



# FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ

Journal of Natural and Applied Sciences

nisan



Cilt: 27 Sayı: 01 Volume: 27 Issue: 01 e-ISSN: 1308 6529

2023  
ISPARTA



# SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

## Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Cilt 27, Sayı 1, Yıl 2023

---

# SÜLEYMAN DEMİREL UNIVERSITY

## Journal of Natural and Applied Sciences

Volume 27, Issue 1, Year 2023

---

**e-ISSN: 1308-6529 | DOI: 10.19113/sdufenbed**

---

Bu dergi, aşağıda listelenen veri tabanları tarafından taranmaktadır / This journal is indexed by the following abstracting and indexing databases  
BASE, CAB Abstracts, CAS (Chemical Abstracts Service), CNKI Scholar, DOAJ, EBSCO Discovery Service (EDS), Google Scholar, Index  
Copernicus, InfoBase Index, JournalTOCs, ResearchBib, Ulakbim TR Dizin (Mühendislik ve Temel Bilimler), WorldCat (OCLC),  
Zentralblatt MATH

## **DERGİ HAKKINDA**

Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (SDÜ Fen Bil Enst Der), 1995 yılında kurulmuş bir bilimsel araştırma dergisidir. SDÜ Fen Bil Enst Der, 2001 yılından itibaren mühendislik ve mimarlık bilimleri, tarım ve orman bilimleri ve temel bilimler alanlarında düzenli olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yılda üç sayı yayımlanan ulusal ve uluslararası hakemli-indeksli bir dergidir. Yayımlanmak üzere gönderilen bütün makaleler; hakemler ve editörler tarafından değerlendirilir. Makaleleri değerlendiren hakemlerin isimleri yazarlara bildirilmez. Dergide, Türkçe veya İngilizce dillerinde yazılmış orijinal araştırma makaleleri yayımlanmakta olup; teknik not, editöre mektup, tartışma, vaka takdimi ve derleme türünde bilimsel çalışmalar yayımlanmamaktadır. İngilizce dilinde yazılmış orijinal araştırma makaleleri yayımlanma önceliğine sahiptir. Dergiye yayımlanmak için gönderilen makalelerden herhangi bir değerlendirme ve başvuru ücreti alınmamaktadır.

---

## **ABOUT THE JOURNAL**

Süleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Sciences (SDU J Nat Appl Sci) is a scientific research journal founded in 1995. SDU J Nat Appl Sci is a national and international indexed journal with referees, which has been published in the areas of engineering and architecture sciences, agriculture and forestry sciences and fundamental sciences three times in a year including in April, August and December, regularly since 2001. Articles submitted to the journal for publication are evaluated by referees, editorial board and editor. Names of referees evaluating the articles aren't informed to the authors (Blind peer review). The full-length original research articles written in Turkish or English language are published, but technical notes, letters to the editors, expositions and surveys are not published in the journal. The full-length original scientific research articles written in English language have the priority of publication. The Journal of Natural and Applied Sciences does not charge any publication or processing fee.



## SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ

### İMTİYAZ SAHİBİ

**İlker Hüseyin ÇARIKÇI**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi Adına (Rektör)

### BAS EDİTÖR

**Şule Sultan UĞUR**, Doç. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi (Enstitü Müdürü)

### EDİTÖRLER

**Tunahan TURHAN**, Doç. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Yasemin COŞKUN**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Cengiz GAZELOĞLU**, Doç. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
(Enstitü Müdür Yardımcısı)  
**Banu ESENCAN TÜRKASLAN**, Dr.  
Öğr. Üyesi  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
(Enstitü Müdür Yardımcısı)

**Ekinhan ERİŞKİN**, Dr. Öğr. Üyesi  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Hakan OĞUZ**, Prof. Dr.  
Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi  
**Oğuz YAYLA**, Doç. Dr.  
Hacettepe Üniversitesi  
**Rağbet Ezgi DURAN**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Sedat AKLEYLEK**, Doç. Dr.  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

**İbrahim Arda ÇANKAYA**,  
Dr. Öğr. Üyesi  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Tunhan DEMİRCİ**, Dr. Öğr. Üyesi  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Yalçın ERZURUMLU**, Dr. Öğr. Üyesi  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Faruk Süleyman BERBER**,  
Öğr. Gör. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi

### DANIŞMA KURULU

**Ahmet Ali İŞILDAR**, Prof. Dr.  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniv.  
**Ayşegül ÖKSÜZ**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Bahri KARLI**, Prof. Dr.  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniv.  
**Erdoğan KÜÇÜKÖNER**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Ersan AKYILDIZ**, Prof. Dr.  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi  
**Ersin YÜCEL**, Prof. Dr.  
Anadolu Üniversitesi

**Gerhard-Wilhelm WEBER**, Prof. Dr.  
Poznan Teknoloji Üniversitesi  
**Güven ÖNBİLGİN**, Prof. Dr.  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
**Mehmet POLAT**, Prof. Dr.  
İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü  
**Metin AYDOĞDU**, Prof. Dr.  
Trakya Üniversitesi  
**Muhsin KONUK**, Prof. Dr.  
Üsküdar Üniversitesi  
**M. Zakir KANBUR**, Doç. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi

**Osman ÇETİNKAYA**, Prof. Dr.  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniv.  
**Serdar CARUS**, Prof. Dr.  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniv.  
**Urfat NURİYEV**, Prof. Dr.  
Ege Üniversitesi  
**Şeref SAĞIROĞLU**, Prof. Dr.  
Gazi Üniversitesi  
**Tolga TAŞDİZEN**, Doç. Dr.  
Utah Üniversitesi

### TEKNİK EDİTÖRLER

**Sercan ÖNDER**,  
Arş. Gör.  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniv.

**Zübeyde ÇİÇEK**,  
Arş. Gör. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi

### BÜRO İŞLERİ

**Uğur KARATEPE**, Memur  
Süleyman Demirel Üniversitesi

### KAPAK TASARIM

**Mehmet ÖZKARTAL**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel Üniversitesi

**Mehmet Nuri KIVRAK**

**PRIVILEGE OWNER**

**İlker Hüseyin ÇARIKÇI**, Prof. Dr.  
On Behalf of Süleyman Demirel University (President)

**EDITOR IN CHIEF**

**Şule Sultan UĞUR**, Assoc. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University (Director of the Institute)

**EDITORS**

**Tunahan TURHAN**, Assoc. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Yasemin COŞKUN**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Cengiz GAZELOĞLU**, Assoc. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
(Associate Director of the Institute)  
**Banu ESENCAN TÜRKASLAN**,  
Asst. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
(Associate Director of the Institute)

**Ekinhan ERİŞKİN**, Asst. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Hakan OĞUZ**, Prof. Dr.  
Kahramanmaraş Sütçü İmam  
University  
**Oğuz YAYLA**, Assoc. Prof. Dr.  
Hacettepe University  
**Rağbet Ezgi DURAN**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Sedat AKLEYLEK**, Assoc. Prof. Dr.  
Ondokuz Mayıs University

**İbrahim Arda ÇANKAYA**,  
Asst. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Tunhan DEMİRCİ**, Asst. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Yalçın ERZURUMLU**, Asst. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Faruk Süleyman BERBER**,  
Teach. Asst. Dr.  
Süleyman Demirel University

**ADVISORY BOARD**

**Ahmet Ali İŞILDAR**, Prof. Dr.  
Isparta University of Applied Sciences  
**Ayşegül ÖKSÜZ**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Bahri KARLI**, Prof. Dr.  
Isparta University of Applied Sciences  
**Erdoğan KÜÇÜKÖNER**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University  
**Ersan AKYILDIZ**, Prof. Dr.  
Middle East Technical University  
**Ersin YÜCEL**, Prof. Dr.  
Anadolu University

**Gerhard-Wilhelm WEBER**, Prof. Dr.  
Poznan University of Technology  
**Güven ÖNBİLGİN**, Prof. Dr.  
Ondokuz Mayıs University  
**Mehmet POLAT**, Prof. Dr.  
İzmir Institute of Technology  
**Metin AYDOĞDU**, Prof. Dr.  
Trakya University  
**Muhsin KONUK**, Prof. Dr.  
Üsküdar University  
**M. Zakir KANBUR**, Assoc. Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University

**Serdar CARUS**, Prof. Dr.  
Isparta University of Applied  
Sciences  
**Osman ÇETİNKAYA**, Prof. Dr.  
Isparta University of Applied  
Sciences  
**Şeref SAĞIROĞLU**, Prof. Dr.  
Gazi University  
**Tolga TAŞDİZEN**, Assoc. Prof. Dr.  
University of Utah  
**Urfat NURİYEYEV**, Prof. Dr.  
Ege University

**TECHNICAL EDITORS**

**Sercan ÖNDER**, Res. Asst.  
Isparta University of Applied Sciences

**Zübeyde ÇİÇEK**, Res. Asst. Dr.  
Süleyman Demirel University

**OFFICE WORK**

**Uğur KARATEPE**, Staff  
Süleyman Demirel University

**COVER DESIGN**

**Mehmet ÖZKARTAL**, Prof. Dr.  
Süleyman Demirel University

**Mehmet Nuri KIVRAK**

## Araştırma Makaleleri / Research Articles

Binalarda Radyasyon Zırhlamasına Yönelik Tasarım: Lineer Hızlandırıcı Mekânları İçin Öneriler .....	1-11
<i>Design for Radiation Shielding in Buildings: Recommendations for Linear Accelerator Spaces</i>	
<b>Seval Yeşim BAŞ, Semra ARSLAN SELÇUK</b>	
Yüz Görüntülerine Morflemeye Dayalı Maske Giydirme ve Maskeli Yüz Tanıma .....	12-21
<i>Mask Fitting on Face Images Based on Morphing and Masked Face Recognition</i>	
<b>Asuman GÜNAY YILMAZ, Eyüp GEDİKLİ, Omar ALHORİ</b>	
Isparta İlinden Toplanan Çiğ, Pastörize ve UHT Sütlerde Okratoksin A Miktarının Tespiti .....	22-26
<i>Determination of Ochratoxin A Amounts of Raw, Pasteurized and UHT Milk Samples Collected in Isparta</i>	
<b>Ayşegül YAVAŞ, Erdoğan KÜÇÜKÖNER</b>	
<i>Investigation of Martensitic Phase Transformation and Magnetic Properties of Fe-30%Ni-2.6wt%Mo-X%Co Alloys</i> .....	27-32
<i>Fe-30%Ni-%2.6Mo-X%Co Alaşımlarının Martensitik Faz Dönüşümünün ve Manyetik Özelliklerinin Araştırılması</i>	
<b>Erdem YAŞAR, Osman ARMAĞAN, Talip KIRINDI, Merve Sultan AKAY AĞIR</b>	
Liç Solüsyonundan Kimyasal ve Biyolojik Yöntemlerle Kurşun ve Çinko Ağır Metallerinin Geri Kazanımı.....	33-41
<i>Recovery of Lead and Zinc Heavy Metals from Leach Solution by Chemical and Biological Methods</i>	
<b>Ceyda ÜGE, Aytül BAYRAKTAR, Melda BAŞBUĞ ÇANCI, Emine SAYILGAN</b>	
DUS Inverse Weibull Distribution and Parameter Estimation in Regression Model.....	42-50
<i>DUS Inverse Weibull Dağılımı ve Lineer Regresyonda Parametre Tahmini</i>	
<b>Hasan Hüseyin GÜL, Şükrü ACITAŞ, Hülya BAYRAK, Birdal ŞENOĞLU</b>	
Pharmacophore Modeling Guided by Conformational Dynamics Reveals Potent Anticancer Agents .....	51-63
<i>Konformasyonel Dinamik Yönlendirmeli Farmakofor Modelleme ile Güçlü Antikanser Ajanlarının Belirlenmesi</i>	
<b>Nigar KATRANCI-CARSIBASI</b>	
Hastane Atıksularının Membran Biyoreaktör'de (MBR) Farklı İşletme Koşullarında Arıtımının Yaşam Döngüsü Etki Analizi ile Karşılaştırılması .....	64-75
<i>Comparison of Treatment of Hospital Wastewater in Membrane Bioreactor (MBR) under Different Operating Conditions by Life Cycle Impact Analysis</i>	
<b>Recep PARTAL, Selda MURAT HOCAOĞLU, Nevza Özgü YİĞİT</b>	
Şekil Hafızalı Alaşımların Farklı Kesici Takım Malzemeleri Kullanarak Alın Frezeleme ile İşlenmesinde Kesme Hızlarının Takım Aşınması Oluşumu ve İlerlemesine Etkisinin İncelenmesi.....	76-83
<i>Investigation of Effects of Cutting Speed on Tool Wear Formation and Progression During Face Milling of Shape Memory Alloys Using Different Cutting Tool Materials</i>	
<b>Eren KAYA, İrfan KAYA</b>	
Vulnerability of the Tukey M Robust Regression Method Against Multicollinearity .....	84-89
<i>Tukey M Dayanıklı Regresyon Yönteminin Çoklu Doğrusal Bağlantıya Karşı Zafiyeti</i>	
<b>Filiz KARADAĞ, Hakan Savaş SAZAK</b>	
Bupleurum zoharii (Apiaceae) Türünün Gövde ve Yaprak Anatomik Özellikleri.....	90-94
<i>The Anatomical Characteristics of Bupleurum zoharii (Apiaceae)</i>	
<b>Hakkı DEMİRALMA, Burcu YILMAZ ÇATAK, Osman TUGAY</b>	
Immobilization of Acetylcholinesterase onto Pyrrole-containing Photocured Thermosets .....	95-102
<i>Asetilkolinesterazın Piriol İçeren Fotokürlenmiş Termosetlere İmmobilizasyonu</i>	
<b>Khadija Khaled ALI, Serap DEMİR, Emrah ÇAKMAKÇI, Ayşe OGAN</b>	
Effect of Intercritical Annealing on the Properties of Dual Phase Steel via Finite Element Method.....	103-106
<i>Sonlu Elemanlar Metodu ile Kritikler Arası Tavlamanın Çift Fazlı Çeliğin Özelliklerine Etkisi</i>	
<b>Adnan AKMAN, Yağız AKYILDIZ, Rıdvan YAMANOĞLU</b>	
Gravite Anomalilerinden Gömülü Yapı Derinliğinin Belirlemesi için Bir Yaklaşım .....	107-115
<i>An Approach to Determine the Buried Structure Depth from Gravity Anomalies</i>	
<b>Mert METE, Petek SINDIRGI, Coşkun SARI</b>	
The Role of Forwarding Dynamic (FD) Simulation in Developing New Knee Prosthesis .....	116-124
<i>Yeni Diz Protezleri Geliştirmede Dinamik Yönlendirme (FD) Simülasyonunun Rolü</i>	
<b>Şakir ALTINSOY, Noor SALEH, Sevil ÖZER</b>	
A Novel Syntactic-Based Approach to Calculate Similarities Among Languages .....	125-136

*Diller Arasındaki Benzerliği Hesaplamak için Sözdizimsel Yeni Bir Yaklaşım*  
**Metin BİLGİN**

*İlaç - İlaç Etkileşimi Tahmini için Konvolüsyonel Sinir Ağı Tabanlı Yeni Bir Yaklaşım*..... 137-144  
*A Novel Convolutional Neural Network-based Approach for Prediction of Drug - Drug Interaction*  
**Ramazan Özgür DOĞAN, Hülya DOĞAN, Feride Sena SEZEN**

*Pravastatinin Su ve Su-Asetonitril İkili Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Değerinin RPLC Metoduyla Belirlenmesi*..... 145-151  
*Determination of Ionization Constant Value of Pravastatin in Water and WaterAcetonitrile Binary Mixtures by RPLC Method*  
**Mehmet Emre TANRIKULU, İlkey KONÇE, Ebru ÇUBUK DEMİRALAY**

*Konut Fiyatlarının Tahmini için Polinomsal Regresyon ve Yapay Sinir Ağları Yöntemlerinin Uygulamalı Karşılaştırılması*..... 152-159  
*Applied Comparison of Polynomial Regression and Artificial Neural Networks Methods for Prediction of House Prices*  
**Zeynep BARUT, Turgay Tugay BİLGİN**

*Olasılıklı Meteorolojik Kuraklık Analizi: Göller Yöresinde Bir Uygulama*..... 160-169  
*Probabilistic Meteorological Drought Analysis: An Application in the Lake District*  
**Ali Demir KESKİNER, Oğuz ŞİMŞEK**



## Binalarda Radyasyon Zırhlamasına Yönelik Tasarım: Lineer Hızlandırıcı Mekânları İçin Öneriler

Seval Yeşim BAŞ<sup>\*1</sup>, Semra ARSLAN SELÇUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ticaret Bakanlığı, 06800, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi, Mimarlık Fakültesi, Mimarlık Bölümü, 06570, Ankara, Türkiye

(Alınış / Received: 16.03.2021, Kabul / Accepted: 27.05.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Radyasyondan Korunma  
Radyasyon Zırhlaması  
Lineer Hızlandırıcı  
Mimari Tasarım

**Öz:** Lineer hızlandırıcı cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânların radyasyon zırhlaması bağlamında doğru ve etkin şekilde tasarımı, radyasyonun insan sağlığına olan zararlarından korunabilmek için son derece önemlidir. Bu çalışmada, söz konusu mekânların radyasyon zırhlamasına yönelik mimari tasarım unsurlarının "mekânsal tasarım, yapı malzemeleri ve detaylar" bağlamında incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma kapsamında; ilgili mekanların tasarımı için söz konusu faktörlerin bütünlük olarak dikkate alınıp değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür. Tasarım sürecinde ekonomik olarak çözülebilecek yapısal sistemlerle, yüksek zırhlama potansiyelini bir araya getirebilen seçeneklerin tercih edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda, yüksek enerjili radyasyon üreten LINAC cihazının yer aldığı mekânların mimari tasarım sürecinde; radyasyondan korunmaya yönelik önlemler ile optimal ve zırhlama bütünlüğü çerçevesinde tasarımlar üretebilmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir.

