Rightarrow 2^{1/4}e^{i(\frac{\pi}{8}+\pi)} = 2^{1/4}e^{\frac{9\pi i}{8}}.$$

Her kompleks sayı  $z$  nin  $n$ . dereceden tam olarak  $n$ . Kökü (reel veya kompleks) vardır. Daha genel olarak,  $n$ . dereceden tek değişkenli kompleks katsayılı bir polinom denklem tam olarak  $n$  köke sahiptir (Cebir'in temel teoremi veya d'Alembert-Gauss teoremi olarak bilinir). Bu kompleks sayıların reel sayılara göre sahip olduğu belki de en önemli avantajlardan biridir.

Eğer  $z = x + iy$  ise,  $i$  yerine  $-i$  alınmak suretiyle elde edilen yeni sayıya  $z$  nin kompleks eşleniği denir ve  $\bar{z} = x - iy$  şeklinde gösterilir. Açık ki bu sayılar reel eksene göre simetrikler. Polar yani kutupsal formda ise  $\overline{re^{i\theta}} = re^{-i\theta}$  elde edilir. Buradan genel bir kural olarak, bir komplike ifadenin eşleniğini bulmak için ifadedeki bütün  $i$  lerin yerine  $-i$  alınarak her bir terimin eşleniği alınır. Örneğin,

$$\begin{aligned} \overline{(z_1 + z_2 e^{i\theta})(z_2 - iz_1 e^{-i\theta})} &= (\bar{z}_1 + \bar{z}_2 e^{-i\theta})(\bar{z}_2 - (-i)\bar{z}_1 e^{i\theta}) \\ &= (\bar{z}_1 + \bar{z}_2 e^{-i\theta})(\bar{z}_2 + i\bar{z}_1 e^{i\theta}). \end{aligned}$$

Kompleks sayılarla ilgili bir dizi bilinmesi gereken temel olgu (birtakım sebeplerin yol açtığı sonuç) vardır. Bu olgulardan biri  $z\bar{z} = |z|^2$  dir. İspatı kutupsal gösterim kullanılarak kolaylıkla elde edilir:

$$z = |z|e^{i\theta} \Rightarrow z\bar{z} = |z|e^{i\theta} \cdot |z|e^{-i\theta} = |z|^2.$$

Reel analizde, fonksiyonlar sıklıkla reel eksenin bir alt kümesi olan bir aralık veya bir yarı doğru olan tanım kümelerine sahiptirler. Örneğin,  $f(x) = \sqrt{x}$  karekök fonksiyonu  $[0, \infty)$  aralığında tanımlı iken,  $f(x) = \sin^{-1}(x)$  fonksiyonu ise  $[-1, 1]$  aralığında tanımlıdır. Öte yandan  $f(x) = e^x$  fonksiyonunun  $-1$ 'den  $2$  ye integralini almak istersek,  $e^x$  fonksiyonu tüm reel sayılarda tanımlı olmasına rağmen ilgilendiğimiz tanım kümesinin sadece daraltılmış  $[-1, 2]$  aralığı olduğunu söyleriz. Bu tanım kümelerini açık, kapalı, yarı-açık (veya yarı-kapalı), sınırlı veya sınırsız, bağlantılı ve bağlantısız (örneğin,  $[0, 1] \cup [2, 3]$ ) üzerinde tanımlı olan fonksiyon, bağlantılı olmayan bir tanım kümesine sahiptir) olarak adlandırılır. Kompleks analizde ise, genellikle birim disk  $\{z : |z| < 1\}$ , kapalı birim disk  $\{z : |z| \leq 1\}$ , üst yarı düzlem  $\{z : \text{Im}(z) > 0\}$ , ve delinmiş kompleks düzlem  $\mathbb{C} - \{0\}$  vb. tanım kümesi kompleks düzlemin bir alt kümesine sahip  $w = f(z)$  fonksiyonlarını düşünürüz. Bu kümeleri de açık, kapalı, bağlantılı vb. olarak sınıflandırabiliriz. Kompleks analizde özel ve güzel olan tanım kümeleri bölge olarak adlandırılır. Formal yani çok da matematiksel olamayan bir ifadeyle, kompleks düzlemin hem açık hem de bağlantılı olan alt kümeleri bölge olarak adlandırılır. Birçok matematiksel kavramın formal tanımı ancak ve ancak eşitsizlikler kullanılarak verilebilir.

**Tanım 1.2** Kompleks düzlemin bir  $\mathbb{D}$  alt kümesini alalım. Eğer  $\{z : |z - z_0| < \varepsilon\}$  topu tamamen  $\mathbb{D}$  de kalacak şekilde yeterince büyük bir  $\varepsilon > 0$  yarıçapı bulabilirsek,  $z_0$  noktasına  $\mathbb{D}$  nin bir iç noktası denir. Benzer olarak, eğer  $\{z : |z - z_0| > \varepsilon\}$  topu  $\mathbb{D}$  den ayrık olacak şekilde yeterince büyük bir  $\varepsilon > 0$  yarıçapı bulabilirsek,  $z_0$  noktasına  $\mathbb{D}$  nin bir dış noktası denir. Bir nokta ne iç ne de dış nokta ise  $\mathbb{D}$  nin bir sınırı noktasıdır. Eğer  $\mathbb{D}$  bütün sınır noktalarını ihtiva ediyorsa kapalı olduğu, sınır noktalarının hiçbirini ihtiva etmiyorsa açık olduğu söylenir. Açık kümeler, küme içerisindeki herhangi bir noktadan her yöne biraz hareket edebilme ve küme içerisinde kalabilme özelliğine sahiptir. Bu durum türevlenebilme gibi birçok matematiksel kavramlar için oldukça kullanışlıdır. Eğer sınır noktalarının sadece bazılarını ihtiva ediyorsa ne açık ne de kapalıdır.

Pratik bir kural olarak, kümeler  $<$  kullanılarak tanımlanırsa açık,  $=$  veya  $\leq$  kullanılarak tanımlanırsa kapalıdır. Örnek olarak  $\mathbb{D} = \{z : |z| < 1\}$  alalı. Eğer  $|z_0| < 1$  ise, bu durumda  $z_0$ ,  $\mathbb{D}$  nin bir iç noktasıdır;  $|z_0| = 1$  ise, bu durumda da  $z_0$ ,  $\mathbb{D}$  nin bir sınır noktasıdır. Dikkat edilirse hiçbir sınır noktasını ihtiva etmez. Dolayısıyla açık bir kümedir.  $\mathbb{D} = \{z : |z| \leq 1\}$  kümesi ise aynı iç, dış ve sınır noktalarına sahip iken, tüm sınır noktalarını içerir, bu nedenle kapalıdır. Yine pratik bir kural olarak, düz çizgilerle temsil edilen kümeler kapalıdır, noktalı çizgilerle temsil edilenler ise açıktırlar.

Kompleks analizde açık kümeler, zorunlu nedenlerden dolayı bağlantılı ve bağlantılı olamayan olarak iki türe ayrılmaktadır.  $\mathbb{D}$  açık bir küme olmak üzere,  $\mathbb{D}$  ye bağlantılı deriz, eğer  $\mathbb{D}$  içerisindeki herhangi farklı iki nokta köşeli(veya poligonal) bir yolla bağlanabiliyorsa. Bir poligonal yol, her bir doğru parçası öncekinin bittiği yerden başlayan sonlu sayıda bir doğru parçası dizisidir. Burada formal olmayan ifadelerle verilmeye çalışılan kavramların formal tanımlarını verebilmek için öncelikle kompleks fonksiyon tanımını vermek gerekir. Bilindiği üzere Reel analizde, giriş (input) olarak bir reel sayı ve çıkış (output) olarak bir reel sayı değeri alan  $y = f(x)$  fonksiyonlarıyla çalışılır. Fonksiyon olmanın doğal sonucu olarak öncelikle fenomen olan iki şart (tanım kümesinin açıkta elemanı kalmayacak ve tanım kümesinin herhangi bir elemanı birden fazla elemanla eşleşemez) sağlanmalıdır. Örneğin,  $f(x) = e^x$ ,  $f(x) = x^2 - \ln x$ ,  $f(x) = e^x + \pi \sin x$  vb. Bu fonksiyonlarla uygun koşullar altında Reel analizde birçok şey yapabiliriz, örneğin; cebirsel manipülasyonlarla beraber köklerini(sıfırlarını) bulma, limit, türev, integral alma, kuvvet serisi olarak yazma gibi. Benzer olarak kompleks analizde de giriş olarak bir kompleks sayı ve çıkış olarak bir kompleks sayı olan  $w = f(z)$  fonksiyonlarıyla çalışılır. Örneğin,  $f(z) = z^2 - iz + i$ ,  $f(z) = e^z - \pi i \cos(z) + \log(iz)$  vb. Kompleks fonksiyonlar da reel fonksiyonlarda olduğu gibi cebirsel olarak manipüle edilebilirler, sıfırları bulunabilir, limitleri-türevleri ve integralleri alınabilir, kuvvet serisi olarak yazılabilirler. Bunların çoğu Reel analizden tanıdık gelir, ancak bazı sürprizlerle beraber. Örneğin,  $w = f(z) = z^{-1}$  fonksiyonunun  $i$  den  $2i$  ye kadar integrali alınmak istenirse, cevap  $i$  den  $2i$  ye hangi yolu aldığımızı bağlı olarak  $\ln(2)$  veya  $\ln(2) \pm 2\pi i$  olabilir. Bütün bunların yanı sıra, kompleks analizde oldukça gerekli olan kontur integralleri ve rezidü hesabı gibi bazı araçlar da vardır ki, onları standart teknikler için oldukça zor olan problemlerin çözümleri için kullanılır. Aslında, bu araçlar içerisinde hiç kompleks sayı içermeyen problemler için de kullanılabilir. Örneğin,  $\int_0^{\infty} \frac{dx}{x^4 + 1}$  integralini çözmek için reel-analitik