## Design for Radiation Shielding in Buildings: Recommendations for Linear Accelerator Spaces

### Keywords

Radiation Protection  
Radiation Shielding  
Linear Accelerator  
Architectural Design

**Abstract:** The correct and effective design of the spaces where radiotherapy applications are made with the linear accelerator device in the context of radiation shielding is extremely important to be protected from the harms of radiation to human health. In this study, it is aimed to examine the architectural design elements for radiation shielding of the spaces in the context of "spatial design, building materials and details". In the scope of the research, it has been seen that these factors should be considered and evaluated in an integrated manner for the design of the relevant spaces. It has been concluded that the options combining the high shielding potential with the structural systems which can be solved economically should be preferred in the design process. In this context, in the architectural design process of the spaces where the LINAC device producing high-energy radiation is located; It has been shown that it is possible to produce designs within the framework of optimal and shielding integrity with measures for radiation protection.

### 1. Giriş

Bilim ve teknolojinin yüksek bir hızla geliştiği günümüzde, tıp ve endüstri başta olmak üzere tarım, araştırma ve eğitim uygulamaları, enerji üretimi gibi birçok alanda radyasyon uygulamalarının kullanımı yaygınlaşmaktadır. Doğal kaynaklardan maruz kalınan radyasyona ek olarak, gün geçtikçe daha da

artan bir hızda yapay kaynaklardan da radyasyona maruz kalınmakta, gerekli tedbirler alınmadığı takdirde ise insan sağlığını ciddi ölçüde tehdit edecek durumlar ortaya çıkabilmektedir. İyonlaştırıcı radyasyonun zararlı etkilerine karşı gereken önlemlerin alınması, radyasyonla çalışanların, halkın ve çevrenin radyasyonun zararlı etkilerinden korunabilmesi ALARA (*As Low As Reasonably*

\*İlgili yazar: syesimbash@hotmail.com

*Achievable*) ilkesi çerçevesinde; “mümkün olan en düşük dozun alınmasının başarılması” ile mümkün olabilmektedir [1].

Amacı, maruz kalınan radyasyon dozunu izin verilen değerler çerçevesinde sınırlamak olan radyasyondan korunmada [2] “zaman”, “mesafe” ve “zırhlama” olarak üç temel kural önemli yer tutar. Bu kapsamda; radyasyon kaynağı ile kişi arasına koruyucu niteliğe sahip “engel” konularak, maruz kalınan radyasyon dozunu kabul edilen değerler çerçevesinde sınırlamak amacıyla uygulanan “zırhlama” radyasyondan korunma yöntemleri kapsamında önemli bir yere sahiptir [3].

Binalarda radyasyon zırhlaması farklı enerji aralığında farklı radyasyon uygulamaları için yapılmaktadır. Tıbbi uygulamalar kapsamında radyasyonun yaygın şekilde kullanıldığı alanlardan biri olarak radyoterapi ise; dünya genelinde sayısı gün geçtikçe artan kanser hastalarının yaklaşık yarısı için tedavi sürecinde başvurulmuş [4], tümörün bulunduğu veya riskli olan bölgeye yüksek enerjili radyasyon verilerek, sağlıklı hücrelere ise olabildiğince zarar verilmeden kanserli hücrelerin tahrip edilmesinin amaçlandığı, yüksek teknoloji ve bilgisayar destekli cihazların kullanıldığı tedavi yöntemidir [5]. Kanser hastalıklarının artmasıyla birlikte radyoterapi uygulamalarına olan ihtiyaç da gün geçtikçe artmakta, bu ihtiyacı karşılayacak yapı gereksinimi de aynı paralellikte artış göstermektedir. Bununla birlikte, teknolojinin gelişmesiyle tasarım süreçleri de karmaşık hale gelmekte ve bu uygulamaların yapılacağı mekânların bütün ihtiyaçlara cevap verebilecek nitelikte tasarlanması çeşitli unsurların bir arada değerlendirilmesini gerektirmektedir. Radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanların tasarımı genel olarak; cihazın tipi, tedavinin türü, kullanılan özel ekipman gibi faktörlere bağlı olarak şekillenmekte [2] ve “radyasyondan korunma” söz konusu alanlar için önemli bir tasarım parametresini oluşturmaktadır. Radyasyondan korunma için uygulanan “radyasyon zırhlaması”na yönelik tasarım, ilgili disiplinler (mimar, inşaat mühendisi, makine mühendisi, elektrik mühendisi, radyasyondan korunma uzmanı vb.) arası koordinasyon çerçevesinde yürütülmeyi gerektirmektedir.

Radyoterapi uygulamalarında yaygın şekilde kullanılan cihazların başında gelen lineer hızlandırıcılar (*linear accelerator*- LINAC) yüksek enerjili X-ışını ve elektron demeti üretebilen cihazlardır [5]. Radyasyondan korunmanın önemli bir tasarım parametresi olduğu LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanlar için, özellikle zırhlamanın çok yüksek maliyetli olduğu yüksek enerji aralığında dikkatli ve doğru planlama kayda değer tasarrufla sonuçlanabilmektedir. Bina inşaatı tamamlandıktan sonra yapılacak tadilat ve ilave imalatların yüksek maliyetli olması sebebiyle, yapısal zırhlamanın uygun şekilde tasarlanarak inşaat

sürecinde de doğru şekilde uygulanması önem teşkil etmektedir [2].

Bu araştırma kapsamında; LINAC cihazının kullanıldığı mekanların mimari tasarım sürecinde radyasyon zırhlamasına yönelik dikkat edilmesi gereken hususlar, konuyla ilgili öneme sahip bazı ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşların radyoterapi uygulamaları ve radyasyondan korunma için yayımladıkları raporlar ve değerlendirmeler çerçevesinde ele alınmıştır. Nitel araştırma yönteminin kullanıldığı çalışma kapsamında “radyasyon” olarak “iyonlaştırıcı radyasyon” kastedilmiştir. Araştırmada; binalarda radyasyon zırhlamasına yönelik mimari tasarım unsurlarının mekânsal tasarım, yapı malzemeleri ve detaylar bağlamında incelenmesi ve konu ile ilgili çalışma yapan/yapacak olan mimarlar için bilgilendirici, yol gösterici, proje çalışmalarına ışık tutacak nitelikte bir çalışma üretilmesi amaçlanmıştır. “Lineer hızlandırıcı mekanlarının tasarım sürecinde; enerjiyi, mali, hammadde gibi kaynakları daha etkin ve verimli kullanmaya yönelik tasarım unsurları ve radyasyondan korunmaya yönelik önlemler ile optimal ve zırhlama bütünlüğü çerçevesinde tasarımlar üretebilmek mümkündür” savı ile yola çıkılmış ve konunun tasarım parametreleri çerçevesinde doğru şekilde değerlendirmesine yönelik bir yaklaşım oluşturulması hedeflenmiştir. Ülkemizde sağlık yapıları kapsamındaki mekânların mimari tasarım kriterleriyle ilgili yapılmış çalışmalar literatürde bulunmakla birlikte, mimari tasarımın radyasyon zırhlaması bağlamında ele alındığı yeterli çalışma bulunmaması açısından da alan için önemli bir katkı olarak düşünülmüştür.

## 2. Materyal ve Metot

Binalarda radyasyon zırhlaması, farklı enerji aralığında farklı radyasyon uygulamaları için yapılmakta olup, araştırmayı sınırlandırmak amacıyla, radyasyon zırhlamasına yönelik tasarım, yüksek enerjili radyasyon üreten LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanlar bağlamında ele alınmış, bu çerçevede ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşların önerileri ve değerlendirmeleri doğrultusunda bir çalışma yürütülmüştür. Bu kapsamda temel olarak; Radyasyondan Korunma ve Radyasyon Ölçümleri Ulusal Konseyi (National Council on Radiation Protection and Measurements) (NCRP) tarafından yayımlanan “Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities” (NCRP Report No. 151) başlıklı yayın, Uluslararası Atom Enerjisi Ajansının (International Atomic Energy Agency) (IAEA) “Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities” (Safety Reports Series No. 47) ve “Radiotherapy Facilities: Master Planning and Concept Design Considerations” (IAEA Human Health Reports No. 10) başlıklı yayınları, Tıpta Fizik ve Mühendislik Enstitüsü (Institute of Physics and

Engineering in Medicine) (IPEM) tarafından yayımlanan “Design and Shielding of Radiotherapy Treatment Facilities” (IPEM Report 75) başlıklı yayın ve ülkemiz Sağlık Bakanlığının “LINAC (Doğrusal Hızlandırıcı)’nın Mimari ve Temel Altyapı Gereksinimleri” başlıklı yayını ile konu kapsamında ilgili değerlendirme ve güncel verilerin yer aldığı internet kaynaklarının da, çalışmayı tamamlamak için yeterli olacağı düşünülmüştür.

Makalede öncelikle radyasyondan korunma ve radyasyon zırhlaması ile ilgili bir arka plan çalışması oluşturulmuştur. Daha sonra belirtilen ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşların öneri ve değerlendirmeleri mimari bir bakış açısıyla; mekânsal tasarım, malzemeler ve detaylar olarak farklı tasarım bileşenleri altında ele alınmış ve lineer hızlandırıcı mekânlarının mimari tasarım sürecinde değerlendirilmesi gereken radyasyon zırhlamasına yönelik hususlar ve detaylar ortaya konulmuştur.

### 3. Bulgular

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânlar için mimari tasarım unsurları; mekânsal tasarım, yapı malzemeleri ve detaylar olarak farklı başlıklar altında değerlendirilmiştir.

#### 3.1. Mekânsal Tasarım

Radyoterapi ünitesi ile ilgili yer seçimi mimari tasarım kapsamındaki önemli bir unsur olmakla birlikte, fonksiyonel ve strüktürel gerekliliklerin yanı sıra, operasyonel verimlilik, maliyet, esneklik kurgusu (gelecekte genişleme imkânı veya artan iş yükü vb.) gibi faktörler ışığında bir konumlandırma yapılmalıdır [2].

Radyasyondan korunmak için tasarımında kalın zırhlara gereksinim oluşan lineer hızlandırıcı mekânları için konumlandırma, zırh kalınlıklarını ve dolayısıyla bina maliyetini doğrudan etkileyen bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır [6]. Bu açıdan değerlendirildiğinde; dış duvarlara ilişkin zırhlama maliyetini en aza indirmek amacıyla söz konusu mekânların en ekonomik strateji olarak genellikle “yer altında” inşa edildiği söylenebilir. Ancak, bu durumda zırhlama maliyetindeki azalmanın kazı, su yalıtımı gibi altyapı giderlerinin yanı sıra, mekânlara sirkülasyonu sağlayacak inşaat alanının maliyetiyle de karşılaştırılarak bir maliyet analizi yapılması gerekir [2].

Esneklik kurgusu dâhilinde değerlendirildiğinde ise; yer altında bir konumlandırmada genişleme, kazı ve altyapıyla ilgili gereklilikler oluşturacağından gelecekte ortaya çıkabilecek ihtiyaçların ilk planlamada dikkate alınması gereklidir. Döşemenin zırhlama gerekliliğini ortadan kaldıran zemin katta yerleşim ise gelecekte ortaya çıkabilecek ihtiyaçlar doğrultusunda genişlemeye en ekonomik şekilde

imkân veren tasarımıdır. Söz konusu mekânları toprak zemin yerine başka bir mekân üstünde konumlandırmak ise, esneklik kurgusu açısından dezavantaj yaratmakla birlikte [2] döşeme için ayrı bir zırhlama gereksinimi oluşturmakta ve strüktürel anlamda da binaya ciddi yük getirmektedir [7].

Lineer hızlandırıcı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânların tasarımı için önemli bir diğer husus; söz konusu mekânların diğer mekânlarla olan ilişkisinin meşguliyet faktörleri gözetilerek doğru şekilde kurgulanması bağlamında bariyerlerin kalınlık gereksinimlerine ilişkin optimizasyondur. Örneğin; zırhlama yapılacak mekâna bitişik diğer mekânların koridor, mekanik tesisat odası gibi çok yoğun kullanıma sahip olmayan alanlar olarak planlanması, zırhlama gereksinimlerini azaltan etkili bir stratejidir [2]. Ünite tek katlı bir yapıda konumlanmışsa çatıya erişim kısıtlanırken, üst katta kullanılan başka mekânlar var ise yine, depo veya mekanik tesisat cihazları (Chiller cihazları, havalandırma cihazları gibi) için kullanılacak alanların tasarlanması zırhlama gereksinimleri açısından daha optimal bir çözüm yolu sunmaktadır [4]. Fonksiyonel gerekliliklerin izin verdiği ölçüde, cihaz yönünün yüksek meşguliyetli alanlar dikkate alınarak belirlenmesi, daha fazla kalınlık gerektiren birincil bariyerlerin zırhlama gereksinimlerinin azaltılabilmesi açısından tasarımda göz önünde bulundurulması tavsiye edilen hususlardandır [6]. Söz konusu mekânların birincil bariyerlerinin tasarımı için ayrıca, gelecekte tekniklerin olası değişimlerinin meşguliyet faktörünü ve/veya iş yükünü artırabileceğinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir [2].

Yapıda zırhlama gerektiren birden çok LINAC odasının varlığında, zırh duvarlarının ortak kullanılmasını sağlamak amacıyla, mekânları birbirine bitişik şekilde tasarlamak, alandan tasarruf sağlanmasının yanı sıra, gereken zırh malzemesi miktarının azaltılması sonucunda da yapı maliyetinin optimize edilmesi açısından tercih edilmektedir [6]. Tüm cihazlar için ortak gerekliliklerden biri olan ve her cihaz için ayrı bir mekân olarak tasarlanması gereken kontrol alanı [6] ilgili personelin cihazı kontrol ettikleri, tedavi odası girişine yakın noktada konumlandırılması gereken [4] hasta ile görsel ve sesli iletişimin sağlandığı alandır. Radyasyon zırhını olabildiğince düşük kalınlıklarda tutabilmek ve ilgili personelin izin verilen sınırlar çerçevesinde doz alımını sağlamak amacıyla bu alanın ikincil bariyerin arkasında konumlandırılması tavsiye edilmektedir [2].

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânlar için önemli bir tasarım kriteri; şaşırtma koridoru tasarlanması ya da alan kısıtlaması olan durumlarda zırhlanmış, ağır bir kapı (*direct-shielded door*) ile doğrudan erişim sağlanmasıdır [2]. Tablo 1 ile LINAC mekânları için farklı tasarım alternatifleri ve bu tasarımlara ilişkin değerlendirmeler sunulmuştur.

**Tablo 1.** LINAC mekânları tasarım alternatiflerine ilişkin değerlendirmeler (NCRP [2] ve IAEA [4] kaynaklarından faydalanılarak oluşturulmuştur)

Şaşırtma koridoru ile erişim	Ağır, zırhlanmış bir kapı ile doğrudan erişim
<p>-Şaşırtma koridorunun uzunluğu doğrultusunda kapının zırhlama gereksinimi azalır.</p> <p>-Kapının zırhlama gereksinimini önemli oranda azaltmasıyla daha ekonomik olan tasarımdır.</p> <p>-Mekanik ve elektrik tesisat elemanları için zırhlama bütünlüğü bozulmadan geçebilecekleri bir yol oluşturur.</p> <p>-Alan gereksinimini artırır.</p> <p>-Personel ve hastaların sirkülasyonu açısından zorluk yaratır.</p>	<p>-Alan kısıtlaması olan durumlar için uygun bir tasarımdır.</p> <p>-Hasta ve personelin sirkülasyonu nispeten kolaydır.</p> <p>-Kapı bitişikteki ikincil bariyerlerle aynı zırhlama gereksinimine sahiptir, özellikle yüksek enerjili cihazların kullanıldığı mekânlarda kapının ağırlığı ve maliyeti çok yüksektir.</p> <p>-Kapının ağırlığı sebebiyle manuel olarak hareket ettirmek zordur, acil durumlar için gerekli güvenlik tedbirleri alınmalıdır.</p> <p>-Tasarımı özel hususların dikkatle değerlendirilmesini gerektirir, kapı çevresinden radyasyon sızıntısı olmaması için gereken önlemler alınmalıdır.</p>
 <p>[7]</p>	 <p>[7]</p>

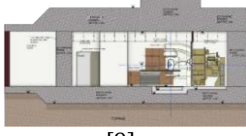
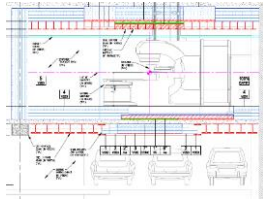
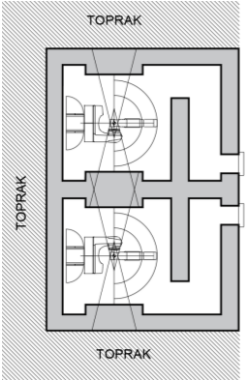
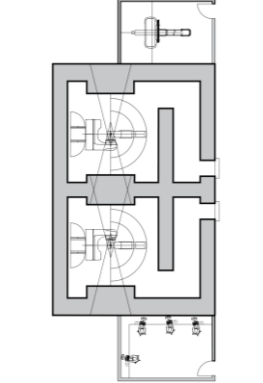
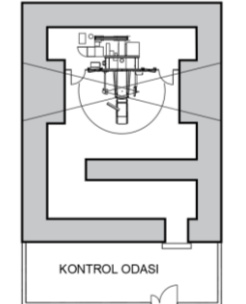
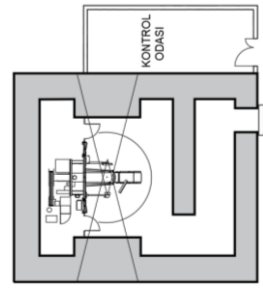
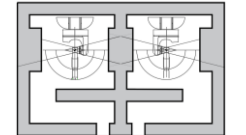
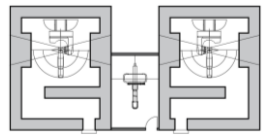
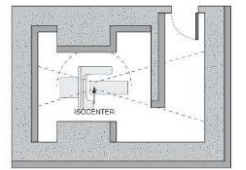
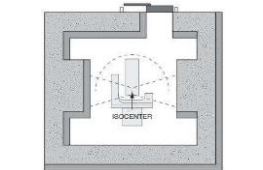
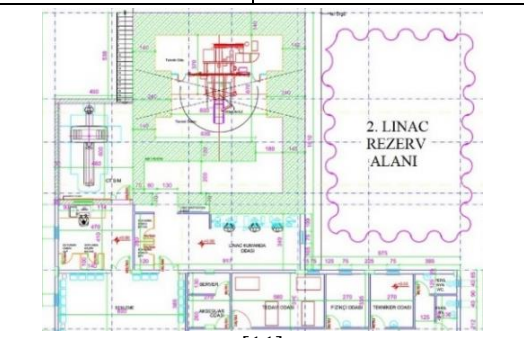
IAEA'e göre; şaşırtma koridoru bulunan mekânlarda kapı zırhlaması ile ilgili gereksinimi azaltmak için; şaşırtma koridorunun uzunluğunu artırmak, koridorun iç açıklık alanını azaltmak, koridora büküm eklemek gibi alternatifler değerlendirilebilir. Bununla birlikte, şaşırtma koridorunun yeterli uzunlukta olduğu veya yeterli büküme sahip olduğu durumlarda zırhlanmış bir kapıya gereksinim ortadan kalkabilse de yine de, özellikle tedavi esnasında girişin kontrol altında tutulabilmesi için kapı gibi fiziki bir engel ve/veya hareket detektörleri gibi güvenlik tedbirlerine başvurulmalıdır [4].

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânlar, radyasyon ışınının merkezi izomerkez olarak adlandırılan noktadan geçecek şekilde tasarlanır ve izomerkezin mekândaki konumu, tüm tasarım için bir referans noktası oluşturmaktadır [8]. Söz konusu mekânlar; kullanımla ilgili bütün ihtiyaçlara cevap verebilecek nitelikte, elektrik ve mekanikle ilgili gereklilikler ve üretici firmaya bağlı gereksinimler çerçevesinde yeterli mekân boyutlarını sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır [4].

LINAC mekânlarının radyasyon zırhlamasına yönelik tasarım unsurları bağlamında örnek tasarımlar üzerinden yapılan değerlendirmeler Tablo 2'de yer almaktadır.

Yukarıda da belirtildiği gibi, gerek radyasyondan korunma gereklilikleri çerçevesinde, gerekse de tasarımı malzeme ve maliyet bağlamında optimize etmeye yönelik çeşitli faktörler, mekânsal tasarım kapsamında dikkat edilmesi gereken unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Söz konusu mekânların tasarımını söz konusu bağlamda şekillendiren unsurlardan bir diğeri ise zırhlama için kullanılacak yapı malzemeleridir.

**Tablo 2.** LINAC mekânlarının radyasyon zırhlamasına yönelik tasarım unsurları için bir değerlendirme

	Tavsiye edilen	Tavsiye edilmeyen	Açıklama
Toprak zemin üstünde konumlandırma	 [9]	 [7]	Mekânı toprak zemin yerine başka bir mekân üstünde konumlandırmak, zemin için de zırhlama gereksinimi oluşturmasının yanı sıra binaya strüktürel anlamda da ciddi yük getirmesi sebebiyle tavsiye edilmemektedir.
Yer altında konumlandırma			Yer altında konumlandırma yapılarak, bireylerin zırh duvarlarıyla doğrudan temasının engellenmesinin yanı sıra, toprağın, zırh kalınlıklarını ilgili faktörlere göre azaltabilen bir malzeme olarak kullanılması tercih edilmektedir. Zemin katta konumlandırma yapılmışsa yeterli mesafeden bir bölücü elemanla çevrilip birincil bariyerlerle doğrudan temasın engellenmesi önerilmektedir. LINAC odaları yanında meşguliyet faktörü yüksek alanlar tasarlanması ise zırhlama gereksinimini artırmasının yanı sıra, personel ve halkın alacağı radyasyon dozunun belli değerlerde tutulması bağlamında risk oluşturmaktadır.
Kontrol odasının ikincil bariyer arkasında tasarlanması			Gerek zırhlama gereksiniminin azaltılabilmesi, gerekse kontrol odasında çalışan personelin alacağı radyasyon dozunun izin verilen değerler çerçevesinde sınırlandırılabilmesi için kontrol odasının birincil bariyer yerine ikincil bariyer arkasında tasarlanması tavsiye edilmektedir.
Mekânların birbirine bitişik tasarlanması			Zırh duvarlarının ortak kullanımını sağlamak amacıyla mekânların birbirine bitişik olarak tasarlanması önerilmektedir.
Mekânda şaşırtma koridoru tasarlanması	 [10]	 [10]	Mekân girişine ulaşan ikincil radyasyon miktarı ve kapının zırhlama gereksiniminin azaltılabilmesi için mekânın şaşırtma koridoru ile tasarlanması önerilmektedir.
Konumlandırma esneklik	 [11]		Zemin katta konumlandırılan mekânlarda, gelecekte yapılması planlanan ikinci bir LINAC odası için, daha düşük zırh kalınlığına ihtiyaç duyularak, mevcut zırh duvarının ortak kullanılabilmesi amacıyla, rezerv alanının zırhlanmış mekânın bitişiğinde oluşturulması önerilmektedir.

### 3.2. Yapı Malzemeleri

Radyasyon zırhlaması yapılacak alanlarda malzeme seçimi tasarım için önemli bir unsur olup, zırh malzemelerinin etkin ve verimli kullanımı ve optimum tasarım stratejilerinin geliştirilmesi ilgili disiplinler arası bir iletişim ve işbirliği gerektirmektedir [2].

Radyasyon zırhlaması için kullanılacak malzemeler; malzemenin kimyasal bileşimi ve radyasyon zayıflatma katsayısı ile radyasyonun enerjisi ve türü gibi faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir [12]. Zırhlama için uygun malzemeyi seçerek doğru tasarım yapmak ve ayrıca zırhın mekanik bütünlüğü ile çatlaklara, korozyona ve aşınmaya karşı direncini sağlamak radyasyon zırhının sahip olması gereken niteliklerdendir [13].

Hem foton hem de nötron zırhlamasının dikkate alınmasının gerektiği yüksek enerjili hızlandırıcıların kullanıldığı mekânlar için yapı malzemesi bağlamında bir değerlendirme yapıldığında; nötron zırhlamasının hidrojen içerikli malzemeler gerektirirken, X-ışını demetlerinin ise, kütle ve yüksek atom numarasına ihtiyaç duyduğu söylenebilir. Normal beton, ağır beton, kurşun, çelik, polietilen, parafin, toprak gibi malzemeler LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekânlarda farklı şekillerde zırhlama için kullanılan malzemeler olarak karşımıza çıkmaktadır [2].

Kurşuna göre kıyaslandığında, zırhlama için daha az etkili bir malzeme olmasına karşın beton [14], nispeten yüksek hidrojen içeriğiyle özellikle nötronların ortaya çıktığı yüksek enerjili (>10 MV) radyasyon uygulamalarının yapıldığı mekânlarda sıklıkla kullanılan bir malzemedir [4]. Beton, hem X-ışınları hem de nötronlar için zırhlama özelliğinin yanı sıra, iyi yapısal özelliklere sahip ve yaygın kullanımından dolayı nispeten ekonomik bir malzemedir. Betonu söz konusu mekânlarda kullanmanın düşük maliyetli olmasının bir sebebi de duvar ve döşeme elemanlarının fazla detay içermemelerinden dolayı kalıp maliyetinin nispeten düşük olmasıdır [2]. Çok kalın beton zırh elemanları gerektirebilen LINAC odalarının yapım aşamasında dikkat edilmesi gereken çeşitli hususlar bulunmakla

birlikte; radyasyon sızıntısına sebep olabilecek boşluk, çatlak gibi istenmeyen durumların betonda oluşmaması önemlidir.

Bir sağlık yapısında LINAC cihazı ile tedavi yapılan mekânların zırhlaması için ayrılması gereken alan düşünüldüğünde, zırh tasarımı bağlamında çok kalın olabilen duvar kalınlıklarının optimize edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır [15]. Normal beton kullanılarak gereksinim dâhilinde inşa edilen kalın duvarlarla yeterli radyasyon koruması sağlanabilirken, özellikle alan sıkıntısı olan, radyasyonun yoğunluğu ve enerjisinin yüksek olduğu ve bu sebeple duvar kalınlığı ile ilgili gereksinimin fazla olduğu durumlarda, zırhlama için ağır beton alternatif bir çözüm sunmaktadır [16]. Fotonların zayıflatılması için beton yoğunluğunun, bileşimine yüksek yoğunluklu çeşitli agregalar (barit, hematit, manyetit, limonit vb.) eklenerek artırıldığı ağır beton; alan kısıtlaması olan durumlarda duvar kalınlıklarını azaltmak amacıyla tercih edilebilen uygun malzemelerden birisidir. Ülkemizde de erişim imkânı bulunan barit agregası kullanılarak üretilen ağır betonlarda malzeme yoğunluğu ile radyasyon zırhlama özelliği aynı doğrultuda artmaktadır. Kılınçarslan vd.'e (2011) göre; barit agregalı ağır betonlar kullanılarak normal betona kıyasla daha ince kesitli zırh duvarları elde edilmesi, doğal malzemelerden ve enerjiden tasarruf edilmesini sağlayarak daha sağlıklı ve ekolojik yapıların ortaya çıkması yönüyle de avantaj sağlamaktadır [12].

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mahallerde kullanılabilecek yapı malzemeleri için genel bir değerlendirme Tablo 3 ile sunulmuştur.

Yukarıda da belirtildiği gibi, uygun zırh malzemesi seçimi çeşitli faktörler çerçevesinde değerlendirilmek suretiyle tasarıma etki eden faktörlerdendir. LINAC mekânlarında radyasyon zırhlamasına yönelik tasarım unsurları kapsamında değerlendirilmesi gereken önemli hususlardan bir diğeri de radyasyonun zararlı etkilerinden korunabilmek için tasarımında özel dikkat gerektiren yapı elemanlarına ilişkin detaylardır.

**Tablo 3.** LINAC mekânlarının yapımında zırhlama için kullanılan malzemeler için bir değerlendirme (NCRP [2] ve IAEA [4] kaynaklarından faydalanılarak oluşturulmuştur)

Malzeme-Özellik	Avantaj	Dezavantaj
<p><b>Normal beton</b></p> <p>-Zırh malzemesi olarak sıklıkla tercih edilmektedir. -Zırhlama için minimum 2,35 g/cm<sup>3</sup> yoğunlukta beton kullanılmaktadır.</p>	<p>-Hem X ışınları hem de nötronların zırhlaması için kullanımı uygun bir malzemedir. -Üstün yapısal özelliklere sahiptir. -Genellikle en ucuz zırh malzemesidir. -Üretim ve uygulaması kolaydır.</p>	<p>-Malzemenin yoğunluğu sebebiyle yeterli korumayı sağlayabilmek için gereksinim duyulan zırh kalınlıkları fazladır, kalın duvarlar yapıda alan kaybına yol açar. -Yoğunluk kontrolü ve boşluk, çatlak oluşumu gibi unsurlar için uygulama esnasında özel dikkat gerektirir.</p>
<p><b>Ağır beton</b></p> <p>-Özgül ağırlığı yüksek farklı agregada bileşenleri ile üretilebilir. Barit, ağır beton üretimi için sıklıkla tercih edilen agregadır.</p>	<p>-Hem X ışınları hem de nötronların zırhlaması için kullanımı uygun bir malzemedir. -Yoğunluk değeri arttıkça X ışınlarını zırhlama özelliği de aynı doğrultuda artar. -Normal betona kıyasla daha az malzeme kullanımıyla zırhlama gereksinimi karşılanabilir. -Daha ince zırh kalınlıkları alan kısıtlaması olan durumlar için avantaj sağlar.</p>	<p>-Homojenliğin sağlanması normal betona göre daha zordur [18]. -Normal betona göre maliyeti yüksektir ve nakliyatı zordur. -Yoğunluk kontrolü ve boşluk, çatlak oluşumu gibi unsurlar için uygulama esnasında özel dikkat gerektirir. -Genel olarak malzemeyi uygulama tecrübesi azdır.</p>
<p><b>Beton blok</b></p> <p>-Farklı yoğunluklarda üretim imkânı bulunmaktadır.</p>	<p>-Modüler uygulama imkânı sağlar. -Yüksek yoğunluklu bloklar, alan kısıtlaması olan durumlar için uygundur. -Nispeten kolay (uygulamada kalıp gerektirmez, minimum donatı) ve hızlı (hava şartlarından etkilenmez, kürlenme gereksinimi yoktur) uygulama sürecine imkân verir [17].</p>	<p>-Zırhlama bütünlüğünün korunabilmesi için özel önlemler alınması gerekir (derzlerin yatayda ve düşeyde şaşırtmalı olarak uygulanması, harçlı uygulamalarda malzemeyle aynı yoğunlukta harç kullanılması vb.). -Normal betona göre maliyeti yüksektir ve nakliyatı zordur.</p>
<p><b>Kurşun</b></p> <p>-Yüksek yoğunluğa (11,35 g/cm<sup>3</sup>) ve atom numarasına (82) sahiptir. -Farklı ebat ve kalınlıklarda ilave zırh malzemesi olarak ve kapılarda gereksinim dâhilinde kullanılmaktadır.</p>	<p>-Fotonları zırhlama özelliği çok yüksek bir malzemedir. -Üretimi kolaydır. -Yüksek işlenebilirlik özelliğine sahiptir.</p>	<p>-Nötronları zırhlamada etkili bir malzeme değildir, yüksek enerjili uygulamalarda özellikle, dikkatli kullanılması ve gerekli önlemlerin alınması gerekir. -Yumuşak bir malzemedir, uygulamada ikinci bir yapısal desteğe ihtiyaç duyar. -Toksisitesi yüksektir, kullanımı durumunda birtakım önlemlerin alınması gereklidir.</p>
<p><b>Çelik</b></p> <p>-Yoğunluğu (7,8 g/cm<sup>3</sup>) ve X ışınları için zırhlama özelliği kurşun ve beton arasında bir değere sahiptir. -Farklı ebat ve kalınlıklarda ilave zırh malzemesi olarak ve kapılarda gereksinim dâhilinde kullanılmaktadır.</p>	<p>-Alan kısıtlaması olan durumlarda kullanılabilen, fotonları zırhlamak için, kurşun kadar olmasa da, iyi bir zırh malzemesidir. -İyi bir yapısal malzemedir. -Kurşun gibi toksik bir malzeme değildir.</p>	<p>-Nötronları zırhlamada etkili bir malzeme değildir, özellikle yüksek enerjili uygulamalarda dikkatli kullanılması gerekir.</p>
<p><b>Polietilen ve parafin</b></p> <p>-Parafin ve polietilen aynı hidrojen yüzdesine (%14,3) sahip malzemelerdir. -Polietilen saf olarak veya ağırlıkça %5 bor içeriğiyle gereksinim doğrultusunda (özellikle kapılarda) yaygın olarak kullanılmaktadır.</p>	<p>-Polietilen nötronları zırhlama özelliği çok yüksek bir malzemedir. -Polietilen, üretimi kolay ve parafine göre daha sağlam bir malzemedir.</p>	<p>-Polietilen nispeten pahalı bir malzemedir. -Parafin yanıcı bir malzemedir, kalıcı zırhlar için kullanımı uygun değildir.</p>
<p><b>Toprak</b></p> <p>-Yer altında konumlandırılan mekânlar için kullanılabilir.</p>	<p>-İlgili faktörlere bağlı olarak zırh kalınlıklarının azaltılabildiğini sağlar (toprak malzemenin çok iyi şekilde sıkıştırılmasına ve mekânın yerin ne kadar altında olduğuna bağlıdır)</p>	<p>-Boşluk oranları ve bileşenleri bağlamında homojen yapıda olmadığı için iyi tanımlanabilir bir malzeme değildir.</p>

### 3.3. Detaylar

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanlar için zırhlama bütünlüğünün sağlanabilmesi; duvar, döşeme (tavan ve zemin) ve kapı olmak üzere farklı yapı elemanları bağlamında doğru detayların tasarlanması ve uygulanması ile mümkün olabilmektedir. Disiplinler arası koordinasyon çerçevesinde değerlendirme süreci gerektiren söz konusu mekânların tasarım sürecinde duvar ve döşeme detaylarına ilişkin dikkat edilmesi gereken genel hususlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kullanılacak ilave zırh malzemesi (kurşun, çelik gibi) kalınlığının yerine geçtiği zırh malzemesiyle eşdeğer zırhlama özelliğine sahip olması,
- Çeşitli amaçlar için kullanılan elektrik ve mekanik tesisat elemanlarının duvar ve döşeme elemanlarıyla keşiştiği noktalarda zırhlama bütünlüğünün bozulmamasına yönelik önlemlerin tasarım sürecinde değerlendirilmesi,
- Kapı ile elektrik ve mekanik tesisat elemanlarının birincil bariyerlerde değil, zırhlama gereksiniminin daha az olduğu ikincil bariyerlerde konumlandırılması/ikincil bariyerlerden geçirilmesi, kanalların her ne kadar küçük olursa olsun birincil bariyerlerden geçirilmemesi,
- Kanalların ortogonal olarak değil, belli bir açıyla veya dirsek yaparak mekân dışına geçirilmesi,
- Isıtma, havalandırma ve iklimlendirme (*heating ventilating and air conditioning*-HVAC) gibi büyük kesit alanına sahip kanalların mekândan çıkışlarının şaşırtma koridoru sonundan, kapı üstünden ve olabildiğince yüksek bir noktadan yapılması [2],
- Kanaldan geçen radyasyon miktarını azaltmak için kanal kesitinin en/boy oranının yüksek olması [4] ve gereksinim dâhilinde ilave zırhlama yapılarak bu noktalarda radyasyondan korunmaya yönelik önlemlerin alınması.
- Zırhlama için kullanılacak farklı malzemelerin birleşim noktalarının zırhlamanın genel bütünlüğü bozulmayacak şekilde tasarlanıp uygulanması,
- Blok gibi malzemelerde harç kullanılması durumunda harcın zırh malzemesiyle en azından aynı yoğunluğa ve zırhlama kapasitesine sahip olması ve derzlerin çakışmayacak şekilde, şaşırtmalı olarak uygulanması,
- Zeminden giden elektrik ve mekanik tesisat elemanları için gereken önlemlerin alınması, zırhlama gereksinimleri doğrultusunda çapı 2,5 cm'den daha büyük elemanların, eksilen betonun telafisi için kurşunla sarılması [2],
- Büyük çaptaki kanalların içine yerleştirilen su ve elektrik borularının zırh duvarlarından geçmemeleri, mekândan çıkarken şaşırtma koridorunu takip etmeleri ya da zırh duvarlarının altında bir yol izlemeleri [4].