teknikler kullanmak çok zordur. Ancak integralin değerinin  $\frac{\pi}{\sqrt{8}}$  olduğunu rezidü yardımıyla kolaylıkla bulabiliriz. Ayrıca kompleks analizde kompleks fonksiyonların sıfırlarının ve singüleritenin sınıflandırılması yapılmaktadır.

Yapısı gereği kompleks bir fonksiyon, fonksiyon olma şartlarına bağlı kalarak herhangi bir  $z = x + iy$  sayısını biricik  $w = u + iv$  sayısına eşleyen bir kuraldır. Burada  $u$  ve  $v$  nin kendileri de iki değişkenli tek değerli birer fonksiyondur. Bütün bunlara göre bir  $f : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$  kompleks fonksiyonu

$$z = x + iy \rightarrow w = f(z) = u(x, y) + iv(x, y)$$

şeklinde olup, öyle ki bu fonksiyon  $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$  olmak üzere

$$(x, y) \rightarrow (u(x, y), v(x, y)); u, v: \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$$

şeklinde de verilebilir. Bu durumda  $\operatorname{Re}(f) = u(x, y)$  ve  $\operatorname{Im}(f) = v(x, y)$  dir. Buna göre bir kompleks fonksiyonu belirtmek için  $u(x, y)$  ve  $v(x, y)$  reel fonksiyonlarını belirtmek yeterlidir. Bir anlamda, bir kompleks fonksiyon reel değişkenli bir fonksiyona dönüştürülmüş olur ki, bu durum başta türev hesaplama olmak üzere birçok matematiksel hesaplamada oldukça kolaylık sağlamaktadır. Genel olarak, herhangi bir  $f(z)$  kompleks fonksiyonu kartezyen formda  $f(x + iy) = u(x + iy) + iv(x + iy)$  şeklinde de yazılabilir. Örneğin,  $f(z) = z + 1 - i$  fonksiyonu kartezyen formda  $f(x + iy) = (x + 1) + i(y - 1)$  şeklinde yazılır. Bunun tersi de geçerlidir. Daha az yaygın olmasına rağmen kompleks fonksiyonlar kutupsal formda da yazılabilir. Örneğin,  $z = re^{i\theta}$  olmak üzere,  $f(z) = z^2$  fonksiyonu kutupsal formda  $f(re^{i\theta}) = r^2 e^{2i\theta}$  şeklinde yazılır. Kompleks bir fonksiyonu yazmanın bu üç yolu eşit derecede geçerlidir. Hepsi çok farklı görünseler bile aynı fonksiyonu temsil ederler.

Reel analizde bir fonksiyonu geometrik olarak göstermek için bir dik koordinat düzlemi yeterli iken, kompleks fonksiyonun doğası gereği iki ayrı dik koordinat sistemiyle birlikte iki ayrı düzlem düşünmek gerekir. Başka bir ifadeyle kompleks fonksiyonların görselleştirilmesi iki boyutlu uzayların aynı anda görselleştirilmesini gerektirir. Öte yandan kompleks fonksiyonlar görselleştirilen görüntü kümelerinin, sergiledikleri geometrik karakterizasyonlar yardımıyla sınıflandırılabilir. Bu karakterizasyonlar temelde konveks (convex) olmak üzere, yıldızlı (starlike), yıldızla yakın (close-to-starlike) ve konvekse yakın (close-to-convex) vb. adlandırılabilir.

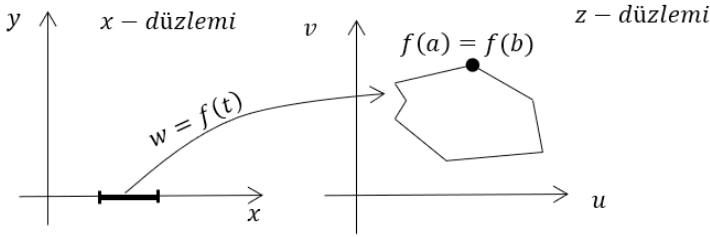
Yine Reel analizden hatırlanacağı üzere, düzlemdeki bir eğrinin, eğri üzerindeki  $(x, y)$  koordinatlarının bir kümesi bir  $t$  değişkeninin fonksiyonları olarak temsil edilmesine söz konusu eğrinin parametrelendirilmesi denir. Örneğin,  $y = f(x) = x^2$  fonksiyonunun bir parametrelendirilmesi  $t$  ye bağlı olarak  $(t, t^2)$  olarak verilebilir. Burada  $t$  değişkeni bir parametre ve  $x, y$  ve  $t$  arasındaki ilişki ise bir parametre denklemi olarak adlandırılır. Parametrelendirme yardımıyla eğri üzerindeki noktalar kolaylıkla elde edilebileceği için grafik çizimleri için oldukça yararlı bir matematiksel araç oluşturmaktadır. Bilindiği üzere kompleks fonksiyonlar, kompleks düzlemdeki parametrik eğrilerle yakından ilişkilidir. Bu ilişki yardımıyla kompleks fonksiyonlarda limit, türevlenebilirlik ve süreklilik kavramları görselleştirilebilmektedir. Ayrıca parametrik eğriler, reel doğrusal integrallerde olduğu gibi, kompleks integral hesaplamalarında da oldukça önemlidir.

**Tanım 1.3** Kompleks düzlemde bir  $\gamma : f = (u, v)$  nokta kümesine bir eğri (veya yol) denir, eğer  $t \in [a, b] \subset \mathbb{R}$  olmak üzere  $u(t)$  ve  $v(t)$  ler, reel parametre  $t$  nin sürekli birer fonksiyonu ise. Burada  $u, v$  ve  $t$  ler kompleks değil reel değişkenler olup,  $\gamma$  kümesi

$$f(t) = u(t) + iv(t), a \leq t \leq b$$

ile tanımlıdır. Ayrıca, burada yön  $[a, b]$  üzerindeki doğal sıralama ile sağlanan yön olur. Bu nedenle  $f(a)$  noktası  $\gamma$  eğrisinin başlangıç noktası,  $f(b)$  noktası da  $\gamma$  eğrisinin bitim noktası olarak adlandırılır.  $f(t)$  fonksiyonu da  $\gamma$  eğrisinin bir parametrizasyonu olup, farklı parametrelendirmeler aynı yolu verir. Sezgisel olarak ise, reel sayılar kümesinin her bir kapalı alt aralığından  $\mathbb{C}$  ye tanımlanan sürekli her fonksiyona eğri ya da yol denir. Kendi kendini kesmeyen eğriye basit eğri, başlangıç ve bitim noktaları aynı olan eğriye de kapalı eğri denir. Cebirsel olarak kapalı eğrinin gösterimi  $f(a) = f(b)$  dir. Kendi kendini kesen bir eğrinin, arakesit noktaları eğrinin katlı noktaları olarak adlandırılır. Bir  $\gamma$  eğrisi eğer başlangıç ve bitim noktaları hariç kendi kendini kesmiyorsa Jordan eğrisi (veya basit kapalı eğri) denir. Bir Jordan eğrisinin sınırladığı bölgeye de Jordan bölgesi denir. Jordan eğrisinin veya basit kapalı bir eğrinin içerisinde bulunduğu düzlemi (örneğin, kompleks düzlem  $\mathbb{C}$ ) iki bölgeye ayırması sonucu sezgisel olarak oldukça açıktır). Formal olarak Jordan eğri teoremi olarak bilinen bu durum; eğer  $\gamma$  bir Jordan eğrisi ise bu durumda onun  $\gamma^c$  komplementi ile birleşimi biri sınırlı biri de sınırsız olan iki ayrık bölgenin bir birleşimidir. Sınırlı

bölgeye  $\gamma$  nın iç bölgesi ve sınırsız olan bölge de  $\gamma$  nın dış bölgesi olarak adlandırılır. Jordan eğrisi, adını basit kapalı eğri tanımını ilk olarak tanıtan Fransız matematikçi Camille Jordan (1838-1922)'dan almıştır. Bir Jordan eğrisi, düzgün parçalı eğri olarak adlandırılır, eğer  $j = 1, 2, \dots, n$  ve  $(a, b)$  açık aralığında sonsuz türevlenebilir ve  $f'(t) \neq 0$  olmak üzere  $f(t): [a, b] \rightarrow \mathbb{C}$  fonksiyonu ve türevleri her bir  $[t_{j-1}, t_j]$  alt aralığında sürekli olacak şekilde  $[a, b]$  kapalı aralığının bir  $a = t_0 < t_1 < \dots < t_n = b$  bölüntüsü varsa.