Ayrıca, LINAC mekânlarında havalandırma sistemiyle ilgili dikkat edilmesi gereken bir husus, radyasyon zırhlamasıyla doğrudan ilişkili olmamakla birlikte,

hızlandırıcı tarafından oluşturulan ozonun (O<sub>3</sub>) yarattığı tehlike durumundan korunabilmek için ozon konsantrasyonunun belirli seviyelerin üzerine çıkmamasına ilişkindir [2]. Hava değişim oranının saatte minimum 10 kez olarak önerildiği söz konusu mekânlarda cihazın çalışmasıyla oluşan ozon ile iyonize gazların merkezi havalandırma sistemine karışmasının engellenmesi için ayrı bir sistem tasarımı yapılmalı, gereksinim doğrultusunda emiş menfezleri bu gazların tahliyesi için zemin seviyesine indirilmelidir. Tasarlanacak mekanik havalandırma sistemi ile tedavi odası içerisindeki atmosferin ısı şartlandırma, nem kontrolü ve oluşacak zehirli gazların tahliyesi bağlamında istenilen şartları sağlama amaçlanmaktadır [9].

LINAC cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanlar için zırhlama bütünlüğünün sağlanabilmesi için dikkat edilmesi gereken diğer yapı elemanı da "kapı"dır. Özellikle yüksek enerjili cihazların kullanıldığı mekânlar için kapı tasarımı, operasyonel verimlilikten ödün verilmeden, gereken radyasyon korumasının sağlanabilmesi amacıyla özel dikkat gerektiren bir konudur [2]. Gereksinim doğrultusunda uygun şekilde zırhlanmış ve interlock sisteme sahip tek bir kapının olması, ilave bir nötron kapısına olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır [8].

Radyasyon zırhlamasına yönelik kapı tasarımına ilişkin hususlar genel olarak şu şekilde sıralanabilir:

- Kapılar genel olarak; boyut, zırhlama ve kurulum özellikleri çerçevesinde gereksinimler ve tercihler doğrultusunda özelleşmekte [19] ve kapı zırhlaması için malzeme ve kalınlıkları, ilgili faktörlerin tümünün değerlendirilerek zırhlama hesaplamalarına yansıtılması neticesinde belirlenmektedir.
- Yüksek enerjili (>10 MV) cihazların kullanıldığı mekânlarda fotonların yanı sıra nötronlar için de zırhlama gereksinimi ortaya çıkmakta olup, genel tasarım, borlu polietileni (BPE) (ağırlıkça %5 bor içeren) iki kurşun tabakası arasında sandviç yaparak kullanılmaktadır [4].
- Mekâna doğrudan erişim sağlayan kapılar (*direct-shielded door*) bitişikteki ikincil bariyerle aynı zırhlama gereksinimine sahip olma ve çok ağır olma özellikleriyle yüksek enerjili uygulamalarda özellikle çok yüksek maliyetlidir.
- Şaşırtma koridoru bulunan mekân tasarımlarında kapı zırhlaması; radyasyonun enerjisi, şaşırtma koridorunun tasarımı, haftalık iş yükü ve ışının yönü gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir [2]. Şaşırtma koridorunun uzunluğu kapıların zırhlama gereksinimi açısından önemli bir faktör olmakla birlikte, kısa şaşırtma koridoruna sahip hızlandırıcı odalarında kapı zırhlaması için daha kalın BPE ve kurşun gereksinimi ortaya çıkmaktadır [4].
- Kapılarda kurşun imalatı düzgün şekilde yapılmalı, kurşun ve çelik malzemeler gereken standartlara sahip olmalıdır.



- Kapı çevresinden radyasyon sızıntısının önlenmesine yönelik tedbirler tasarım sürecinde değerlendirilmelidir. Kayar kapıların kullanımında ikincil radyasyonlar için, kapı ve duvar arasında minimum boşluk kalarak yeterli örtüşme sağlayacak şekilde bir tasarım yapılmalıdır [20].

Zırhlama bütünlüğünün sağlanabilmesi için tasarımları özel dikkat gerektiren yapı elemanlarına ilişkin detaylar ve değerlendirmeleri Tablo 4'te yer almaktadır.

**Tablo 4.** LINAC mekânlarının radyasyon zırhlamasına yönelik tasarımı kapsamında yapı elemanlarına ilişkin detaylar

LINAC mekânlarında yapı elemanlarına ilişkin detaylar		
<p>[2]</p>	<p>[2]</p>	<p>[2]</p>
<p>Kanalların duvardan geçişinin belli bir açıyla yapılması (radyasyon doğrultusunda en az miktarda beton kaybının sağlanması)</p>	<p>Kanallara duvardan geçiş noktasında dirsek yapılması (genellikle tercih edilen uygulama)</p>	<p>Şaşırtma koridoru olan mekânlarda büyük ebatlı kanallara (HVAC gibi) dirsek yapmak mümkün değilse kanalların kürşunla ve/veya BPE ile sarılması</p>
<p>[2]</p>	<p>[8]</p>	<p>[9]</p>
<p>Şaşırtma koridoru olan mekânlarda büyük ebatlı kanalların (HVAC gibi) geçişi için beton elemanlarla mini bir şaşırtma koridoru oluşturulması (maliyeti yüksek bir uygulama) (örtüşme derecesinin mümkün olduğunca büyük olması, istenilen sonuca ulaşabilmesi için gereklidir)</p>	<p>Dozimetri kabloları için kullanılan kanalların kontrol odası ile LINAC odası arasında, radyasyon demetinin doğrultusu ile hizalanmayacak şekilde, duvardan düşeyde ve yatayda belli bir açıyla geçirilmesi</p>	<p>Bağlantı kutuları veya lazer gibi elemanların duvar içine yerleştirilmesi durumunda eksilen betonu telafi edebilmek için, zırhlama bütünlüğü bozulmayacak şekilde çelik plakalarla takviye yapılması</p>
<p>[8]</p>	<p>[8]</p>	<p>[2]</p>
<p>Şaşırtma koridoru girişine ulaşan ikincil radyasyonu azaltmak için tasarlanan lentolarda, kanal ve lento boyutlarına bağlı olarak HVAC kanallarının lentodan uygun şekilde geçirilmesi</p>	<p>Şaşırtma koridoru olmayan mekânlarda, kapı altından radyasyon sızıntısının önlenmesi için çukur zemin tasarlanması</p>	<p>İlgili faktörler doğrultusunda uygulanabilecek konsept bir zırhlanmış kapı detayı</p>

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde radyasyon uygulamalarının yapıldığı alanlar, mimari tasarımın hedef niteliklerinden; işlevsellik, biçimsellik gibi olguların yanı sıra, mekânın vücut bulma amacını oluşturan radyasyon cihazı/kaynağı için özel gereksinimler dâhilinde uygun çözümlerin mimari tasarım sürecinde değerlendirilmesini gerektiren alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, insan sağlığını ciddi ölçüde tehdit edebilen etkileri göz önüne alındığında “radyasyondan korunma” önemli bir tasarım parametresi olarak tasarım sürecine çeşitli unsurlar ile dâhil olmaktadır. İyonlaştırıcı radyasyonun zararlı etkilerinden korunmak için uygulanan radyasyon zırhlamasına yönelik unsurların doğru şekilde tasarlanması ve uygulanması, izin verilen sınırların üstünde doz alınımının engellenmesini ve dolayısıyla radyasyonun insan sağlığına olan olumsuz etkilerinden kaçınılabileceği sağlamaktadır.

Yüksek enerjili radyasyon üreten lineer hızlandırıcı cihazı ile radyoterapi uygulamalarının yapıldığı mekanlar için de radyasyon zırhlamasına yönelik unsurlar önemli tasarım bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Söz konusu mekânlar tasarım sürecinde, yapı içinde konumlandırmadan mekanik ve elektrik tesisat elemanlarına yönelik detaylara kadar birçok faktörün değerlendirildiği çerçevede bir kurgulanma gerektirmektedir. Tasarımın erken evrelerinden itibaren değerlendirilmesi gereken tasarım unsurları; mekânsal tasarım, malzemeler ve detaylar olarak farklı bileşenler ve bunlar altında pek çok alt bileşen kapsamında tasarım sürecine dâhil olmaktadır.

LINAC mekânları için radyasyon zırhlamasına yönelik tasarım unsurlarının ele alındığı bu araştırma kapsamında; problemin temelini anlaşıp, tasarımı optimize etmeye yönelik unsurların ilgili faktörler çerçevesinde dikkatli şekilde ele alınması ve ilgili disiplinler ile işbirliği ve iletişim çerçevesinde bir tasarım yapılması gerektiği ortaya çıkmıştır. Minimum maliyette etkin bir radyasyon korumasının, her tasarım için ilgili faktörlerin bütünlük olarak dikkate alınıp değerlendirilmesiyle mümkün olabileceği, tasarım sürecinde ekonomiklik ve yapısal özellikleri, yüksek zırhlama potansiyeli ile bir araya getirebilen seçeneklerin tercih edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda, yüksek enerjili radyasyon üreten LINAC cihazının yer aldığı mekanların mimari tasarım sürecinde radyasyondan korunmaya yönelik önlemler ile optimal ve zırhlama bütünlüğü çerçevesinde tasarımlar üretebilmenin mümkün olabileceği değerlendirilmiştir.

Ülkemizde, inşaat imalatları ve cihaz kurulumunun tamamlanmasının ardından yerinde yapılan kontroller, radyasyon güvenliğinin gereken şekilde sağlanmasıyla ilgili nihai sonucun verilebilmesi için esastır. Söz konusu denetimlerde zor ve maliyetli olan

inşaat tadilat süreçlerine yol açacak durumlarla karşılaşılması için, yeterli zırh kalınlıkları, uygun malzeme kullanımı ve zırhlama bütünlüğünün bozulmamasına yönelik önlemlerin tasarım ve uygulama sürecinde değerlendirilmesi ve ayrıca, beton yoğunluk değeri ve beton sınıfının gereken şartları sağlanmasına ilişkin kontrollerin yapılması, radyasyon sızıntısına sebep olabilecek boşluk ve çatlak gibi istenmeyen durumların malzemede oluşmaması için gereken özen ve dikkatin gösterilmesi önem teşkil etmektedir.

Diğer taraftan, zırh kalınlıklarını azaltmaya yönelik ağır beton gibi yapı malzemeleriyle ilgili araştırmaların ulusal alanda artırılıp, uygulamada da yaygın hale gelmesi için desteklenmesinin, çok yüksek olan maliyetler ve uzun tedarik süreleri gibi dezavantajları azaltacağı düşünülmektedir. Bu sayede, zırhlama gereksinimi fazla olan yüksek enerjili radyasyon uygulamalarının yapıldığı mekanlar için optimum tasarım stratejileri geliştirilebilmesine katkı sağlanacağı öngörülmektedir.

Bu makale, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mimarlık Ana Bilim Dalı'nda Doç. Dr. Semra ARSLAN SELÇUK danışmanlığında gerçekleştirilen “Binalarda Radyasyon Zırhlamasına Yönelik Yapısal Detayların Analizi: Lineer Hızlandırıcı Mekânları İçin Öneriler” adlı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

#### Etik Beyanı




*Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Zeyrek, C. T. 2013. İyonize radyasyon uygulamaları için güvenlik ve korunmaya yönelik genel kavramlar. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 17(3), 1-9.
- [2] National Council on Radiation Protection and Measurements. 2005. Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities. NCRP Report No. 151, USA, 246s.
- [3] Kumaş, A. 2009. Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği, 1. Baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, 187s.
- [4] International Atomic Energy Agency. 2006. Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities. IAEA Safety Reports Series No.47, Austria, 129s.

- [5] Milli Eğitim Bakanlığı, 2012. Radyoterapi Uygulama Planı. [http://megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Radyoterapi%20Uygulama%20Planı.pdf](http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Radyoterapi%20Uygulama%20Planı.pdf) (Erişim Tarihi: 24.03.2019).
- [6] International Atomic Energy Agency. 2014. Radiotherapy Facilities: Master Planning and Concept Design Considerations. IAEA Human Health Reports No.10, Austria, 31s.
- [7] Johnston, S. 2013. The Science of Radiation Shielding. <https://network.aia.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.ashx?DocumentFileKey=a0516f34-41dd-46af-980f-07487f132b75> (Erişim Tarihi: 25.03.2019).
- [8] Horton, P. W., Eaton, D. J. ed. 2017. Design and Shielding of Radiotherapy Treatment Facilities. IPEM Report 75, UK, 13-8s.
- [9] Alper M. ve Mühürçü, İ. ed. 2018. LINAC (Doğrusal Hızlandırıcı)'nın Mimari ve Temel Altyapı Gereksinimleri. Sağlık Bakanlığı. Ankara, 59s.
- [10] RPP. Neutron Shielding Door Options. <https://www.radiationproducts.com/neutron-doors.htm> (Erişim Tarihi: 26.03.2019).
- [11] Radmed. Architectural Project Planning. <http://www.radmedyapi.com.tr/eng/projelendirme/mimari-projelendirme/> (Erişim Tarihi: 10.11.2019).
- [12] Kılınçarslan Ş., Başıyigit, C., Molla T., Sancar S. 2011. Radyoaktif ışınlardan korunaklı ekolojik yapılar. Politeknik Dergisi, 14(2), 93-99.
- [13] Waly, E. S. A. and Bourham M. A. 2015. Comparative study of different concrete composition as gamma-ray shielding materials. Annals of Nuclear Energy, 85, 306-310.
- [14] Akkurt, I. Akyıldırım, H., Mavi, B., Kilincarslan, S. Basyigit, C. 2010. Photon attenuation coefficients of concrete includes barite in different rate. Annals of Nuclear Energy, 37, 910-914.
- [15] Kosako, K., Oishi, K., Nakamura, T. and Kiyonagi, Y. 2014. Optimum shielding structure for the wall of medical LINAC facility. Progress in Nuclear Science and Technology, 4, 276-279.
- [16] Shams, T., Eftekhari, M. and Shirani, A. 2018. Investigation of gamma radiation attenuation in heavy concrete shields containing hematite and barite aggregates in multi-layered and mixed forms. Construction and Building Materials, 182, 35-42.
- [17] Veritas. VeriShield Rooms vs. Concrete Vaults - Save Floor Space. <http://www.veritas-medicalsolutions.com/radiation-shielding-compare.html> (Erişim Tarihi: 26.03.2019).
- [18] Akgün, Y., Durmuş, A. ve Durmuş, A. 2007. Barit agregasıyla üretilen ağır bir betonun özellikleri. İMO Dergisi, 465-474.
- [19] Nelco. Radiation Shielding Swing Door. <https://www.nelcworldwide.com/medical-shielding-products/shielded-doors/guardian-swing-door/> (Erişim Tarihi: 26.03.2019).
- [20] Radkosis, 2019. Linak Kapı Çözümleri. <http://radkosis.com/linak-kapi-cozumleri/> (Erişim Tarihi: 26.03.2019).

## Yüz Görüntülerine Morflemeye Dayalı Maske Giydirmeye ve Maskeli Yüz Tanıma

Asuman GÜNAY YILMAZ<sup>1</sup>, Eyüp GEDİKLİ<sup>1</sup>, Omar ALHORI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Of Teknoloji Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, Trabzon, Türkiye

(Alınış / Received: 20.01.2022, Kabul / Accepted: 03.12.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Maskeli yüz tanıma,  
Biyometrik kimlik tanıma,  
Otomatik maske giydirmeye,  
Görüntü morfleme,  
Derin öğrenme

**Öz:** Covid-19 gibi virüslerin ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olması, yüz maskelerinin kullanımını önemli hale getirmiştir. Bu nedenle yüzden kişi doğrulama ve tanıma yapan sistemlerin maskeli yüzler üzerinde de çalışabilmesi beklenmektedir. Yüz tanıma sistemleri için oluşturulan veri setlerinde maskeli yüzler olmamakla birlikte günümüzde farklı model ve desenlerde maskeler kullanılabilir. Bunlar yüz tanıma sistemlerinin başarısını düşürmektedir. Bu çalışmada öncelikle maskeli yüz veri seti üretmek için mevcut yüz veri setlerine farklı tipteki maskelerin giydirilmesine çalışılmıştır. Morfleme tekniği kullanılarak yüzün pozisyonlarına uygun olarak doğala yakın otomatik giydirmeye işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra maskeli/maskesiz yüzlerin tanınması için derin öğrenmeye dayalı bir model geliştirilmiş ve otomatik maske giydirmeye tekniği ile oluşturulan veri seti denenmiştir. CASIA-WebFace ve LFW (Labeled Faces in the Wild) veri setleri kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde %96.5'in üzerinde maskeli yüz tanıma başarımları elde edilmiştir.

## Mask Fitting on Face Images Based on Morphing and Masked Face Recognition

### Keywords

Masked face recognition,  
Biometric identification,  
Automatic mask fitting,  
Image morphing,  
Deep learning

**Abstract:** Viruses such as Covid-19 cause serious respiratory diseases, making the use of face masks important. For this reason, it is expected that face recognition and verification systems can also work with masked faces. There are no masked faces in the data sets created for face recognition systems, and today, masks of different models and patterns can be used in daily life. These reduce the success of face recognition systems. In this study, first, a wide masked face data set was produced by fitting different types of masks to the images in the existing face datasets. In the production of masked faces close to nature, the automatic mask fitting process was carried out with the image morphing technique. Then, a deep learning based model was developed for the recognition of masked/unmasked faces, and the dataset created with the automatic mask fitting technique was used to train the model. In the experiments using CASIA-WebFace and LFW (Labeled Faces in the Wild) datasets, masked face recognition performance was achieved over 96.5%.

### 1. Giriş

Günümüzde biyometrik sistemlerde, yüzde yüze yakın sonuçlar üreten özellikler kullanılabilir hale gelmiştir. Ancak bu özellikler her zaman ulaşılabilir değildir. Doğrulama sistemlerinde kişinin rızası talep edilebilirken, asayiş/gözetleme gibi sistemlerde uzaktan tanıma yapmak gerekmektedir. Covid-19 gibi pandemilerde ise hijyenden ötürü uzaktan ve temassız

algılanabilen biyometrik özellikler daha çok ön plana çıkmaktadır.

Yüz biyometrik özelliği yüksek başarımlı temassız tanıma sistemlerinde kullanılmaktadır. Ancak solunum yollarından bulaşan hastalıklardan ötürü artık yüzde maske kullanımı çoğu zaman gerekli olmakta ve kişilerden maske çıkarmaları sağlık nedeni ile istenemeyecek duruma gelmektedir. Dolayısı ile maskeli yüzlerden kişilerin tanınması veya

\*İlgili yazar: gunaya@ktu.edu.tr

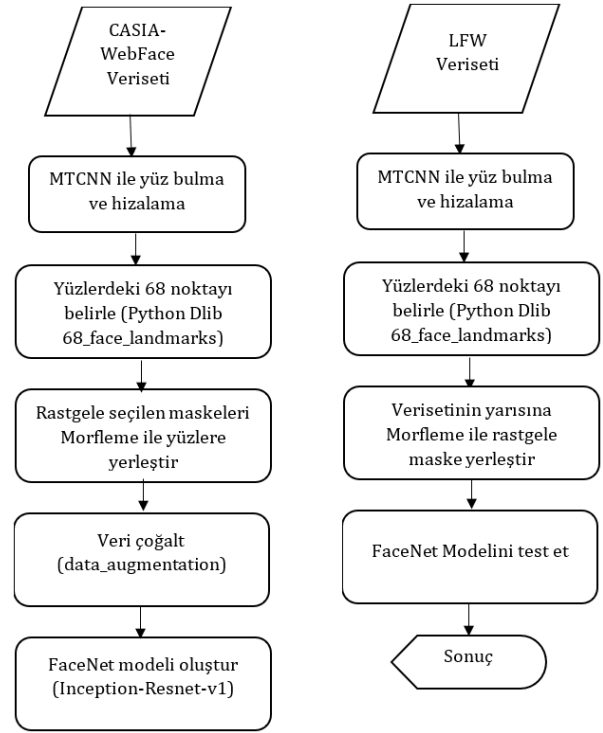
doğrulanması gerekmektedir. Bu kapsamda maskeli yüzler kullanılarak, maske takılıp takılmadığının belirlenmesi ve maske dışında kalan göz ve alın bölgelerinden yüzün tanınması konularında çalışmalar yapılmaktadır.

Maske kullanımının artması ile çeşitli desenlerde maskeler üretilmektedir. Bunlar yüz desenli olabileceği gibi yanlış biyometrik özellik üretimine neden olabilecek türden de olabilmektedir. Bu nedenle maskeli yüzlerin belirlenmesi gerekmektedir. Diğer yandan maske dışında kalan yüz bölgelerinden yüz tanıma işleminde, kullanılacak biyometrik özellikler azaldığından tanıma başarımları düşmektedir.

Bu alanda diğer bir eksiklik ise, yüz tanıma için oluşturulmuş, maskeli yüzleri içeren geniş kapsamlı gerçek bir veri setinin henüz bulunmamasıdır. Bu nedenle bu çalışmada mevcut yüz veri setlerinden maskeli yüz verilerinin oluşturulmasına ve yeni yaklaşımlar kullanılarak daha az biyometrik özellik ile yüz tanıma işleminin gerçekleştirilmesine çalışılmıştır.

Bu çalışmada, ilk olarak morfleme tekniği kullanılarak farklı tip maskelerin farklı pozlardaki yüzlere oturtulmasına çalışılmıştır. Bunun için CASIA-WebFace veri setindeki yüzler kullanılmıştır. Morfleme tekniği ile daha çok nokta kullanıldığı için maskeler doğala yakın bir şekilde yüzlere oturtulmaktadır. Maske oturtma işlemi için yüz üzerindeki 68 temel özellik noktası, DLIB [1] tabanlı bir yüz detektörü [2] ile tespit edilmiştir. Bu noktalardan yüzün alt kısmını (burun ağız ve çeneyi çevreleyen) temsil eden noktalar kullanılarak, görüntü morfleme tekniğine dayalı olarak, yüze maske oturtulmuştur. Çalışmada daha sonra yüz tanıma için bir FaceNet modeli oluşturulmuştur [3]. Bu modelde, Inception-ResNet-v1 [4] derin ağ mimarisi kullanılmıştır. Model eğitimi kolaylaştırmak amacıyla MTCNN [5] (Multi Task Cascaded Convolutional Neural Network) modeli ile yüz bölgesi belirlenerek gereksiz verilerin atılması ve ağın yalnızca anlamlı bilgileri işleme sağlanmıştır. Son olarak morfleme tekniğine dayalı olarak üretilen maskeli yüz görüntüleri ve maskesiz yüz görüntüleri birlikte kullanılarak oluşturulan veri seti üzerinde modelin başarımları değerlendirilmiştir. Sistemin genel akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Maskeli yüz tanıma alanında yapılan çalışmalar iki gruba ayrılabilir. Birinci grup, maskeli yüzlerden, maskenin kapatmadığı yüz bölgesini (göz ve alın) belirleyip bu bölge üzerinden kişiyi tanımayla çalışmaktadır. [6, 7, 9-11]. Qi ve Yang, maskeli



Şekil 1. Sistemin genel akış şeması

görüntülerden MTCNN ile yüz bölgesini belirlemiş, maskesiz kısımdan yerel ikili örüntülerle öznelik çıkarmış ve destek vektör makineleri (SVM) ile sınıflandırmıştır [6]. Deneyler WIDER FACE veri setinden alınan 3894 görüntü ve MAFA veri setinden alınan 4064 görüntü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Alrikabi ve Alibreheemi çalışmalarında, GoogleNet ve VGGNet-16'dan çıkardıkları öznelikleri birleştirmiş ve SVM ile sınıflandırmıştır [7]. Görüntülerdeki yüzler MTCNN ile tespit edilmiş, maskesiz kısım kesilmiş ve ağlara giriş olarak verilmiştir. Deneylerde RMFRD ve SMFRD veri setleri kullanılmıştır [8]. Mazli Shahar ve Mazalan yüz görüntülerindeki 68 kontrol noktasını belirledikten sonra bu noktalardan göz burun çevresini ifade eden 31 tanesi kullanarak maskeli yüz tanıma yöntemi önermiştir [9]. Hariri maskeli yüzlerin göz ve alın bölgesini kullanarak yüz tanıma gerçekleştirmiştir [10]. VGGNet-16 ağı ile çıkarılan özneliklerin sınıflandırılmasında çok katmanlı algılayıcı (perceptron) kullanılmıştır. Deneylerde ise RMFRD veri seti kullanılmıştır. Vu vd. de maskeli yüzlerden maskesiz kısmı çıkarıp yüz tanıma işlemi gerçekleştirmiştir [11].

Maskeli yüz tanıma alanındaki diğer çalışmalar ise, kişilerin maskesiz ve maskeli görüntüleriyle sistemi eğitip, iki görüntünün aynı ya da farklı kişiye ait olduğuna karar vermeye çalışmaktadır [12, 13]. Ejaz ve Islam MTCNN ile belirledikleri yüz görüntülerinden Google FaceNet modeli ile yüz özelliklerini çıkarmış ve SVM ile sınıflandırmıştır [12]. Jaween vd. ise yüz tanıma başarılı derin öğrenme sistemlerinin maskeli yüz tanımadaki başarımlarını incelemiştir. FaceNet, VGGNet, LeNet, MobileFaceNet gibi modellerini maskeli-maskesiz, maskeli-maskeli ve maskesiz-maskesiz yüz çiftleriyle denemiştir [13].

Gerçek maskeli yüz görüntülerinden oluşan veri setinin yanında, sentetik olarak üretilmiş maskeli yüzlerden oluşan bir veri seti de deneylerde kullanılmıştır.

Bunların dışında, maskeli yüzlerden maskesiz yüzleri üretip tanıma yapan çalışmalar da bulunmaktadır [14, 15]. Luo vd. çekişmeli üretici ağları (generative adversarial network-GAN) kullanarak, EyesGAN adını verdikleri bir model ile maskesiz yüzleri sentezlemeye çalışmıştır [14]. Malakar vd. ise maskeli yüzlerden maskesiz yüzlerin üretiminde temel bileşen analizini kullanmayı önermiştir [15].

Mevcut veri setlerinde maskeli yüz görüntü sayısı azdır. Bu nedenle maskeli yüzlerin sentetik olarak üretilmesine çalışılmaktadır. Anwar ve Racchowdhury yüz görüntülerine maske yerleştirmek için 6 anahtar nokta konumunu kullanmıştır [16]. Yüzün dönme açısına göre 3 aşadaki çeşitli tipte maske görüntüleri yüz görüntülerine eklenmiştir. Wang vd. ise çalışmalarında 3 çeşit veri seti oluşturmuştur [8]. Bunlar maskeli yüz tespiti veri seti (MFDD), sentetik maskeli Yüz veri seti (SMFRD) ve gerçek maskeli yüz veri seti (RMFRD) olarak adlandırılmıştır. Çalışmada maskenin nasıl yerleştirildiği konusunda bilgi verilmemiştir. Mevcut çalışmalarda, sentetik olarak maskeli yüz görüntülerinin üretilmesinde, maskenin yüze tam oturmaması sorunu ortaya çıkmaktadır.

Yazının organizasyonu: Bölüm 2’te önerilen yöntem detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Deneyler ve bulgular 3. Bölümde verilmiş ve sonuçlar Bölüm 4’te tartışılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

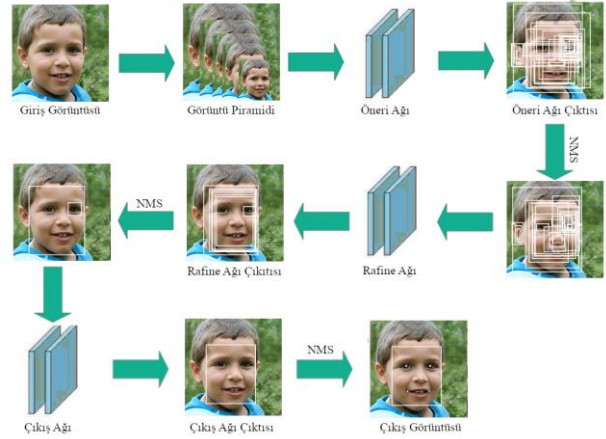
Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada sentetik maskeli yüz görüntüsü üretmek için, maskenin yüze daha iyi oturmasını sağlayan, morflemeye dayalı bir yöntem önerilmiştir. Sonraki aşamada, derin öğrenme modeli ile yüz tanıma sistemi oluşturulmuş ve üretilen maskeli yüz görüntüleri ile denenmiştir.

### 2.1. Maskeli Yüz Görüntüsü Üretimi

Maskeli yüzlerin üretilmesinde öncelikle görüntülerde yüz algılanmış ve hizalanmıştır. Daha sonra yüzdeki kontrol noktaları belirlenerek ilgili bölgeye görüntü morfleme yöntemi ile maske yerleştirilmiştir.

#### 2.1.1. Yüz Algılama ve Hizalama

Yüz algılama ve hizalama işlemini gerçekleştirmek için FaceSSD [17], Dlib [1], OpenCV [18], MTCNN [5] gibi çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Bu çalışmada yüz algılama ve hizalama için MTCNN modeli kullanılmıştır. MTCNN, 3 aşamalı sinir ağlarından oluşan modern bir yüz algılama aracıdır. Bu aşamalar Şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 2. MTCNN aşamaları

MTCNN yüz belirleme mimarisinde ilk olarak, farklı boyutlardaki yüzleri algılamak için görüntü birden çok kez yeniden boyutlandırılır. Ardından P-ağı (Proposal/Öneri), görüntüleri tarayarak ilk algılamayı gerçekleştirir. Burada düşük bir eşik değeri kullanıldığı için birçok yanlış pozitifte algılanır. Önerilen bölgeler (birçok yanlış pozitif içeren), hassas sınırlayıcı kutular elde etmek için filtreleme yapan R-ağına (Refine/Arıtma) girdi olarak verilir. Son aşama olan O-ağı (Output/Çıkış) sınırlayıcı kutuların son iyileştirmesini gerçekleştirir. Bu şekilde yalnızca yüzler algılanmakla kalmaz, aynı zamanda sınırlayıcı kutular da doğru ve kesin şekilde oluşturulur ve yüzler belirlenmiş olur. MTCNN güçlü bir algoritma olup, farklı boyut, aydınlatma koşulu ve dönüş açısına sahip görüntülerde yüzleri doğru şekilde algılayıp hizalamaktadır. Şekil 3’te MTCNN modeli ile belirlenen yüz görüntüleri verilmiştir.

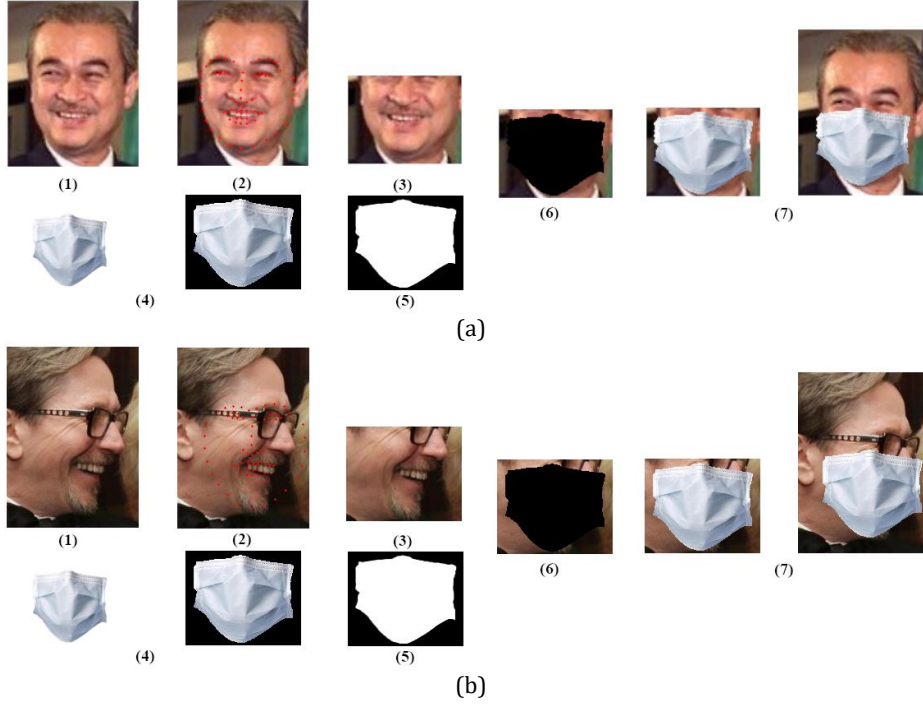


Şekil 3. MTCNN ile yüz algılama ve hizalama örnekleri

#### 2.1.2. Yüz Görüntüsüne Maskenin Yerleştirilmesi

Yüze maske oturtma işlemlerinde maske ile yüzün aynı hizada olmaması, ölçeklemenin iyi yapılamaması, maskenin doğalından çok farklı oturtulmasına sebep olmaktadır. Mevcut çalışmalardaki yüz maskeleme algoritmalarının temel adımları şu şekildedir:

1. Görüntüdeki yüz bölgesi tespit edilir.
2. Yüzdeki 68 kontrol noktası tespit edilir.



**Şekil 4.** Yüz maskeleme algoritmasının temel adımları

3. Burun ve ağzı içeren maske bölgesi belirlenir ve kesilir. Bu alan 49 ile 68 noktalar arasındadır.
4. Maske görüntüsü, belirlenen maske bölgesinin boyutuna göre yeniden boyutlandırılır.
5. Boyutlandırılan maske görüntüsünden ikili maske çıkartılır.
6. İkili maske kullanılarak yüzdeki maske alanı belirlenir.
7. Belirlenen bölgeye maske eklenir ve görüntü güncellenir.

Yüz maskeleme algoritma adımlarının örnek iki görsel üzerine uygulandığı Şekil 4'te gösterilmektedir. Şekil 4-a'da algoritma iyi sonuç verirken Şekil 4-b'de başarısız olmaktadır. Maskenin düzgün oturtulmadığı örnek görüntüler Şekil 5'te verilmiştir.



**Şekil 5.** Yanlış yerleştirilen maske görüntüleri

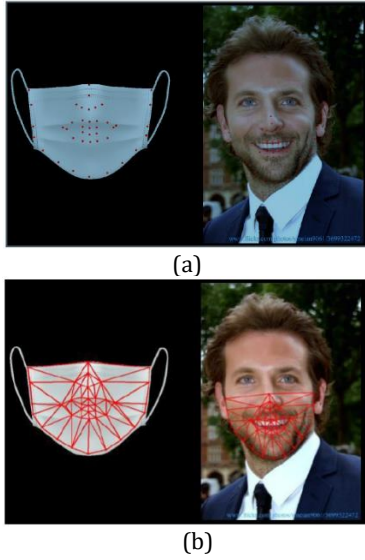
Bu çalışmada ise, maskelerin daha doğru oturmasını sağlayan görüntü morfleme tekniğine dayalı yeni bir yüz maskeleme yaklaşımı önerilmiştir. Önerilen görüntü morflemeye dayalı yüz maskeleme yaklaşımı aşağıdaki aşamalardan oluşmaktadır.

**Kontrol Noktalarının Belirlenmesi:** Maskeyi yüze oturtmak için ilk aşama ilgili bölgenin kontrol noktalarının tespitidir. Bu amaçla Dlib [1] kütüphanesi ile yüzdeki 68 kontrol noktası tespit edilmiş daha sonra çene, burun ve ağzı çevreleyen kontrol noktaları maske yerleştirme işlemi için kullanılmıştır. Yerleştirilecek maskenin bu bölgelere karşılık gelen aynı sayıdaki kontrol noktaları ise manuel olarak işaretlenmiştir (Şekil 6-a).