**Şekil 2.1** Kapalı düzgün parçalı eğri

Kısaca kompleks düzlemde düzgün parçalı eğri, sonlu sayıda düz parçaya bölünebilen bireğridir. Düzgün parçalı eğriler kontur olarak da adlandırılmaktadır. Başlangıç ve bitim noktaları aynı olan kontur kapalı bir konturdur. Kontur eğrilerin bir dizisi olarak da tanımlanabilir. Reel analizde belirli integral olarak adlandırılan bir sayı elde etmek için  $[a, b]$  palı aralığı boyunca  $y = f(x)$  fonksiyonu integre edilir. Kompleks analizde bu integralin benzeri kontur integrali olarak adlandırılır ki, bu durumda bir  $w = f(z)$  kompleks fonksiyonu bir  $z_1$  noktasından başka bir  $z_2$  noktasına kadar bir yol veya kontur boyunca integre edilir. Reel analizde belirli integral, bir grafiğin altında kalan alan olarak yorumlanırken, kompleks analizde bir alan yorumu yoktur; daha çok fiziksel anlamda iş ya da akı'nın bir ölçüsü olarak yorumlanır. Daha önce de ifade edildiği gibi, Reel analizde  $a$  dan  $b$  ye gerçekten sadece bir yol varken, Kompleks analizde ise  $z_1$  den  $z_2$  ye sonsuz sayıda kontur veya yol vardır ve bunlar potansiyel olarak farklı cevaplar verebilir. Bununla birlikte birçok durumda  $z_1$  den  $z_2$  ye integral değeri yola bağlı değildir. Bir konturun uzunluğu, bileşen eğrilerin uzunlukları toplamına eşittir. Ayrıca basit kapalı kontur, eğer iç bölgesi kontur üzerindeki bir gözlemciye göre daima solda kalıyorsa pozitif yönlü veya saatin dönme yönünün tersinde yönlendirilmiş bir kontur olarak adlandırılır. Diğer durumda saat yönünde veya negatif yönde yönlendirilmiş bir kontur olarak adlandırılır.



**Tanım 1.4** Kompleks düzlemde iki farklı nokta  $z_1$  ve  $z_2$  verildiğinde; başlangıç noktası  $z_1$  ve bitim noktası  $z_2$  olan yönlendirilmiş doğru parçası

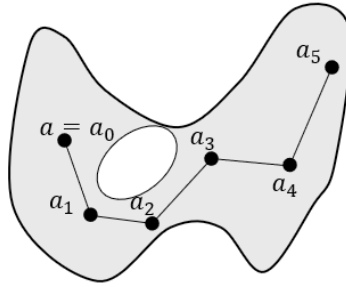
$$[z_1, z_2] = \{(1-t)z_1 + tz_2 : t \in [0,1]\}$$

ile tanımlanan kümedir.

**Tanım 1.5** Eğer her bir farklı  $a, b \in \mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  noktaları için  $k=1,2,\dots,n$  ve  $a_0 = a, a_n = b$  olmak üzere öyle  $a_0, a_1, \dots, a_n \in \mathbb{D}$  noktaları var ve her bir  $a_{k-1}, a_k$  noktalarını birleştiren doğru parçalarının birleşimi tamamen  $\mathbb{D}$  içerisinde kalıyorsa, yani

$$[a_0, a_1] \cup [a_1, a_2] \cup \dots \cup [a_{k-1}, a_k] \in \mathbb{D}$$

ise  $\mathbb{D}$  ye yol bağlantılı küme denir.



Şekil 2.2  $[a_0, a_1] \cup [a_1, a_2] \cup \dots \cup [a_4, a_5] \in \mathbb{D}, n = 5$  için bir örnek

Sezgisel olarak, bir  $\mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  ye yol bağlantılı denir, eğer  $\mathbb{D}$  içerisindeki her bir farklı nokta çifti tamamen  $\mathbb{D}$  içerisinde kalacak şekilde uç uca eklenmiş sonlu sayıda çok köşeli (poligonal) yol ile bağlanabiliyorsa (bak, Şekil 2.2). Daha önce de ifade edildiği üzere, bağlantılı kümeleri sınıflandırmak gerekir. Çünkü bazı durumlarda bir küme içerisindeki iki farklı noktayı birleştiren sonlu sayıda yol kümede kalırken, bazı durumlarda da sonsuz sayıda yol kümede kalabilir. Bu anlamda eğer  $\mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  kümesi üzerindeki farklı iki noktayı birleştiren bütün yollar yine  $\mathbb{D}$  kümesinde kalıyorsa bu kümeye basit bağlantılı (kısaca, bağlantılı) denir. Verilen bilgilere göre, basit bağlantılı her küme aynı zamanda yol bağlantılıdır. Bağlantılı kümeler kompleks anlamda limit, türevlenebilme ve integrasyon vb. için oldukça kullanışlıdır, çünkü küme üzerindeki herhangi bir noktadan başka herhangi bir noktaya küme içerisinde kalan çok sayıda yol ile gidilebilir. Ancak bu anlamda en ideal küme sınıfı hem açık ve hem de bağlantılı olan kümelerdir.

**Tanım 1.6** Açık ve bağlantılı olan bir  $\mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  kümesi basit bağlantılı bölge (kısaca, bölge) olarak adlandırılır. Geometrik olarak ise, basit bağlantılı bölge içerisinde herhangi bir delik olmayan bölgedir.

Kompleks fonksiyonlardaki limit tanımı, reel fonksiyonlardaki limit tanımına çok benzer olup, Weierstrass ve Jordan tanımı olarak da bilinen  $(\varepsilon - \delta)$  tekniği hala geçerlidir. Tek fark reel ekseninde bir limite yaklaşmak için reel eksenin doğası gereği sadece iki yön varken, kompleks düzlemde bir limite yaklaşmanın sonsuz yolları vardır. Reel fonksiyonlarda  $\lim_{x \rightarrow a} f(x) = L$  limitinin yorumu,  $x$  değişkeninin aldığı değerlerin  $a$  ya sağdan ve soldan çok yaklaşması durumunda  $f(x)$  fonksiyonun değerlerinin  $L$  ye çok yaklaştığı şeklindedir. Reel eksen tek boyutlu olduğundan, üzerinde bir noktaya, yani  $x = a$  noktasına çok yaklaşma ancak ve ancak noktanın sağından veya solundan olabilir ve simgesel olarak  $x \rightarrow a$  şeklinde gösterilir. Başkaca bir alternatif yoktur. Bazı uygulamalarda üzerinde çalışılan fonksiyonun limit aranan noktada parçalı fonksiyon olması durumunda söz konusu noktada sağ ve sol limitler ayrı ayrı hesaplanır. Eğer elde edilen limitler eşit ise, limit aranan noktada fonksiyonun limiti vardır denir. Aksi takdirde limit tanımsızdır denir. Buna karşılık kompleks düzlemdeki bir nokta, çok boyutlu olduğundan  $\lim_{z \rightarrow z_0} f(z)$  nin varlığından önce yaklaşma yönü problemi ortaya çıkmaktadır. Öncelikle bu problemin aşılması gerekir. Anlaşılacağı üzere kompleks limitleri yorumlamak, görece reel limitleri yorumlamaya göre biraz daha zahmetlidir. Kompleks düzlemde bir limitin var olduğunu göstermek için, sadece hangi yoldan yaklaşırsa yaklaşılsın, kısmi limitler olarak da adlandırılan elde edilen bu limit değerlerinin eşit olduğunu göstermeye ihtiyacımız vardır. Diğer taraftan limitin olmadığını göstermek için, sadece limit değerinin eşit olmadığı iki yön bulmalıyız. Bu anlamda bir limitin var olup olmadığını göstermenin en iyi yolu, sonsuz sayıda diğerlerinin de var olduğunu bilerek reel ve sanal eksenler boyunca kısmi limit hesaplamaktır. Bunu yaparken de eksenlerden biri sabitlenirken diğer eksen boyunca limit hesaplanır. Örneğin,  $z \rightarrow 0$  iken  $f(z) = \frac{z}{\bar{z}}$  fonksiyonunun limitinin olup olmadığını araştıralım.  $z = x + iy$  alınırsa,