**Üçgensel Bölgelerin Oluşturulması:** Bu aşamada, önceki aşamada elde edilen maske kontrol noktaları kullanılarak birbirleriyle bağlantılı üçgensel bölgeler elde edilir. Yüz görüntüsünde de her bir üçgeni oluşturan noktalar seçilerek, maskedekilere karşılık gelen üçgensel bölgeler üretilir. Çalışmada Delaunay üçgenleme yönteminden faydalanılmıştır (Şekil 6-b)

**Üçgensel Bölgelerin Eğriltilmesi:** Maske ve yüz görüntülerindeki kontrol noktalarının pozisyonları birbirinden farklıdır. Maskeyi düzgün bir şekilde yüze oturtabilmek için, maske görüntüsündeki üçgensel bölgelerin, yüz görüntüsünde karşılık gelen üçgensel bölgenin şekline eğriltilmesi (warping) gerekmektedir. Birbirine karşılık gelen üçgensel bölgelerin tanımlanmasından sonra, morfleme işlemi geometrik dönüşüm problemi haline gelmektedir. Bu noktada afin dönüşüm kullanılmaktadır. Yüz görüntüsüne göre eğriltmiş maske görüntüsü Şekil 7-a'da görülmektedir.

**Hedef Görüntünün Oluşturulması:** Bu aşamada yüz görüntüsünde ilgilenen bölge silinir (Şekil 7-b). Son olarak, eğriltme işlemi ile yeniden oluşturulan maske görüntüsü yüz görüntüsüne eklenir (Şekil 7-c).



Şekil 6. a) Maske ve yüz kontrol noktaları. b) Maske ve yüz üçgensel bölgeleri.



Şekil 7. a) Yüz görüntüsüne göre eğriltilmiş maske b) Maske eklenecek yüz bölgesi c) Maskeli yüz görüntüsü.

## 2.2. Derin Öğrenme

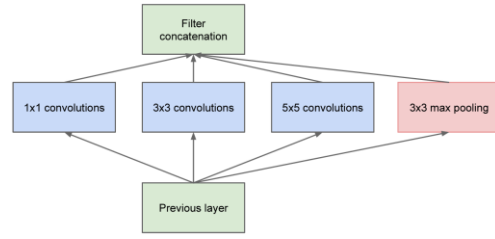
Makine öğrenmesi yaklaşımlarından olan derin öğrenme, bulut veya GPU'lar kullanılarak günümüzde bilgisayar bilimcilerin kümeleme veya sınıflandırma çalışmalarında sıklıkla tercih ettiği, yapay sinir ağlarına göre çok daha fazla katman ve aşamadan oluşan yapılardır. Bunlardan Evrişimsel sinir ağı (ESA) mimarileri, imge sınıflama, nesne algılama, tanıma ve tespit işlemlerinde başarılı sonuçlar üretmektedir. ESA, yapay sinir ağlarından esinlenilerek geliştirilen, verileri uçtan uca öğrenen bir derin öğrenme mimarisidir. Büyük ölçekli verilerle çalışabilen ESA, uzun eğitim süreci ve yerel minimumlara takılabilme problemlerine sahiptir. Bu çalışmada kullanılan yöntemlerin belirli özellikleri aşağıda verilmiştir.

### 2.2.1. GoogleNet Ağı

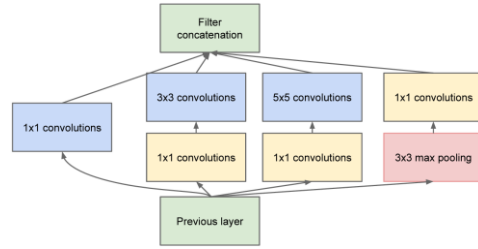
GoogleNet ağı, hesaplama maliyetini artırmadan daha geniş ve daha derin bir model olarak 2014 yılında geliştirilmiştir. 22 adet katmandan oluşan ağa Inception adı verilmiştir. Temel Inception yapısı, Şekil 8'de görüldüğü gibi, aynı girdiye havuzlama ve birden fazla evrişim işleminin uygulanması esasına dayanmaktadır. Inception modelinde, girdi maksimum havuzlama ve  $1 \times 1$ ,  $3 \times 3$  ve  $5 \times 5$  boyutlarında filtrelemeden geçirilerek evrişim işlemine tabi tutulur. Bu işlemlerin sonuçları birleştirilerek tek bir sonuç

elde edilir. Bu sayede GoogleNet ağı, genel ve spesifik özellikleri aynı anda çıkarabilmektedir [19].

Inception modelinin  $5 \times 5$  evrişiminde hesaplama maliyetinin artması en büyük problemlerdendir. Ayrıca havuzlama katmanlarının dahil olması ile hesaplama maliyeti oldukça artmaktadır. Her bir aşamada bu evrişim katmanının çıktısı ile havuzlama katmanının çıktısının birleştirilmesi çıktı boyutunu çok fazla büyütülmektedir [19]. Bu nedenle her işlemde önce boyut düşürülmelidir. Boyut düşürme işlemi Şekil 9'da verildiği gibi,  $5 \times 5$  ve  $3 \times 3$  filtrelerinin uygulanmasından önce  $1 \times 1$  boyutlarındaki filtre uygulaması ile gerçekleştirilmektedir [19].

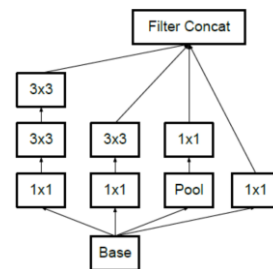


Şekil 8. Basit Inception yapısı



Şekil 9. Boyut düşürme işleminden sonra Inception yapısı

Inception modeline daha sonradan paket normalizasyonu eklenerek Inception V2 modeli oluşturulmuştur. Paket normalizasyonu, tüm katmanların ardında, çıktı verilerinin ortalama ve standart sapmasına dayalı olarak katman çıkışlarındaki verilerin normalizasyonu şeklinde gerçekleştirilmektedir. Bu işlem sayesinde, tüm sinir ağı, aynı aralıkta sıfır ortalamalı sonuçlar üretmiş olur [20]. GoogleNet ağının sonraki diğer modeli Inception V3'te ise, ağın genişlik ve derinliğinin optimizasyonu ile ağdan maksimum bilgi akışının sağlanmasına çalışılmıştır. Ağda, genişlik, derinlik ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Inception V3 ağında,  $5 \times 5$  ve  $7 \times 7$  boyutlarında filtreler, iki ya da üç tane  $3 \times 3$  boyutlu filtrelerle değiştirilerek (Şekil 10) optimize edilmeye çalışılmaktadır [21].



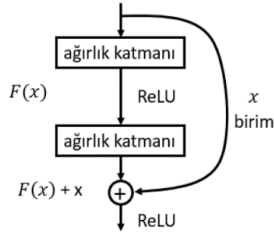
Şekil 10. Inception V3 ağı



Son olarak Inception V4 modelinde, Resnet ağının gelişimiyle, daha hızlı eğitim yapılmasını sağlamak amacıyla, Inception modeli ile kalıntı (residual) ağ bağlantıları birleştirilerek geliştirilmiştir [4].

### 2.2.2. Microsoft Resnet Ağı

Geleneksel ağlardan farklı yapıya sahip Resnet ağı, bazı kısa yolların klasik ağa eklenmesiyle elde edilen kalıntı bloklardan oluşmaktadır. Bu kalıntı blokta,  $x$  girdisi evrişim->aktivasyon->evrişim serisinden geçirilerek,  $f(x)$  fonksiyonuna dönüştürülmektedir. Sonraki adımda,  $f(x)$  fonksiyonuna  $x$  giriş değeri eklenerek  $h(x) = f(x) + x$  fonksiyonu üretilmektedir. Klasik evrişim işleminde  $h(x)=f(x)$  iken bu ağda, girdiye evrişim işlemi uygulandıktan sonra orijinal veri eklenmiştir [22]. Ağın blok diyagramı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Kalıntı (Residual) öğrenme bloğu

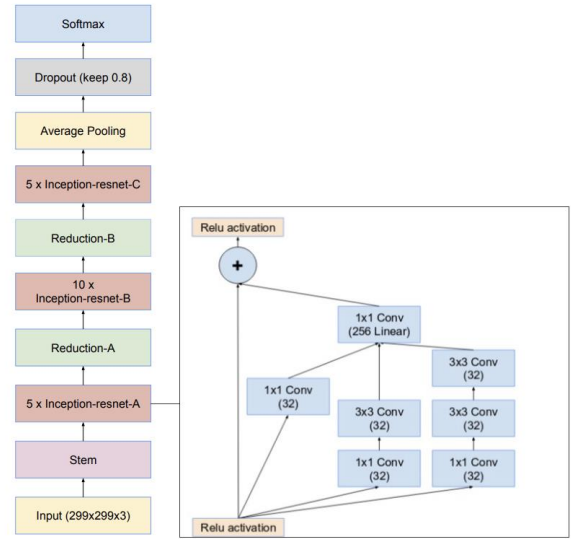
### 2.2.3. Inception-ResNet-v1 Ağı

Inception yapısıyla kalıntı (residual) ağ bağlantıları birleştirilerek Inception-ResNet-v1 elde edilmektedir [22]. Bu ağ önceki ağların özelliklerini taşımaktadır. Ağın genel yapısı Şekil 12'de gösterilmiştir.

Çalışmada FaceNet modeli oluşturulurken Inception-ResNet-v1 derin ağ mimarisi kullanılmıştır. Bu ağ ile yüz görüntülerinden öznelikler çıkarılmış ve yüz tanıma için kullanılmıştır. Sonraki alt bölümde tasarlanan FaceNet modeli açıklanmıştır.

### 2.3. FaceNet modeli

FaceNet [3] modeli, yüz tanıma, doğrulama ve kümeleme işlemlerinde oldukça iyi sonuçlar elde



Şekil 12. Inception-ResNet-v1 yapısı

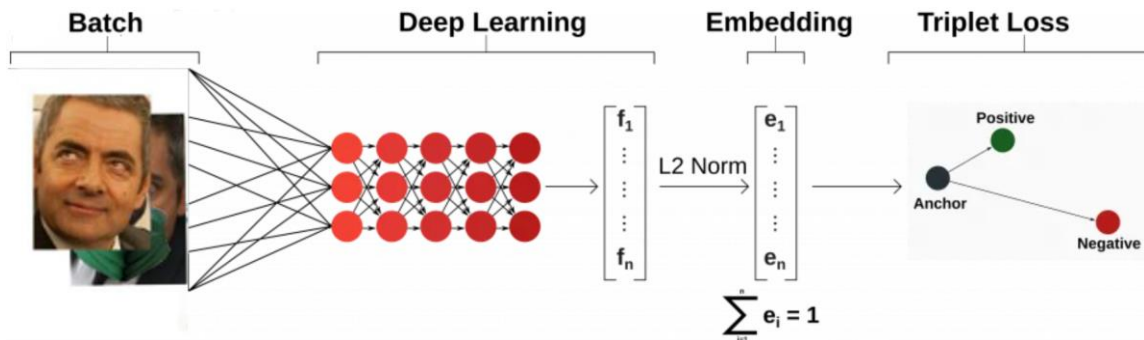
edilmiş bir mimaridir. FaceNet modelinde, çok boyutlu girdi olarak alınan yüz resimleri 128 boyutuna sahip bir özellik vektörüne dönüştürülür. Bu özellik vektörlerinin birbirine olan benzerliği hesaplanır. Benzerlik oranı değeri yüksek olan özellik vektörleri birbirine daha çok benzer olarak sınıflandırılır. FaceNet modelinde, özellik vektörünün üretilebilmesi için üçlü kayıp (triplet loss) fonksiyonu ve evrişimli sinir ağları (CNN) birlikte kullanılır. Şekil 13'te görülen FaceNet modelinin mimarisi aşağıdaki bileşenlerden oluşmaktadır.

*Giriş katmanı:* (112, 112, 3) boyutlu görüntüler

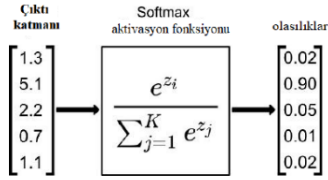
*Ağın derin mimarisi (gizli katmanları):* Bunu tasarlamak için Inception-Resnet-v1 [22] kullanılmıştır. Tahmin doğruluğunu artırmak için, eğitim aşamasında bu katmanların ağırlık değerleri ayarlanacaktır.

*Özellik vektörü (Embedding):* Derin mimarisinin son katmanından gelen değerler L2 normalizasyonuna tabi tutulur ve bu katmanın girdisi olarak kabul edilir. Bu katman daha sonra test için kullanılacaktır.

*Çıkış katmanı:* Bu katman derin mimariye doğrudan bağlıdır. Softmax aktivasyon fonksiyonu ile normalize edilir ve tahmini sınıf elde edilir (Şekil 14).



Şekil 13. FaceNet modelinin mimarisi



Şekil 14. Softmax aktivasyon fonksiyonu

FaceNet mimarisinde kullanılan üçlü kayıp fonksiyonunun hesaplanmasında, veri kümesinden birbirinden farklı üçlü gruplar seçilir. Üçlü kayıp değeri seçilen 3 imge üzerinden hesaplanır. Seçilen üç imgenin biri referans (anchor) imge olacaktır. Diğer imgelerden biri referans imgeye benzeyen (pozitif) ve diğeri benzemeyen (negatif) imgelerdir. FaceNet modelinde kayıp değeri; referans imge ile pozitif imge arasındaki benzerlik arttıkça küçülür. Benzer şekilde, referans imge ile negatif imge arasındaki benzerlik artışı kayıp değerinin artmasına neden olur. Kayıp değeri kullanılarak ağırlıkların güncellenmesi ile tamamlanan eğitim sonunda FaceNet, girdi olarak aldığı imgeyi en iyi temsil eden özellik vektörünü çıkarmayı öğrenmiş olur.

Saha uygulamalarında, iki yüzün aynı kişiye ait olup olmadığını tespit etmek için, girdi olarak alınan yüz imgesi ile veri kümesindeki yüz imgelerinin FaceNet modeli ile özellik vektörleri üretilir. Daha sonra, uzaklık metrikleri kullanılarak bu özellik vektörlerinin benzerliği ölçülür. Benzerlik değeri önceden belirlenen deneyimlerle kabul görmüş eşik değerinin altında ise doğrulamanın başarılı olduğu, eşik değerinin üstünde ise yüz imgelerinin farklı kişilere ait olduğu şeklinde yorumlanır.

### 3. Bulgular

#### 3.1. Veri Setleri

##### 3.1.1. CASIA-WebFace veri seti

CASIA-WebFace veri seti [23] yüz doğrulama ve yüz tanıma işlemlerinde kullanılmaktadır. Veri seti internetten toplanan 10.575 gerçek kişiye ait 494.414 yüz görüntüsünden oluşmaktadır. Bu görüntüler sınıflar arasında homojen olarak dağılmamış olup çoğu sınıf 0 ile 100 arasında görüntü içermekte, bazı sınıflarda ise 800 görüntü bulunmaktadır. Bu problemi çözmek ve homojen veri seti oluşturmak için her sınıftan sabit miktarda görüntü seçilmiştir. Çalışmada tüm verilere yüz hizalama uygulandıktan sonra her sınıftan rastgele 10 görüntü seçilmiş, 10575 sınıf için yaklaşık 100.000 görüntü elde edilmiştir. Daha sonra oluşturulan veri setindeki görüntülerden maskeli yüzler üretilmiş ve veri çoğaltma işlemi (gürültü ekleme, döndürme, parlaklık değiştirme) uygulanarak toplamda 400.000 adet görüntü elde edilmiştir. Bu veri seti oluşturulan FaceNet modelinin eğitiminde kullanılmıştır. CASIA-WebFace veri setinden örnek görüntüler, önerilen yöntemle üretilen



(a)



(b)

Şekil 15. CASIA-WebFace veri seti a) Orijinal yüz görüntüleri ve üretilen maskeli yüzler b) Veri çoğaltma örnekleri

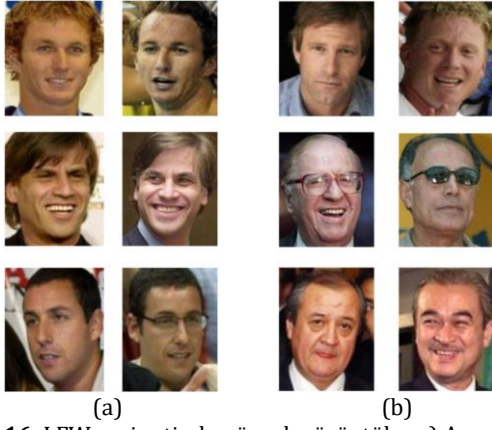
maskeli yüzler ve veri çoğaltma örnekleri Şekil 15'te verilmiştir.

##### 3.1.2. LFW veri seti

LFW (Labeled Faces in the Wild) veri seti [24] internetten toplanmış 13.233 yüz görüntüsü içermektedir. Veri seti 1.680 kişinin bir ya da daha fazla görüntüsünden meydana gelmektedir. Standart LFW değerlendirme protokolünde doğrulama başarımları 6.000 yüz görüntüsü çifti üzerinden hesaplanmaktadır. Çalışmada LFW veri seti, model performansını ve doğruluğunu test etmek için kullanılmıştır. Bu amaçla ikişer ikişer test örnekleri hazırlanarak 6000 test durumu oluşturulmuştur. Bunlardan 3000 test durumu aynı kişiye ait görüntüleri test etmek için, 3000 test durumu farklı kişilerin görüntülerini test etmek için kullanılmıştır. Veri setinden aynı ve farklı kişilere ait örnek çifti görüntüleri Şekil 16'da, önerilen yöntemle üretilen maskeli görüntüler ise Şekil 17'de görülmektedir. Modelin eğitiminde ve testinde kullanılan veri setleri ve örnek sayıları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Veri setlerindeki görüntü sayıları

	Veri seti	Örnek sayısı
Eğitim	CASIA-WebFace	400000
Test	LFW	12000



Şekil 16. LFW veri setinden örnek görüntüler a) Aynı kişiye ait görüntü çiftleri b) Farklı kişilere ait görüntü çiftleri



Şekil 17. LFW veri setinden orijinal yüz görüntüleri ve üretilen maskeli yüzler

### 3.2. Uygulama

Çalışmada maskeli yüz tanıma işlemi PyCharm IDE'si ile gerçekleştirilmiştir. Uygulamada OpenCV, Dlib, numpy, Tensorflow Python modülleri kullanılmıştır. Donanımsal anlamda oldukça güçlü gereksinimleri olan uygulama için eğitim verileri Google Colaboratory'de eğitilmiştir. Sunucunun özellikleri, CUDA framework'u destekleyen Nvidia Tesla V100 16GB ekran kartı, tek çekirdekli Intel Xeon'un iki işlemcisi ve 13GB RAM bellek şeklindedir.

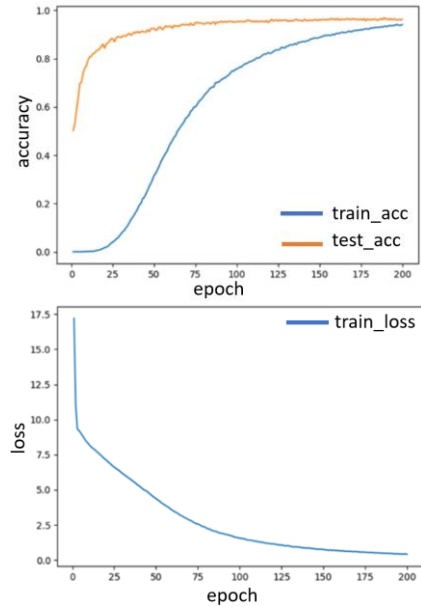
Veri seti hazırlarken yüz hizalamak için MTCNN modeli kullanılmıştır. Maskeli yüz görüntüleri, Python'da Dlib aracını kullanan 68\_face\_landmarks modülü yardımıyla oluşturulmuştur. Bu modül giriş görsellerindeki yüzleri algulamakta ve özellik noktalarını çıkartmaktadır. Özellik noktaları çıkartılan yüzlere maskeler görüntü morfleme tekniğiyle eklenmiştir. Veri setindeki görüntü sayısını artırmak için görüntü işleme teknikleri yardımıyla veri çoğaltma (data augmentation) işlemi uygulanmıştır. Inception-Resnet-v1 mimarisi kullanılarak bir FaceNet modeli oluşturulmuştur. Ağırlık katsayılarını iyileştirmek için optimize edici olarak "adam optimizer" kullanılmıştır. Özellik vektörü boyutu en iyi doğrulama değerine sahip olan 128 seçilmiştir [3]. Kayıp değeri ve doğruluk oranı hesaplamak için "cross entropy" kullanılmıştır.

Oluşturulan model, üretilen CASIA-WebFace veri seti ile eğitilmiş, LFW veri seti ile değerlendirilmiştir. LFW veri setindeki 6000 test durumu için (3000 test aynı kişi, 3000 test farklı kişi), iki görüntü aynı kişiye aitse

birbirine çok yakın olmalı ve hesaplanan mesafe küçük olmalıdır. Farklı kişilerin görüntüleri ise birbirinden çok uzak olmalıdır. Burada bir eşik listesi tanımlanmış, bu liste 0 ile 4 arasında dağıtılmıştır. Görüntüler arasındaki mesafe hesaplandıktan sonra eşik değerine göre karar verilmektedir. En iyi test doğruluğu sağlayan eşik değeri en iyi eşik değeri olarak seçilmiştir. Mesafe hesaplamak için Öklid uzaklık ölçütü kullanılmıştır.

### 3.3. Deneysel Bulgular

Oluşturulan FaceNet modelinin 10575 sınıfa ait yaklaşık 400000 maskeli ve maskesiz görüntüyle 200 eğitim turu (epoch) boyunca eğitilmesi ve 6000 test durumuyla doğrulanması sonucunda elde edilen başarımlar Şekil 18'de gösterilmektedir. Grafiklerde eğitim tur sayısının ilerlemesi ile modelin hata değerlerinin düştüğü ve doğruluğunun arttığı görülmektedir.



Şekil 18. Eğitim ve test sonuçları

Tanıma sistemlerinin performansının ölçülmesinde kullanılan tanıma doğruluğu (accuracy) karışıklık matrisindeki (confusion matrix) değerler üzerinden aşağıdaki denklemle hesaplanır.

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP+TN}{TP+FP+TN+FN} \quad (1)$$

Burada TP (true positives) doğru pozitifleri, TN (true negatives) doğru negatifleri, FP (false positive) yanlış pozitifleri, FN (false negative) ise yanlış negatifleri ifade etmektedir.

Modelin eğitimi ile deneyimlenen test kümesindeki en iyi eşik değeri 1.31 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değeri kullanılarak üretilen Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix) Şekil 19'da görülmektedir. Karmaşıklık matrisine göre aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir.

1. İki görüntünün aynı kişiye ait olduğu tahmin edilmiştir, gerçekte bu doğrudur (TP): 2884
2. İki görüntünün aynı kişiye ait olduğu tahmin edilmiştir, gerçekte bu yanlıştır (FP): 93
3. İki görüntünün farklı kişilere ait olduğu tahmin edilmiştir, gerçekte bu doğrudur (TN): 2907
4. İki görüntünün farklı kişilere ait olduğunu tahmin edilmiştir, gerçekte bu yanlıştır (FN): 116

Gerçek Değerler

		Gerçek Değerler	
		Pozitif	Negatif
Tahmin edilen Değerler	Pozitif	2884 (TP)	93 (FP)
	Negatif	116 (FN)	2907 (TN)

**Şekil 19.** Modelin karmaşıklık matrisi

Bu sonuçlara göre, oluşturulan modelin test doğruluğu Tablo 2'de görüldüğü gibi %96.5 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 2.** Önerilen modelin başarımı

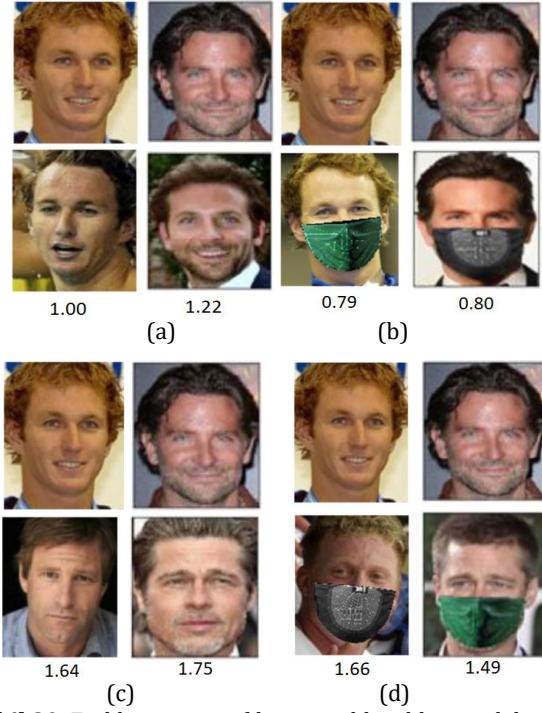
Eğitim Seti	Test Seti	En İyi Eşik Değeri	Başarım
CASIA-WebFace	LFW	1.3	%96.5

Modelin farklı görüntü çiftleri üzerinde çalıştırılması ile hesaplanan özellik vektörleri arasındaki Öklid uzaklıkları hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 20'de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi iki kişinin görüntüsü temel olarak alınmış, aynı kişilerin maskesiz/maskeli görüntüleri ve farklı kişilerin maskesiz/maskeli görüntüleri kullanılarak model sonucu hesaplanmıştır.

Sonuçlara göre aynı kişinin görüntüleri (Şekil 20-a, Şekil 20-b) arasındaki mesafe farklı kişi görüntüleri (Şekil 20-c, Şekil 20-d) arasındaki mesafeden daha küçüktür ve bu mesafe test kümesinden elde edilen en iyi eşik değeri olarak hesaplanan 1.31'i aşmamıştır.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada mevcut yüz tanıma sistemlerinin maske kullanımını nedeniyle başarısız hale gelmesini engellemek amacıyla, bu sistemlerde kullanılan mevcut veri setlerindeki görüntülerden maskeli yüzlerin elde edilmesi için yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Daha sonra bir FaceNet modeli tasarlanmış, modelin eğitiminde CASIA-WebFace veri setindeki maskesiz ve çalışmada üretilen maskeli yüzler kullanılmıştır. Model LFW veri seti ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar yapay bir şekilde üretilen maske görüntüleri ile başarılı bir yüz tanıma gerçekleştiğini göstermektedir.



**Şekil 20.** Farklı görüntü çiftleri için elde edilen model sonuçları a) aynı kişinin görüntüleri b) aynı kişinin maskeli görüntüleri c) farklı kişi görüntüleri d) farklı maskeli kişi görüntüleri

#### Etik Beyanı



*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Dlib C++ Kütüphanesi, 2021. <http://dlib.net/> (Erişim Tarihi : 15.12.2021).
- [2] Yüz Hizalama Detektörü GTX kütüphanesi, 2015. <https://github.com/davisking/dlib-models> (Erişim Tarihi : 22.09.2021).
- [3] Schroff, F., Kalenichenko, D., Philbin, J. 2015. Facenet: A Unified Embedding for Face Recognition and Clustering. 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 7-12 June, Boston, MA, USA, 815-823.
- [4] Szegedy, C., Ioffe, S., Vanhoucke, V., Alemi, A. A. 2017. Inception-v4, Inception-Resnet and The Impact of Residual Connections on Learning. Thirty-first AAAI Conference on Artificial Intelligence (AAAI17), 4-9 February, San Francisco, California USA, 4278-4284. 2017.
- [5] Zhang, K., Zhang, Z., Li, Z., Qiao, Y. 2016. Joint face Detection and Alignment Using Multitask Cascaded Convolutional Networks. IEEE Signal Processing Letters, 23(10), 1499 – 1503.

- [6] Qi, C., Yang, L. 2020. Face Recognition in The Scene of Wearing A Mask. 2020 International Conference on Advance in Ambient Computing and Intelligence (ICAACI). 12-13 September, Ottawa, ON, Canada, 77-80.
- [7] Alrikabi, J.M., Alibraheemi, K. H. 2021. A Combination Approach for Masked Face Recognition Based on Deep Learning. *AM*, 9(3), 499-520.
- [8] Wang, Z., Wang, G., Huang, B., Xiong, Z., Hong, Q., Wu, H., Yi, P., Jiang, K., Wang, N., Pei, Y., Chen, H., Miao, Y., Huang, Z., Liang, J. 2020. Masked Face Recognition Dataset and Application. arXiv preprint arXiv:2003.09093.
- [9] Mazli Shahar M.S., Mazalan, L. 2021. Face Identity for Face Mask Recognition System. 2021 IEEE 11th IEEE Symposium on Computer Applications & Industrial Electronics (ISCAIE). 3-4 April, Penang, Malaysia, 42-47.
- [10] Hariri, W. 2021. Efficient Masked Face Recognition Method during the COVID-19 Pandemic. arXiv preprint arXiv:2105.03026.
- [11] Vu, H.N., Nguyen, M.H., Pham, C. 2021. Masked face recognition with convolutional neural networks and local binary patterns. *Applied Intelligence*, Springer, Online.
- [12] Ejaz, M.S., Islam, M. R. 2019. Masked Face Recognition Using Convolutional Neural Network. 2019 International Conference on Sustainable Technologies for Industry 4.0 (STI), 24-25 December, Dhaka, Bangladesh, 1-6.
- [13] Jeevan, G., Zacharias, G.C., Nair, M.S., Rajan, J. 2022. An Empirical Study of The Impact of Masks on Face Recognition. *Pattern Recognition*, Volume 122(2022) 108308.
- [14] Luo, X., He, X., Qing, L., Chen, X., Liu, L., Xu, Y. 2020. EyesGAN: Synthesize Human Face from Human Eyes. *Neurocomputing*, 404(2020), 213-226.
- [15] Smalakar, S., Chiracharit, W., Chamnongthai, K., Charoenpong, T. 2021. Masked Face Recognition Using Principal Component Analysis and Deep Learning. 2021 18th International Conference on Electrical Engineering/Electronics Computer Telecommunications and Information Technology (ECTI-CON), 19-22 May, Chiang, Thailand, 785-788.
- [16] Anwar, A., Raychowdhury, A. 2020. Masked Face Recognition for Secure Authentication. arXiv preprint arXiv:2008.11104.
- [17] Jang, Y., Gunes, H., Patras, I. 2019. Registration-Free Face-ssd: Single Shot Analysis of Smiles, Facial Attributes and Affect in The Wild. *Computer Vision and Image Understanding*, 182, 17-29.
- [18] Menon, A. 2019. Towards Data Science. <https://towardsdatascience.com/face-detection-in-2-minutes-using-opencv-python-90f89d7c0f81> (Erişim Tarihi: 22.04.2021)
- [19] Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V., Rabinovich, A. 2015. Going Deeper with Convolutions. 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 7-12 June, Boston, MA, 1-9.
- [20] Ioffe, S., Szegedy, C., 2015. Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. *ICML*, arXiv: 1502.03167v3.
- [21] Szegedy, C., Vanhoucke, V., Ioffe, S., Shlens, J., Wojna, Z. 2016. Rethinking The Inception Architecture for Computer Vision. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 27-30 June, Las Vegas, NV, USA, 2818-2826.
- [22] He, K., Zhang, X., Ren, S., Sun, J. 2016. Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 27-30 June, Las Vegas, NV, USA, 770-778.
- [23] Yi, D., Lei, Z., Liao, S., Li, S. Z. 2014. Learning Face Representation From Scratch. arXiv:1411.7923.
- [24] Huang, G.B., Ramesh, M., Berg, T., Learned-Miller, E. 2008. Labeled Faces in the Wild: A Database for Studying Face Recognition in Unconstrained Environments, Workshop on Faces in 'Real-Life' Images: Detection, Alignment, and Recognition, Erik Learned-Miller and Andras Ferencz and Frédéric Jurie, October 2008, Marseille, France. *finria-00321923*.

## Isparta İlinden Toplanan Çiğ, Pastörize ve UHT Sütlerde Okratoksin A Miktarının Tespiti

Ayşegül YAVAŞ<sup>1</sup>, Erdoğan KÜÇÜKÖNER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 32100, Isparta, Türkiye

(Alınış / Received: 13.03.2022, Kabul / Accepted: 05.10.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Isparta,  
Süt,  
Çiğ süt,  
Pastörize süt,  
UHT süt,  
Okratoksin A

**Öz:** Süt bileşiminde bulunan proteinler, yağlar, laktoz, vitaminler ve mineral maddeler ile en temel besin kaynaklarından biridir. Özellikle çocukların beslenmesinde, içeriğinde bulunan ve fizyolojik olarak önemli olan enzimler, büyüme hormonları, enzim inhibitörleri ve anti bakteriyel ajanlardan dolayı elzemdir. Fakat süt yararlı ve elzem bileşenleri içerirken aynı zamanda sağlığımızı tehdit edici Okratoksin A (OTA) gibi toksin maddelerini taşıyabilmektedir. Bu çalışmada Isparta ilinden iki farklı mevsimde toplanan çiğ, pastörize ve UHT sütlerde okratoksin A miktarı belirlenmiştir. Bulunan değerlere mevsim etkisi araştırılmıştır. Ağustos 2020 ve Mart 2021 aylarında iki farklı dönemde Isparta pazarlarında satılan 18 çiğ süt, marketlerden toplanan 18 pastörize süt ve 28 UHT süt örneği olmak üzere toplam 64 adet süt örneği incelenmiştir. OTA miktarlarının süt cinsine ve mevsime göre bulunan değerleri; çiğ süt yaz ortalaması  $0,06 \pm 0,004$  ppb ve kış ortalaması  $0,14 \pm 0,005$  ppb; pastörize süt OTA yaz ortalaması  $0,07 \pm 0,002$  ppb, kış ortalaması  $0,21 \pm 0,011$  ppb; UHT süt yaz ve kış ortalamaları sırası ile  $0,06 \pm 0,003$  ppb ve  $0,18 \pm 0,06$  ppb bulunmuştur. Tüm süt örneklerinde OTA tespit edilmiştir. Süt türlerine ait OTA miktarlarının kış ortalamaları, yaz ortalamalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

## Detemination of Ochratoxin A Amounts of Raw, Pasteurized and UHT Milk Samples Collected in Isparta

### Keywords

Isparta,  
Milk,  
Raw milk,  
Pasteurized milk,  
UHT milk,  
Ochratoxin A

**Abstract:** Milk is one of the most basic nutritional source with the proteins, fats, lactose, vitamins and mineral substances in its composition. Especially in the nutrition of children, it is essential because of containing the physiologically important enzymes, growth hormones, enzyme inhibitors and antibacterial agents. However, while milk contains beneficial and essential components, it can also carry toxic substances such as Ochratoxin A (OTA), which threatens our health. In this study, the amount of ochratoxin A was determined in raw, pasteurized and UHT milk collected in two different seasons from Isparta province. The seasonal effect on the values found was investigated. A total of 64 milk samples, 18 raw milk samples sold in Isparta markets, 18 pasteurized milk samples collected from markets, and 28 UHT milk samples, were examined in two different months between August 2020 and March 2021. The values of OTA amounts according to milk type and season; raw milk summer average was  $0.06 \pm 0.004$  ppb and winter average was  $0.14 \pm 0.005$  ppb; pasteurized milk OTA summer average was  $0.07 \pm 0.002$  ppb, winter average was  $0.21 \pm 0.011$ ; UHT milk summer and winter averages were found to be  $0.06 \pm 0.003$  ppb and  $0.18 \pm 0.06$  ppb, respectively. OTA was detected in all milk samples. Winter averages of OTA amounts of milk species were found to be significantly higher than summer averages ( $p < 0.05$ ).