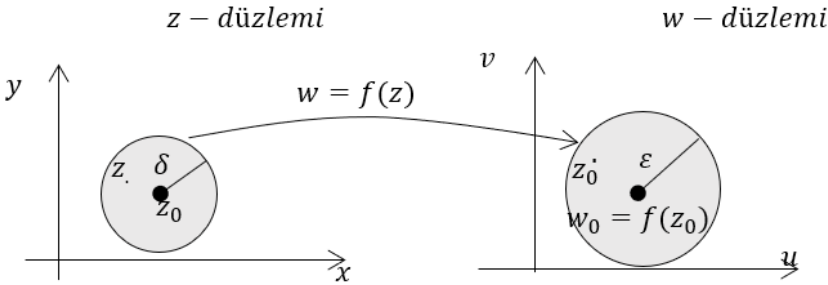
$$\lim_{z \rightarrow 0} \frac{z}{\bar{z}} = \lim_{z \rightarrow 0} \frac{0 + i.y}{0 - i.y} = -1 \quad (x - \text{ekseni sabitlendi})$$

elde edilir. Kısmi limitler eşit olmadığından aranan limit mevcut değildir. Formal olmayan bir ifade olarak,  $\lim_{z \rightarrow z_0} f(z)$  nin varlığı, yani  $w_0$  gibi bir değere

eşit olmasının anlamı yoldan bağımsız olarak  $z$  değişkeninin aldığı değerlerin  $z_0$  değerine çok yaklaşması durumunda  $f(z)$  fonksiyonunun aldığı değerlerin  $w_0$  ye çok yaklaşmasıdır. Formal tanımı vermeden önce, keyfi olarak seçilen  $z$  noktalarının  $z_0$  noktasına yeterince (veya çok) yakın tutabilmek için aşağıda tanımda verilen şartı sağlaması gerekir.

**Tanım 1.7** Bir  $\mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  olmak üzere, bir  $z_0 \in \mathbb{C}$  noktasına  $\mathbb{D}$  kümesinin bir yığılma(limit) noktası denir, eğer yeterince küçük pozitif  $r$  reel sayısı için  $z_0$  ın her bir  $D(z_0, r) - \{z_0\} = \{0 < |z - z_0| < r : z, z_0 \in \mathbb{C}, r \in \mathbb{R}^+\}$  delinmiş komşuluğu  $\mathbb{D}$  nin en az bir noktasını ihtiva ediyorsa. Dikkat edilirse,  $z_0$  noktası  $\mathbb{D}$  ye ait olabilirde olamaya bilirde.

**Tanım 1.8** (Limitin formal tanımı) Bir  $\mathbb{D} \subset \mathbb{C}$  olmak üzere,  $\mathbb{D}$  kümesinin bir  $z_0 \in \mathbb{C}$  yığılma noktasını alalım. Bu durumda her  $\varepsilon > 0$  için  $|f(z) - w_0| < \varepsilon$  kaldığında  $0 < |z - z_0| < \delta$  kalacak şekilde  $\varepsilon$  bağılı en az bir  $\delta > 0$  varsa dir.



**Şekil 2.3** Limit kavramının geometrik yorumu

Reel değişkenli fonksiyonların limitlerinde olduğu gibi,  $f(z)$  fonksiyonunun da  $z_0$  noktasında tanımlı olması gerekmez. Geometrik olarak yukarıda verilen formal tanım, herhangi bir  $\varepsilon > 0$  için  $z_0$  noktasının bir  $\delta > 0$  delinmiş komşuluğu vardır: öyle ki, bu delinmiş komşulukta bulunan her  $z$  için  $w = f(z)$  nin de  $w_0 = f(z_0)$  ın  $\varepsilon > 0$  komşuluğunda bulunduğunu ifade eder. Öte yandan, kompleks sayıların modülleri birer reel sayı olduğundan, burada hem  $\varepsilon$  ve hem de  $\delta$ , birer yeterince küçük pozitif reel sayıyı temsil eder. Buna göre reel değişkenli fonksiyonların limitleri için geçerli olan tüm kurallar kompleks değişkenli fonksiyonlar için de geçerlidir. Öte yandan,

$w = f(z) = u(x, y) + iv(x, y)$ ,  $z_0 = x_0 + iy_0$  ve  $w_0 = u_0 + iv_0$  alınır; bu durumda  $\lim_{z \rightarrow z_0} f(z) = w_0$  dir, ancak ve ancak

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (x_0,y_0)} u(x, y) = u_0 \text{ ve } \lim_{(x,y) \rightarrow (x_0,y_0)} v(x, y) = v_0$$

ise. Dikkat edilirse, burada bir kompleks limitin reel ve sanal kısımları kullanılmaktadır. Bu tekniğin birçok kullanımı vardır. Birincisi ve en önemlisi, kompleks limit hesaplamasının bir çift reel limit hesaplamasına indirgenerek hesaplanabilmesidir.

Öte yandan bir kompleks fonksiyonun süreklilik tanımı da reel fonksiyonlardaki süreklilik tanımına çok benzer olup, formal süreklilik tanım  $(\varepsilon - \delta)$  tekniği ile verilebilir.

**Tanım 1.9** (Sürekliliğin formal tanımı) Eğer her  $\varepsilon > 0$  için  $|z - z_0| < \delta$  kaldığında  $|f(z) - f(z_0)| < \varepsilon$  kalacak şekilde  $\varepsilon > 0$  na ve  $z_0$  bağlı en az bir  $\delta > 0$  varsa  $w = f(z)$  fonksiyonuna  $z_0$  noktasında süreklidir denir.

Sezgisel olarak süreklilik, eğer  $w = f(z)$  fonksiyonu bir  $z_0$  noktasında sürekli ise, bu durumda  $z$  nin aldığı değerlerin  $z_0$  değerine yeterince çok yaklaşması durumunda fonksiyonun aldığı  $f(z)$  değerlerinin de  $f(z_0)$  ye yeterince çok yaklaştığı anlamına gelmektedir. Ya da  $z$  değerlerinin düzgün bir şekilde değiştirilmesi durumunda,  $f(z)$  nin aldığı değerler içerisinde bir sıçrama olmamasıdır. Daha açık bir ifadeyle, bağımsız değişkende küçük değişiklikler bağımlı değişkende büyük değişikliklere sebep olmaz. Bu ifadeler yukarıda formal tanımı verilen süreklilik tanımının özüdür. Çoğu durumda, üzerinde çalışılan problemin durumuna göre bir noktada süreklilik cebirsel olarak hesaplanmaktadır. Yukarıda verilen şartlar geçerli olmakla beraber, eğer  $z_0$  noktasında

$$\lim_{z \rightarrow z_0} f(z) = w_0 = f(z_0)$$

elde ediyorsak,  $w = f(z)$  fonksiyonu  $z_0$  noktasında süreklidir deriz.

Eğer  $w = f(z)$  fonksiyonu tanım bölgesinin her noktasında sürekli ise, bu durumda basitçe  $w = f(z)$  süreklidir deriz. Her fonksiyon sürekli değildir. Örneğin, standart  $Arg(z)$  argüment fonksiyonu  $0$  (sıfır) hariç süreklidir (orada tanımsızdır). Öte yandan, her polinom fonksiyon (örneğin,  $f(z) = x^2 + 3ixy^2$ ),

sıfır da dahil olmak üzere  $f(z) = |z|$  fonksiyonu, üstel  $f(z) = e^z$  fonksiyonu süreklidir. Bir adım sonrası olarak, eğer  $f(z)$  ve  $g(z)$  ler  $z_0$  noktasında sürekli iseler, bu durumda

$$f(z) \pm g(z) \text{ ve } f(z)g(z)$$

fonksiyonları da süreklidirler. Eğer  $g(z_0) \neq 0$  ise, bu durumda  $\frac{f(z)}{g(z)}$  fonksiyonu

da keza  $z_0$  noktasında süreklidir. Dahası  $g$  fonksiyonu  $z_0$  da sürekli ve  $f$  de  $g(z_0)$  da sürekli ise, bu durumda

$$(f \circ g)(z) = f(g(z))$$

bileşke fonksiyonu da  $z_0$  noktasında süreklidir. Örneğin, iki sürekli fonksiyonun bileşkesi olan  $f(z) = e^{z^2 - iz}$  fonksiyonu süreklidir.

Ayrıca  $u(x, y)$  ve  $v(x, y)$  fonksiyonları bir  $z_0$  noktasında sürekli iseler,

$f(x + iy) = u(x + iy) + iv(x + iy)$  fonksiyonu da aynı  $z_0$  noktasında sürekli olur.

Bu kısımda kompleks  $w = f(z)$  fonksiyonun nasıl türevlenebildiği inceleneyecektir. Her şeyden önce, kompleks değişkenli fonksiyonların türevleri de reel değişkenli fonksiyonların türevleri gibi tanımlanabilir. Dolayısıyla reel değişkenli fonksiyonların türevleri için geçerli olan tüm kurallar kompleks değişkenli fonksiyonların türevleri için de geçerlidir. Bu anlamda eğer  $y = f(x)$  bir reel değişkenli fonksiyon ise, bir  $x_0$  noktasında fonksiyonun türevi (Türevin formal tanımı)

$$f'(x_0) = \frac{df}{dx}(x_0) = \lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x) - f(x_0)}{x - x_0}$$

limiti olarak tanımlanır ve  $f'(x_0)$  Josep-Louis Lagrange (1736-1813)

gösterimi ile veya  $\frac{df}{dx}(x_0) = \left. \frac{df}{dx} \right|_{x=x_0}$  Gottfried Wilhelm von Leibniz (1646-

1716) gösterimi ile gösterilir. Bu gösterimlerden herhangi birisi kullanılabilir gibi, bazı durumlarda gösterimlerin sağladıkları avantajlar nedeniyle tercih edilebilmektedir. Örneğin, yüksek mertebeden türev hesaplamalarında ağırlıklı olarak Leibniz gösterimi kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı bilim adamları Leibniz gösterimini daha matematiksel bulmaktadırlar. Genel olarak türev kavramına,

birçok kaynaktan kolaylıkla bulunabileceği gibi Isaac Newton'un fizik yoluyla ulaştığı bilinmektedir. Onun tanıttığı türev notasyonu Josep-Louis Lagrange tarafından geliştirilerek günümüzde bilinen  $f'(x_0)$  şeklini almıştır. Bu gösterim ağırlıklı olarak fizikte kullanılmaktadır. Yukarıda verilen formal türev tanımından da anlaşılacağı üzere, türev bir limit probleminden başka bir şey değildir. Başka bir ifadeyle, türev tanımını yapabilmek için öncelikle limit tanımının yapılması gerekir. Bütün fonksiyonlar her yerde türevlenemezler. Örneğin, sağ limit  $x \rightarrow x_0^+$  nin sol limit  $x \rightarrow x_0^-$  den farklı olduğu durumlar olabilir.

Kompleks türevlenebilme reel türevlenebilmeye çok benzer olmakla beraber, ancak büyük bir farklılık vardır; çoğu kompleks fonksiyon türevlenemez! Türevlenebilir olmak için Cauchy-Riemann denklemleri adı verilen belirli bir uygunluk şartlarının sağlanması gerekir. Bu anlamda, Cauchy-Riemann denklemlerini sağlayan birçok standart fonksiyonun (polinom fonksiyonlar,  $e^z$  ve diğerleri) türevlenebildiğini hatırlamak motivasyonu yükseltme açısından yararlıdır. Reel türeve benzer olarak  $f'$  veya  $\frac{df}{dz}$  ile gösterilen kompleks türev

$$f'(z_0) = \frac{df}{dz}(z_0) = \lim_{z \rightarrow z_0} \frac{f(z) - f(z_0)}{z - z_0}$$

olarak tanımlanır. Eğer bu limit varsa, bu durumda  $f(z)$  kompleks fonksiyonu  $z_0$  noktasında türevlenebilirdir. Kompleks analizde kısmi limitler olduğu gibi, kısmi türevler de vardır. Daha önce ifade edildiği gibi, bir  $f(z)$  fonksiyonu, iki reel değişken  $x$  ve  $y$  ye bağlı bir  $f(x + iy) = u(x + iy) + iv(x + iy)$  fonksiyonu olarak düşünülebilir. Bu nedenle bir  $z_0 = x_0 + iy_0$  kısmi türevler yukarıda verilen türev tanımından da yararlanarak

$$\frac{\partial f}{\partial x}(x_0 + iy_0) = \lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x_0 + iy_0) - f(x_0 + iy_0)}{x - x_0}$$

ve

$$\frac{\partial f}{\partial y}(x_0 + iy_0) = \lim_{y \rightarrow y_0} \frac{f(x_0 + iy_0) - f(x_0 + iy_0)}{y - y_0}$$

şeklinde oluşturulabilir. Mantık olarak bu kısmi türevler tam olarak reel analizde olduğu gibi çalışır. Eğer yukarıda verilen limitlerde sırasıyla  $z$ ,  $z_0 = x_0 + iy_0$  ya yatay olarak yaklaşırsa, yani  $z_0 = x + iy_0$  ise,

$$\lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x + iy_0) - f(x_0 + iy_0)}{(x + iy_0) - (x_0 + iy_0)} = \frac{\partial f}{\partial x}(z_0)$$

ve  $z$ ,  $z_0 = x_0 + iy$  ya dikey olarak yaklaşırsa, yani  $z_0 = x_0 + iy$  ise,

$$\lim_{y \rightarrow y_0} \frac{f(x_0 + iy) - f(x_0 + iy_0)}{(x_0 + iy) - (x_0 + iy_0)} = \frac{1}{i} \frac{\partial f}{\partial y}(z_0)$$

elde edilir. Bu durumda şu sonuca ulaşılır: Eğer  $f(z)$  kompleks fonksiyonu bir  $z_0$  noktasında türevlenebilirse, bu durumda

$$\frac{df}{dz}(z_0) = \frac{\partial f}{\partial x}(z_0) = \frac{1}{i} \frac{\partial f}{\partial y}(z_0)$$

dir(kısmi türevlerin eşitliğinden). Daha bilinen bir ifadeyle,  $f$  nin  $z_0$  noktasında kompleks anlamda türevlenebilmesi için kısmi türevler

$$\frac{\partial f}{\partial x}(z_0) = \frac{1}{i} \frac{\partial f}{\partial y}(z_0)$$

denklemini ile ilişkilendirilmelidir. Bu denklem Cauchy-Rieman denklemini olarak bilinir. Görüldüğü üzere, kompleks fonksiyonların çok boyutlu olması bu fonksiyonların türevlenebilirliği için kısmi türevlerin Cauchy-Rieman denklemini sağlama ve sürekli olması gibi bazı ekstra şartlar gerektirmektedir. Bu anlamda, bir  $f(z)$  fonksiyonunun kısmi türevleri var ve sürekli iseler (yeterlilik şart), ancak bu durumda eğer  $f(z)$  fonksiyonu Cauchy-Riemann denklemini sağladığında (gereklilik şartı) kompleks anlamda türevlenebilir. Örneğin,  $f(x + iy) = (x^2 - y^2) + i(2x)$  kare fonksiyonunu alalım. Bu durumda elde edilen,

$$\frac{\partial f}{\partial x} = 2x + 2yi, \frac{\partial f}{\partial y} = -2y + 2xi$$

kısmi türevleri sürekli olup, bütün  $x$  ve  $y$  ler için Cauchy-Rieman denklemini sağlarlar. Dolayısıyla verilen kare fonksiyonu her yerde sürekli dir. Aran an türev ise

$$\frac{df}{dz} = \frac{\partial f}{\partial x} = 2x + 2yi$$

dir. Başka bir ifadeyle,  $f(z) = z^2$  fonksiyonu türevlenebilirdir ve  $f'(z) = 2z$  türevine sahiptir. Şimdi de  $f(x+iy) = \exp(x+iy) = e^x \cos y + ie^x \sin y$  üstel fonksiyonunu alalım. Bu durumda da,

$$\frac{\partial f}{\partial x} = e^x \cos y + ie^x \sin y, \quad \frac{\partial f}{\partial y} = -e^x \sin y + ie^x \cos y$$

kısmi türevleri sürekli olup, bütün  $x$  ve  $y$  ler için Cauchy-Rieman denklemini sağlar ve

$$\frac{df}{dz} = \frac{\partial f}{\partial x} = e^x \cos y + ie^x \sin y$$

türevine sahip olur. Başka bir ifadeyle,  $f(z) = e^z = f'(z)$  dir. Başka bir örnek olarak  $f(x+iy) = x - iy$  eşlenik fonksiyonu

$$\frac{\partial f}{\partial x} = 1, \quad \frac{\partial f}{\partial y} = -i$$

kısmi türevlerine sahiptir. Bu durumda Cauchy-Rieman denklemini asla sağlayamaz, bu nedenle eşlenik fonksiyon kompleks anlamda türevlenemez. Kartezyen koordinatta  $f(x+iy) = x^2 + y^2$  ile verilen  $f(z) = |z|^2$  fonksiyonu için ise, kısmi türevler

$$\frac{\partial f}{\partial x} = 2x, \quad \frac{\partial f}{\partial y} = 2y$$

dir. Bu durumda Cauchy-Riemann denklemini

$$2x = \frac{1}{i} 2y \text{ veya } xi = y$$

olur. Buna göre reel ve sanal kısımlar  $x = 0$  ve  $y = 0$  olarak elde edilir. Böylece bu fonksiyon sadece orijinde türevlenebilir ve diğer yerlerde türevlenemez.

Reel türevlenebilmede olduğu gibi, kompleks türevlenebilmede de toplam, fark, çarpım veya iki fonksiyonun bileşkesi tekrar türevlenebilirdir. Paydası sıfır olmadığı sürece iki fonksiyonun bölümü de türevlenebilirdir. Reel türevlenebilme ile kompleks türevlenebilmenin ortak yönleri olduğu gibi farklı yönleri de olabilir. Eğer bir  $f(z)$  fonksiyonu kompleks anlamda türevlenebilirse her dereceden türevlere (yani  $f', f'', \dots$ ) sahiptir. Başka bir ifadeyle, eğer



$f$  fonksiyonu kompleks türevlenebilirse,  $f'$  kompleks türevlenebilir,  $f''$  kompleks türevlenebilir...Ancak reel türevlenebilme için bu ifade geçerli değildir. Örneğin,

$$f(x) = \begin{cases} x^2 \sin \frac{1}{x^2}, & x \neq 0 \\ 0, & x = 0 \end{cases}$$

fonksiyonu için

$$f'(x) = \begin{cases} 2x \sin \frac{1}{x^2} - \cos \frac{1}{x^2} \cdot \frac{2}{x}, & x \neq 0 \\ 0, & x = 0 \end{cases}$$

elde edilir. Dikkat edilirse  $f'$  türevi  $x = 0$  da sürekli bile değildir. Görüldüğü üzere, kompleks türevlenebilirlik, kompleks fonksiyonlara reel fonksiyonlara nasip olmayan ve birçok uygulamada anahtar rol oynayan çok güçlü özellikler kazandırmaktadır. Bunların içerisinde belki de en önemlisi bir  $z_0$  noktasının  $D(z_0, r > 0)$  komşuluğunda kompleks türevlenebilen bir  $f$  fonksiyonunun bir kuvvet serisi olarak

$$f(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(z_0)}{n!} (z - z_0)^n$$

Taylor açılımına sahip olmasıdır (Taylor, B.& Sageng, E. L.). Kompleks fonksiyonlar teorisinde kuvvet serileriyle çalışmanın oldukça yararlı olduğu bilinen bir gerçektir. Bu anlamda, kuvvet serileri kompleks fonksiyonların tekil(veya singülerite; fonksiyonun komplek anlamda türevlenemediği nokta) noktalarının sınıflandırılmasında, rezidü hesaplamalarında, analitik devamlılık(bir bölgede tanımlanan analitik fonksiyonu daha geniş bir bölgede tanımlanan fonksiyona genişletmek) , limit-türev ve integral hesaplamalarını seriler yardımıyla daha kolay yapma, diferansiyel ve integral denklemlerin çözümlerini bulma ve bir noktada her dereceden türev değerleri bilinen kompleks fonksiyonların her noktadaki fonksiyon değerlerini bulma gibi uygulamalarda oldukça yararlı analitik araçlar sunmaktadır.

Yukarıda da ifade edildiği gibi, analitik devamlılık bir kompleks fonksiyonun tanım bölgesinin genişletmenin bir yolunu sunar. Kuvvet serisi

sadece  $r > 0$  yakınsaklık yarıçapı (fonksiyonun  $|z - z_0| = r$  çemberi içerisinde en az bir singüler noktası vardır) içerisinde geçerlidir. Analitik devamlılık yoluyla uygun koşullar altında, fonksiyon beklenenden daha büyük bir yakınsaklık yarıçapı içerisinde geçerli olan bir kuvvet serisine sahip olacaktır ve bu kuvvet serisi fonksiyonu orijinal tanım bölgesi dışında da temsil etmek için kullanılabilir. Bu durum, örneğin trigonometrik, üstel, logaritmik ve hiperbolik fonksiyonların tanımlarını reel eksenenden tüm kompleks düzleme doğal bir genişlemesini sağlar. Taylor açılımı, açılımı 1751 yılında ilke tanıtan İngiliz matematikçi Brook Taylor (1683-1731) atfen verilmiştir. Açılımın başka bir versiyonunun 1671 yılında İskoç matematikçi James Gregory (1638-1675) tarafından da verildiği bilinmektedir.

Reel türevlenebilen bir fonksiyon Taylor açılımı ile temsil edilemeyebilir. Örneğin,

$$f(x) = \begin{cases} e^{-\frac{1}{x^2}}, & x \neq 0 \\ 0 & , \quad x = 0 \end{cases}$$

fonksiyonu her dereceden türevlere sahip olup,  $f^{(n)}(0) = 0$  dır. Bu durumda 0'ın komşuluğundaki tüm  $x$  ler için  $f(x) \neq 0$  olmasına rağmen Taylor açılımı sıfıra eşittir. O halde  $f$  fonksiyonu Taylor açılımına eşit değildir. Başka bir ifadeyle,  $f$  fonksiyonu Taylor açılımıyla temsil edilemez.

Daha önce hem açık ve hem de bağlantılı olan kümelere bir bölge dendiğini ve bu kümelerin kompleks fonksiyonları analiz etmek (türevlenebilir ve integrale edilebilirler) için en iyi küme sınıfı oluşturduğu ifade edilmişti. Bu anlamda kullanılacak son bir ayırım daha vardır ki, o da kümeleri sınırlı ve sınırsız kümeler olarak sınıflandırmaktır. Eğer bir küme  $0 < r < \infty$  olmak üzere bir  $\{z \in \mathbb{C} : |r| < r\}$  topu (top, disk yerine kullanılan başka bir ifade) içerisinde ihtiva edilebiliyorsa sınırlıdır denir. Eğer bir küme böyle bir top içerisinde ihtiva edilemiyorsa sınırsızdır denir. Örneğin, kapalı birim kare  $\{z \in \mathbb{C} : 0 \leq \text{Re}(z) \leq 1, 0 \leq \text{Im}(z) \leq 1\}$  sınırlıdır, çünkü  $\{z \in \mathbb{C} : |r| < 10\}$  (örnek olarak) topu içerisinde ihtiva edilir. Ancak, sağ yarı düzlem  $\{z \in \mathbb{C} : \text{Re}(z) > 0\}$ , böyle bir top içerisinde ihtiva edilemez, bu nedenle sınırsızdır. Bunu söylemenin başka bir yolu sınırsız kümelerin sonsuza gitmesidir, oysa sınırlı kümeler böyle değildir. Öte yandan, tanım kümesinin her bir  $z$  elemanı için  $|f(z)| < R$  olacak şekilde bir  $R > 0$  reel sayısı varsa,  $f(z)$  fonksiyonuna sınırlı fonksiyon denir. Kompleks ve sınırlı fonksiyonların türevlenebilmesi oldukça ilginç bir sonuç ortaya çıkarmaktadır.

Eğer kompleks  $f$  fonksiyonu tanım bölgesinde hem türevlenebilir ve hem de sınırlı ise sabittir. Reel fonksiyonlar için bu ifade de geçersizdir. Örneğin, trigonometrik  $f(z) = \sin x$  (veya  $f(z) = \cos x$ ) fonksiyonu tüm reel sayılarda hem türevlenebilir  $f'(z) = \cos x$  (veya  $f'(z) = -\sin x$ ) ve hem de sınırlı  $-1 \leq \sin x \leq 1$  (veya  $-1 \leq \cos x \leq 1$ ) olmasına rağmen, sabit değildirler. Kompleks türevlenebilen fonksiyonların sahip oldukları ve ancak reel türevlenebilen fonksiyonların ne yazık ki sahip olmadıkları özelliklerden bir diğeri de şu şekildedir:  $f$  ve  $g$  kompleks fonksiyonları  $U \subseteq \mathbb{C}$  de türevlenebilen iki farklı fonksiyon ve  $V \subset U$  de  $f = g$  ise,  $u$  da  $f \equiv g$  dir. Reel türevlenebilme için bu ifade geçersizdir. Bütün bunlara rağmen  $f$  fonksiyonu kompleks türevlenebilir ise, aynı zamanda reel türevlenebilirdir. Başka bir ifadeyle kompleks türevlenebilirlik, reel türevlenebilirliğe işaret eder.

Daha önce de ifade edildiği gibi, çoğu durumda Cauchy-Riemann denklemleri sadece az sayıda  $z_0$  noktasında doğru olur, bu nedenle  $f$  kompleks fonksiyonu çoğunlukla türevlenemez. Örneğin,  $f(x + iy) = x^2 + y^2$  fonksiyonunu alalım. Bu fonksiyon için Cauchy-Riemann denkleminin

şeklinde olduğu daha önce incelenmişti. Dikkat edilirse bu denklem sadece  $x = y = 0$  için doğrudur. Dolayısıyla sadece orijinde kompleks anlamda türevlenebilir. Uygulamalarda bu durum, yani bir  $f'(z)$  türevinin yalnızca birkaç noktada tanımlı olması oldukça kullanışsızdır. Benzer durum reel türev için de geçerlidir. Daha da önemlisi, Calculus'un temel teoremi, ortalama değer teoremi, Taylor açılımı vb. en temel sonuçları tanımlamak için daha geniş küme üzerinde tanımlı olan türeve ihtiyaç vardır. Bu durumda kompleks türevlenebilirlikten daha güçlü ve yararlı bir özellik olan analitik olma ortaya çıkmaktadır.

**Tanım 1.10** Bir  $f$  kompleks fonksiyonu, bir  $z_0$  noktasında kompleks analitik (kısaca analitik) tir, eğer  $f$  fonksiyonunun üzerindeki her bir noktada türevlenebileceği bir  $\{z \in \mathbb{C} : |z_0 - z| < r\}$  diski varsa.

Başka bir ifadeyle, sadece  $z_0$  da değil, aynı zamanda  $z_0$  yeterince yakın tüm noktalarda (yani  $\{z \in \mathbb{C} : |z_0 - z| < r\}$  diskinin tüm noktalarında) türevlenebilirse  $f$  kompleks fonksiyonunun  $z_0$  noktasında analitiktir denir. "Regüler" veya "holomorfik" kavramları bazen "analitik" kavramı yerine kullanılabilir.

Buraya kadar verilen bilgilerden de anlaşılacağı üzere, kompleks türevlenebilme ve analitiklik kavramları birbiriyle yakından ilişkilidir. Bu başlı başına bir termonoloji yani matematiksel terim sorunudur. Sırasıyla birinci durumda bir noktada türevlenebilen bir fonksiyona atıf yapılırken, ikinci

durumda ise belirli bir alanda türevlenebilen fonksiyona atıf yapılmaktadır. Örneğin,  $w = f(z) = z^2$  fonksiyonu herhangi bir  $z \in \mathbb{C}$  noktasında kompleks türevlenebilirdir, böylece  $\mathbb{C}$  de analitiktir. Genel olarak bir fonksiyonun analitik olduğu bölge, fonksiyonun türevlenebilir olduğu bölgenin iç bölgesidir. Bu nedenle analitik bir fonksiyonun tanım bölgesi, genellikle kompleks düzlemin bölümleri açısından mekânsal olarak tanımlanır. Örneğin, bir kompleks fonksiyonun kompleks düzlemin tamamında analitik olurken, bir başkası kompleks düzlemin üst yarısında yani bütün  $z \in \mathbb{C}$  ler için  $\text{Im}(z) > 0$  de ya da analitik olabilir.

**Tanım 1.11** Eğer bir kompleks fonksiyon tüm kompleks düzlemde analitik ise, bu fonksiyona tam fonksiyon denir. Tam fonksiyonlara integral fonksiyonları da denir. Tam fonksiyonların oluşturduğu sınıf en temel sınıf olarak kabul edilir.

Konuya daha formal yaklaşıma açısından, acaba hangi şartlar altında bir kompleks fonksiyonun analitik olduğunu düşünmek doğal olacaktır. Kompleks analizde, Agustin Cauchy ve Bernard Riemann'a atfedilen (Arapça kökenli olup, bir şeyi birine mal etmek) Cauchy-Riemann denklemleri süreklilik ve türevlenebilirlik kriterleri ile, kompleks bir fonksiyonun analitik olabilmesi için bir gerek ve yeter şart oluşturmuştur. Aslında bu denklemler ilk olarak 1752 yılında Jean le Rond d'Alembert (1717-1783)'in yaptığı bilimsel çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Daha sonra, 1797 yılında Leonhard Euler bu denklem sisteminin analitik fonksiyonlarla olan ilişkisini ortaya koymuştur. 1814 yılında ise Cauchy fonksiyonlar teorisinin geliştirmek için kullanmıştır. Nihayetinde 1851 yılında eşitlikleri bugün bilinen haliyle doktora tezinde kullanmıştır (Reimann, B.). Bu anlamda aşağıdaki teoremi hatırlamak yararlı olacaktır.

**Teorem2.1** (Analitik olmanın işlemsel tanımı) Kabul edelim ki kompleks  $f(z) = u(x, y) + iv(x, y)$  fonksiyonu  $z$ -düzleminin bir  $U \subseteq \mathbb{C}$  bölgesinde analitik olsun. Bu durumda  $u$  bölgesinin her bir noktasında

$$(i) \quad \frac{\partial u}{\partial x} := u_x, \frac{\partial u}{\partial y} := u_y, \frac{\partial v}{\partial x} := v_x, \frac{\partial v}{\partial y} := v_y \text{ kısmi türevleri var}$$

ve sürekli olup,

$$(ii) \quad u_x = v_y \text{ ve } v_x = -u_y \text{ eşitlikleri sağlanır.}$$

Bütün üstel, trigonometrik ve polinom fonksiyonlar her yerde analitiktir. Herhangi bir rasyonel fonksiyon, paydayı sıfır yapan değer/ler hariç her yerde analitiktir. Analitik fonksiyonlar analitik oldukları bölgede her dereceden türevlere sahip olup, bu türevlerin her biri de ilgili bölgede analitiktir. Ayrıca

analitik fonksiyonlar analitik oldukları bölgede tek bir kuvvet serisi ile temsil edilebilirler. Bilindiği üzere, fonksiyonlar teorisinde de en önemli seri kuvvet serisidir. Dahası analitik fonksiyonlar, harmonik fonksiyonlar ile de yakından ilişkilidir. Çünkü analitik fonksiyonların hem reel ve hem de sanal kısımları birer harmonik fonksiyondur. Bu durumun Cauchy-Riemann denklemlerinin basit sonucu olduğu kolaylıkla gösterilebilir. Bunun için kabul edelim ki  $u, v$  ler Cauchy-Riemann denklemini sağlıyor, yani  $u_x = v_y$  ve  $u_y = -v_x$  ve sırasıyla birincinin  $x$ 'e göre, ikincisinin de  $y$ 'ye göre türevlendirilirse

$$u_{xx} = v_{yx}, u_{yy} = -v_{yx}$$

elde edilir. Elde edilen eşitlikler taraf tarafa toplanıp gerekli cebirsel manipülasyonlar yapılırsa

$$u_{xx} + u_{yy} = 0 \text{ (veya } v_{xx} + v_{yy} = 0)$$

Laplace denklemi olarak bilinen denklem elde edilir. Matematiksel fizikte elektriksel manyetik ve yerçekimi potansiyelleri, sabit durum sıcaklıkları ve hidrodinamik problemlerinde oldukça yaygın olarak kullanılan bu denklemi, özelliklerini ilk kez inceleyen Fransız matematikçi Pierre-Simon Laplace(1749-1827) nin adını taşıyan ikinci dereceden bir kısmi diferansiyel denklemdir. Özellikle fiziksel uygulamalarda yaygın olarak ortaya çıkan harmonik fonksiyonları incelenmesi başlı başına bir alandır.

Bu denklemi sağlayan fonksiyonlara harmonik fonksiyonlar olarak adlandırılır. Kısaca eğer bir  $f$  fonksiyonu kompleks türevlenebilirse,  $\text{Re}(f) = u$  ve  $\text{Im}(f) = v$  ler harmoniktirler. ( $u, v$ ) lere harmonik eşlenik oldukları söylenir. Az önce gösterdiğimiz şey,  $u$  nun bir analitik fonksiyonun reel parçası olabilmesi için harmonik olması gerektiğinden başka bir şey değildir. Dahası, eğer  $u$  harmonik değilse analitik bir fonksiyonun reel parçası olamaz.

Temelde Cauchy-Riemann denkleminin, özelde de Laplace denkleminin enteresan bir sonucu olarak, eğer analitik bir  $f$  kompleks fonksiyonunun sadece  $u$  reel kısmını biliyorsak onun harmonik eşleniği olan  $v$  sanal kısmı Cauchy-Riemann denklemini integre ederek (yani integralini alarak) bulabiliriz (ancak, sabit farkıyla). Örneğin, bir  $f(z)$  tam fonksiyonunun reel kısmı  $u(x + iy) = xy$  olsun. Bu durumda  $f(z)$  nin sala kısmı ve aynı zamanda  $u$  nun harmonik eşleniği olan  $v$  yi bulmak isteyelim. Bu durumda Cauchy-Riemann denklemlerinden

$$\frac{\partial v}{\partial y} = y, \frac{\partial v}{\partial x} = -x$$

elde edilir. Bu aşamada ilk denklemin  $y$  ye göre integrali alınırsa

$$v(x + iy) = \frac{1}{2}y^2 + c(x)$$

bulunur ki, burada  $c(x)$  anlaşılacağı üzere  $x$  e bağlı ancak  $y$  ye bağlı olmayan bir fonksiyondur. Elde edilen son fonksiyonun  $x$  e göre türevi alınırsa

$$\frac{\partial v}{\partial x} = c'(x)$$

olur. İkinci denklemde yerine yazılır ve  $x$  e göre integre edilirse

$$c(x) = -\frac{1}{2}x^2 + c$$

olarak bulunur. Bütün bunlardan sonra

$$v(x + iy) = \frac{1}{2}y^2 - \frac{1}{2}x^2 + c$$

olduğu oldukça açıktır. Dahası  $f(x + iy) = xy + i\left(\frac{1}{2}y^2 - \frac{1}{2}x^2\right) + ic$  olur. Dikkat edilirse, genele olarak  $u$  verildiğinde  $v$  bir sabit farkı ile elde edilmektedir. Bu durumun bir doğal sonucu olarak, eğer  $f_1 = u + iv_1$  ve  $f_2 = u + iv_2$  aynı tanım bölgesinde analitik olan iki fonksiyon ise, bu şartlar altında bazı  $c$  ler için  $v_1 - v_2 = c$  dir. Formal olarak ispatlanmak istenirse Cauchy-Riemann denklemlerinden yararlanılır. Buna göre,

$$\frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial v_1}{\partial y} = \frac{\partial v_2}{\partial y}$$

ve

$$\frac{\partial u}{\partial y} = -\frac{\partial v_1}{\partial x} = -\frac{\partial v_2}{\partial x}$$

elde edilir. Buradan da gerekli olan cebirsel manipülasyonla

$$\frac{\partial(v_1 - v_2)}{\partial y} = 0 = \frac{\partial(v_1 - v_2)}{\partial x}$$

bulunur. Dolayısıyla Calculus'un temel teoremi göre  $v_1 - v_2 = c$  yazılır.

Bu da aranan sonuçtur.

Buraya kadar verilen bilgilerden harmonik eşlenikliğin simetri özelliği olmadığı oldukça açıktır. Yani  $v$ ,  $u$  nun bir harmonik eşleniği ise, bu durumda  $u$  nun  $v$  nin bir harmonik eşleniği olması gerekmez. Anacak, bir analitik fonksiyonun hem reel ve hem de sanal kısmının harmonik olduğu gerçeği göz ardı edilmemelidir. Bu durum, aynı zamanda  $u$  nun bir tek  $v$  harmonik eşleniğe sahip olduğunu işaret eder. Uygulamalarda eğer  $u$  ve  $v$  fonksiyonları harmonik fonksiyonlar ise  $f(z) = u + iv$  fonksiyonu kompleks potansiyel fonksiyon olarak adlandırılabilir. Kompleks potansiyel fonksiyonunun birçok fiziksel yorumu vardır. Örneğin, sıvı akışında  $u$  reel kısım hız-potansiyel ve  $v$  sanal kısım da akışkanlık doğrularına karşılık gelirler ki, bu doğrular birbirini dik olarak keserler. Elektrostatik ile ilgili bir problemin çözümünde ise  $u$  izotermal eğrilerine,  $v$  ise ısı akış doğrularına karşılık gelir. Anlaşılacağı üzere harmonik fonksiyonların incelenmesi başlı başına bir aladır ve bu dersin kapsamı dışındadır.

Daha öce de ifade dildiği üzere, kuvvet serileri çeşitli alanlardaki fonksiyonları analiz etmenini önemli bir yoldur. Bazı durumlarda doğrudan kuvvet serileriyle çalışmak, orijinal fonksiyonu değerlendirmek veya analiz etmek için daha kolay bir yaklaşım sağlayabilir. Bu anlamda Kompleks analizde, bir fonksiyon kuvvet serisiyle temsil edilebildiğinde analitik olduğu söylenebilir. Bu durum, kompleks analitik fonksiyonların her dereceden türevlere sahip olması ve bu türevlerin yine analitik olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Reel analizde de, kompleks analitik olan bir fonksiyonun az önce verilen tanımına yakın bir tanımı verilebilir. Şöyle ki, bir  $y = f(x)$  reel fonksiyonu bir  $\{x \in \mathbb{R} : |x - x_0| \leq r\}$  aralığında

$$f(x) = a_0 + a_1(x - x_0) + a_2(x - x_0)^2 + \dots$$

kuvvet serisi olarak yazılabiliyorsa,  $y = f(x)$  fonksiyonuna  $x_0$  noktasında reel analitik(veya kısaca analitik) denir. Reel analitik fonksiyonlar da her dereceden türevlere sahiptirler, ancak her türevlenebilen fonksiyon reel analitik olamayabilir. Anlaşıldığı üzere, kompleks analitik ve reel analitik kavramları gördükleri

kadar farklı değildir. Ancak, kompleks analitik birine bağlı olarak kısmi türevlerin var ve sürekli olması, Cauchy-Riemann denklemlerinin sağlanması, her dereceden türevlere sahip olma, kuvvet serisi ile temsil edilebilme vb. birçok özelliğe işaret ederken, reel analitik böyle bir denkleme uymayabilir.

Peki kompleks sayıları ve kompleks fonksiyonları bu kadar özel yapan şey nedir? Sayıları ve fonksiyonlar matematiğin kalbindedir ve onları yalnızca reel doğru üzerinde analiz etmek doğru şekilde anlamamız için yeterli olmayacaktır. Bu anlamda bir diğer adı "Fonksiyon teorisi" olan Kompleks analize ihtiyaç vardır. Ancak bu sayede Matematiği daha iyi anlayabiliriz. Daha da ilginç bir yaklaşımla, ismi "hayali(complex)" olmasına rağmen, zekâsını ve analitik düşünme yetisini matematiğin gelişimine adayan bilim adamlarının katkılarıyla kesinlikle gerçek olduğu ortaya çıkmıştır.

## 2. SONUÇ

İster Reel analiz isterse de Kompleks analiz olsun, her ikisinde de türevlenebilirlik ağırlıklı olarak öne çıkmaktadır. Ancak buraya kadar verilen bilgilerden de anlaşılacağı üzere, bir kompleks fonksiyonun bir noktadaki türevinin anlamı, reel analizdeki anlamından farklıdır. Reel analizde  $y = f(x)$  ile verilen bir fonksiyonun türevi,  $x$  bağımsız değişkenindeki değişimin fonksiyonun  $y$  bağımlı değişkeninde meydana getirdiği değişime oranının bir ölçüsüdür. Bu ölçü hatırlanacağı üzere bir noktadaki akı, hız ve eğim gibi fiziksel bilgileri temsil eder. Bununla birlikte kompleks fonksiyonlarda temel öncelik türevin var olup olmadığıdır. Türevin varlığı, kompleks fonksiyonun analitik ve geometrik özellikleri (yani Geometrik fonksiyonlar) hakkında bilgi vermektedir. Bir kompleks fonksiyonun bir  $z_0$  noktasındaki türevinin varlığı,  $z_0$  noktasının fonksiyonun tanımlı olduğu bölgenin bir iç noktası mı? Yoksa bir sınır noktası mı? Olduğuna bağlı olarak değişmektedir. Bu karışıklığı önlemek için, tüm analitik fonksiyonlar kompleks düzlemin basit bağlantılı açık bir alt kümesinde yani bir bölge üzerinde tanımlanırlar. Bu anlamda "bölge" kompleks analizin anlaşılması için bir vaha görevi görür.

## Kaynakça

- Dunham, W. (2020). A Morsel from Euler. The College Mathematics Journal, 51(1), 3-8.
- Euler, L. (1748). Introductio in analysin infinitorum (Vol. 2). Apud Marcum Michaellem Bousquet&Socios.



Riemann, B. (1857). Theorie der Abel'schen Functionen.

Taylor, B. (1715). Methodus incrementorum directa & inversa. Auctore Brook Taylor, LL. D. & Regiae Societatis Secretario. typis Pearsonianis: prostant apud Gul. Innys ad Insignia Principis in Coemeterio Paulino.

Sageng, E. L. (1989). *Colin Maclaurin and the Foundations of the Method of Fluxions*. Princeton University.