### 1. Giriş

Mikotoksinler; ipliksi yapıda farklı mantar türlerinin ikincil metabolitleri olup, insan ve hayvanlarda; akut, subakut veya kronik zehirlenmelere sebep olabilen

düşük molekül ağırlıklı toksik maddelerdir [1]. Çoğunlukla *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Alternaria* ve *Claviseps* mantar türleri tarafından üretilirler [2]. En yaygın görülen toksinler; Aflatoksin (AF), Okratoksin, Patulin, Fumonisin,

\*İlgili yazar: aysegul\_yildiz1@hotmail.com

Zearalenon ve Triketesenlerdir [3]. Mikotoksinlerin oluşumunu etkileyen çok sayıda faktör bulunmakla birlikte en önemlisi çevresel faktörlerdir [4]. Çeşitli üretim aşamalarında (harmanlanma, depolanma, taşınma ve yem hazırlanma aşamaları) mikotoksinlerin oluşumunu etkileyen faktörler temel olarak; nem, sıcaklık, oksijen ve depolama süresidir [2]. Mikotoksin oluşumu için ideal çevre koşulları genel olarak; ortamın nem içeriğinin %70'den fazla ve sıcaklığın 12-47°C değerleri arasında olduğu durumlarıdır [5]. Bu temel faktörlerin yanında mevsim değişiklikleri de mikotoksin kontaminasyonunu etkileyen diğer bir faktördür. Mikotoksinlerin insanlara ulaşmasında temel yol; mikotoksinle bulaşık yemi tüketen hayvanlardan elde edilen gıdaların tüketilmesidir. Özellikle süt temin edilen hayvanların bu yemlerle beslenmesi ve bu toksinlerin metabolitlerini içeren süt ve süt ürünlerinin insanlar tarafından tüketilmesi sağlık açısından tehlike oluşturmaktadır [6].

Okratoksinler, *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsi mantarlar tarafından oluşturulan ve A, B, C ve D olarak dört ayrı grubu bulunan önemli bir mikotoksin grubudur [7]. Okratoksin A; tahıl, fındık, kakao, kahve çekirdeği, bakliyat, bira, şarap, baharat ve kuru üzümde bulunabilen bir mikotoksindir [8]. Bu toksin *Aspergillus ochraceus*'dan izole edilebildiği için "Okratoksin" olarak adlandırılmıştır [3]. Okratoksinleri sentezleyen mantarlar çok düşük sıcaklıklarda bile toksin üretebilme özelliğine sahip olduklarından özellikle soğuk iklime sahip kuzey ülkelerinde üretilen tarım ürünleri ve yemlerde okratoksin kontaminasyonu sık görülen bir problemdir [9]. Okratoksinler içinde en yaygın bulunan ve en toksik olan Okratoksin A'nın üremesi için ideal koşullar 30°C'nin altı ve %80 nemdir [10, 11]. Okratoksin A'nın hayvanlarda nefrotoksik, hepatotoksik ve teratojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [12]. IARC tarafından Okratoksin A, 2B karsinojen olarak gruplandırılmıştır [13]. OTA pastörizasyon gibi gıdalara uygulanan işlemlerle kolaylıkla yok edilemeyen sağlam bir moleküldür [14]. Fakat gerek Avrupa Komisyonu gerekse diğer uluslararası sağlık kuruluşları tarafından et ve diğer hayvansal kökenli gıdalar için herhangi bir OTA maksimum limiti belirlenmemiştir. Yalnızca Slovakya et ve süt için 5 µg/kg şeklinde belirlemiştir.

OTA'nın kontaminasyonu, insan ve hayvan sağlığı üzerindeki olası zararlı etkileri nedeniyle dünya çapında artan bir ilgi görmektedir. OTA varlığının daha yoğun olarak incelenmesi ve maksimum limit değerlerinin belirlenmesi için gerekli çalışmaların yapılması önemlidir. Bu nedenle OTA kontaminasyonunu tespit etmek için et ve süt gibi hayvansal kaynaklı gıda ürünlerini analiz edilmelidir. Bu çalışmanın amacı, toplanan çiğ, pastörize ve UHT sütlerinde OTA'nın potansiyel varlığını tespit ederek, yaşadığımız çevredeki az sayıdaki çalışmaya katkıda bulunmaktır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Materyal

Bu çalışmada, Isparta pazarlarında satılan 9 adet çiğ süt örneği, marketlerden toplanan 9 adet pastörize süt ve 14 adet UHT süt örneği 2020 yılı ağustos ayında toplandı, aynı şekilde 2021 yılı mart ayında da 9 adet çiğ süt örneği, 9 adet pastörize süt ve 14 adet UHT süt örneği toplandı ve toplamda 64 süt örneği materyal olarak kullanıldı.

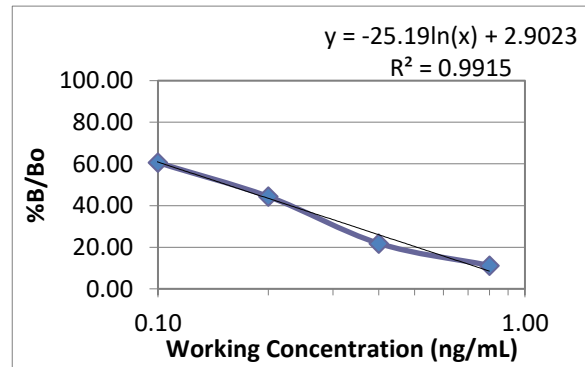
### 2.2. Metot

Sütlerin OTA miktarı ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir [15, 16]. Öncelikle süt örneklerinden 250 µl eppendorf tüpüne alınarak üzerine 750 µl metanol eklenmiştir. 5 dakika oda ısısında inkübasyondan sonra mikro santrifüj (Onilab/D1008/Çin) ile santrifüj edilmiştir ve sıvı kısımdan 100 µl analiz amacıyla kullanılmıştır. Okratoksin A analizinde Ochratoxin A Serum/Milk ELISA (Helica, 9610CH01LM-96 ) test kiti kullanılmıştır ve analiz üretici direktiflerine göre yapılmıştır.

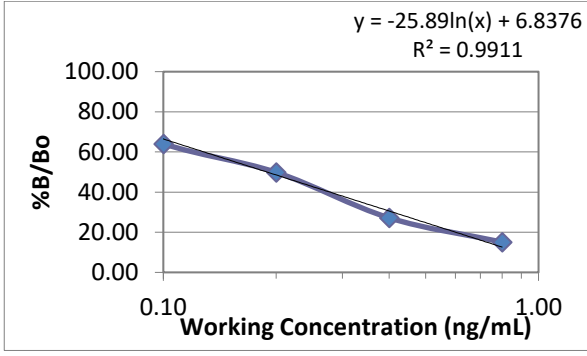
Analiz sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 26.0 (IBM SPSS Statics Version 26.0, Chicago, 2019) paket programı kullanılarak varyans analizleri yapılmıştır. Sütün türüne göre her bir kalite parametresi üzerine mevsimin etkisini incelemek için SPSS iki örneklem T-testi uygulanmıştır [17, 18].

## 3. Bulgular

Yaz ve kış mevsiminde toplanan çiğ süt örneklerinin standart eğrilerinin determinasyon katsayıları (R<sup>2</sup>) eşit ve 0,991 hesaplanmıştır. Çiğ süt yaz ortalaması 0,06±0,004 ppb, kış ortalaması 0,14±0,005 ppb ve genel ortalama 0,10±0,010 ppb olarak bulunmuştur. Çiğ süt kış ortalaması, yaz ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Şekil 1 ve Şekil 2' de standart eğrileri ve denklemleri gösterilmektedir.

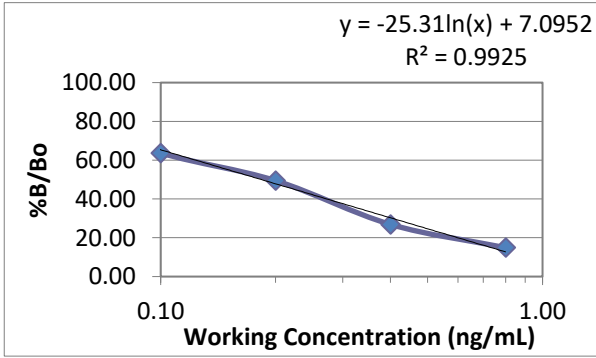


Şekil 1. Çiğ süt yaz mevsimi standart eğrisi ve denklemi

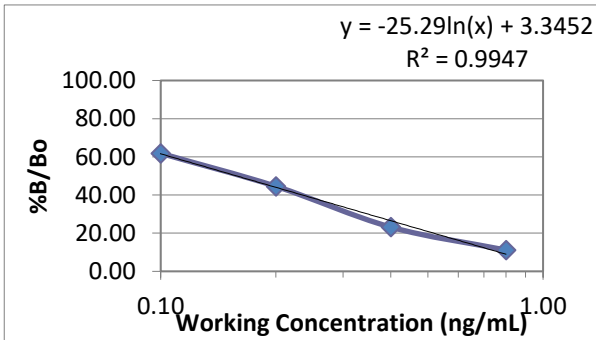


Şekil 2. Çiğ süt kış mevsimi standart eğrisi ve denklemi

Pastörize süt örneklerinin standart eğrilerinin determinasyon katsayıları yaz mevsimindeki örneklerin değerleri için 0,992, kış mevsimindeki örneklerinki 0,994' dür. Yaz mevsimi pastörize süt örneklerinin ortalaması 0,07±002 ppb, kış mevsimi ortalaması 0,21±0,011 ppb bulunmuştur. Pastörize süt genel ortalaması ise 0,14±0018 ppb hesaplanmıştır. Mevsim ortalamaları arasındaki fark önemlidir ( $p < 0,05$ ). Şekil 3 ve şekil 4' de pastörize süt örneklerine ait standart eğrileri gösterilmektedir.

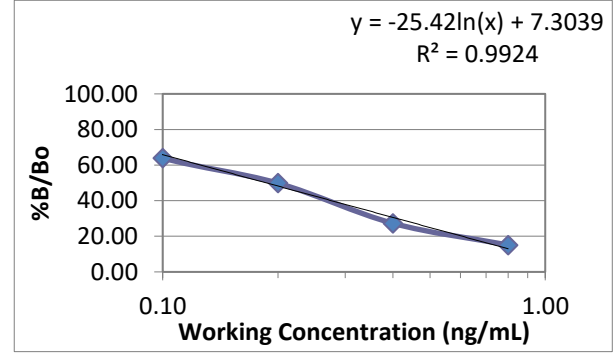


Şekil 3. Pastörize süt yaz mevsimi standart eğrisi ve denklemi

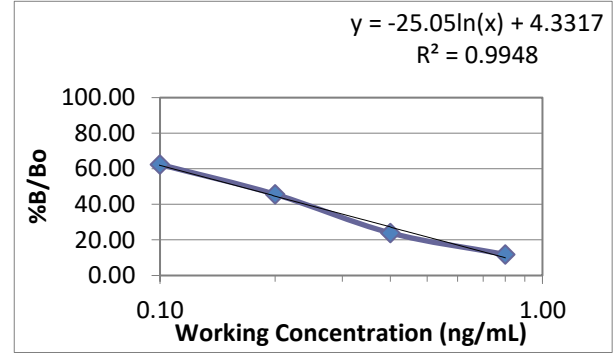


Şekil 4. Pastörize süt kış mevsimi standart eğrisi ve denklemi

UHT süt yaz mevsimi örneklerinin determinasyon katsayısı 0,992 ve kış mevsimin örneklerinin katsayısı ise 0,994 bulunmuştur. UHT süt örneklerinin genel ortalaması 0,12±0,012 ppb, yaz mevsimi ortalaması 0,06±0,003 ppb ve kış mevsimi ortalaması 0,18±0,06 ppb olarak hesaplanmıştır. Diğer süt türlerinde olduğu gibi mevsim ortalamaları arasındaki fark önemlidir ( $p < 0,05$ ). Şekil 5 ve şekil 6'da UHT süt örneklerinin standart eğrileri ve Tablo 1'de ise tüm süt örneklerinden elde edilen sonuçlar gösterilmektedir.



Şekil 5. UHT süt yaz mevsimi standart eğrisi ve denklemi



Şekil 6. UHT süt kış mevsimi standart eğrisi ve denklemi

Tablo 1. Türlerine göre OTA miktarları ortalama değerleri (ppb)

		Numune Sayısı	Minimum Değer	Maximum Değer	Genel Ortalama
Çiğ Süt	YazMevsimi	9	0,04	0,08	0,06±0,004*
	Kış Mevsimi	9	0,11	0,16	0,14±0,005
Pastörize Süt	YazMevsimi	9	0,06	0,08	0,07±0,002*
	Kış Mevsimi	9	0,16	0,27	0,21±0,011
UHT Süt	YazMevsimi	14	0,05	0,08	0,06±0,003*
	Kış Mevsimi	14	0,15	0,23	0,18±0,006

\*Ortalamalar arası fark önemlidir ( $p < 0,05$ ).



#### 4. Tartışma ve Sonuç

Yaptığımız bu çalışma sonucunda tüm örneklerde OTA tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmaları incelediğimizde, İsvaç' de yapılan bir çalışmada 36 inek sütü ve 40 anne sütü örneğinde OTA miktarı sıvı kromatografisi ile tespit edilmiştir. 5 (%14) inek sütü örneğinde OTA miktarı 10-40 ng/L değerleri arasında bulunmuştur. İnsan sütünde de 23 (%58) örnekte aynı değer aralarında Okratoksin A tespit edilmiştir [19]. Valenta ve Goll tarafından yapılan çalışmada ise Almanya'nın kuzey bölgelerinden toplanan 121 inek sütü örneğinde OTA miktarı hem HPLC hem de ELISA yöntemi ile tespit edilmeye çalışılmıştır. Fakat iki yöntem sonucunda da örneklerde OTA varlığına rastlanmamıştır[20]. Fransa' da yapılan diğer bir çalışmada ise 264 çiğ inek sütü örneği incelenmiştir. 3 örnekte, 5 ile 8 ng/L arasında değişen değerlerde OTA tespit edilmiştir [21].Bu çalışmaya benzer şekilde Burdur'daki süt işletmelerinden toplanan 35 çiğ süt, marketlerden tedarik edilen 35 pastörize süt ve 35 UHT süt örneğinin OTA miktarı Elisa yöntemi ile Türkoğlu [15] tarafından tespit edilmiştir. Çalışmada çiğ süt örneklerinin ortalaması 137±57 ng/L; pastörize süt örneklerinin ortalaması 135±8 ng/L ve UHT süt örneklerinin ortalaması 85±4 ng/L bulunmuştur [15]. Diğer bir çalışmada ise süt toplama tanklarından toplanan 40 süt örneğinde OTA varlığı ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Bu tanklardan alınan süt örneklerinde 2-270 ng/L aralığında OTA bulunmuştur [16].

Süt ve süt ürünlerinde bulunan OTA miktarları için Slovakya dışında herhangi bir yasal limit değeri belirlenmemiştir. Bu yüzden herhangi bir kıyaslama yapılamamıştır. Ama diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da tüm örneklerde OTA tespit edilmiştir. Bu nedenle daha fazla araştırma yapılarak sütte okratoksin A miktarı için yasal bir limitin belirlenmesi önemli olarak değerlendirilmektedir

Belirttiğimiz çalışmaların hiçbirinde mevsimin etkisi araştırılmamıştır. Mevsim ortalamaları incelendiğinde; tüm süt türlerinin kış ortalamalarının yaz ortalamalarından yaklaşık iki kat daha fazla olduğu görülmektedir. Kış mevsiminde değerlerdeki bu yükselmelerin mikotoksinlerle kontamine olmuş yemlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Önemli temel besin maddelerinden biri olan sütte bulunan OTA gıda güvenliği ve süt tüketim miktarı en fazla olan çocuklar için risk teşkil etmektedir. Süt elde edilen hayvanlara verilen yemlerin OTA ile kontaminasyonunu engellemek için uygun koşullarda saklanması ve hijyenik şartlara dikkat edilmesi son derece önemlidir. Bu çalışmada bulunan sonuçlardan yola çıkarak, süt ve süt ürünlerinde hayvan beslenmesine bağlı kalite parametrelerinin istenilen seviyede olması için, hayvanların yem ve benzeri tüm ihtiyaçlarının bilimsel olarak kanıtlanmış yöntemler ile karşılanması gerekmektedir.

#### Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, FYL- 2020-8026 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

#### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Kayaalp O., 2013. Kayseri ilinde tüketime sunulan manda yoğurtlarında Aflatoksin M1 düzeyinin belirlenmesi.Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 42s, Kayseri.
- [2] Kabak B, Dobson ADW, Var I., 2006. Strategies to Prevent Mycotoxin Contamination of Food and Animal Feed: A Review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 46(8),593-619.
- [3] Şen L, Nas S. ,2010. Kuru Incir, Üzüm ve Kırmızıbiberlerde Mikotoksin Varlığı. Akademik Gıda, 2010, 8(3), 4-32.
- [4] Algül I., 2012. Mısır Ununda Aflatoksin, Okratoksin A ve Ağır Metal İçeriklerinin Belirlenmesi ve Kemometrik Olarak Degerlendirilmesi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,102s, Balıkesir.
- [5] Günaydın Ş, Karaca H., 2015. Küf Gelişimi ve Mikotoksin Oluşumunun Kontrolünde Doğal Bitki Ekstraktlarının Kullanımı. Akademik Gıda, 13(2),173-182.
- [6] Fink-Gremmels J., 2008. Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy milk: a review. Food Additives Contaminant Part A., 25(2), 172-180.
- [7] Öksüztepe G, Erkan S., 2016. Mikotoksinler ve Halk Sağlığı Açısından Önemi. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 5(2),190-195.
- [8] Varga, J., Kozakiewicz, Z., 2006. Ochratoxin A in grapes and grape derived products. Trends Food Science Technology, 17, 72-81.
- [9] Kaya S., 2002. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Mikotoksinler. 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, 537-637.
- [10] Oruç, H.H., 2005. Mikotoksinler ve Tanı Yöntemleri. Uludağ Üniversitesi. J. Fac. Vet. Med, 24,105-110.

- [11] İpçak, H.H., Alçıçek A., 2013. Yeni Yem Kanunu ve Yem Hijyen Yönetmeliği Çerçevesinde Yemlerde Mikotoksin Problemi ve Çözüm Önerileri. VII. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi (Uluslararası Katılımlı). Ankara, Türkiye, 26-27 Eylül 2013, 343-348.
- [12] Pattono D, Grosso A, Stocco PP, Pazzi M, Zeppa G., 2013. Survey of the Presence of Patulin and Ochratoxin a in Traditional Semi-Hard Cheeses. *Food Control*, 33(1),54-57.
- [13] Ostry V, Malir F, Toman J, Grosse Y., 2017. Mycotoxins as Human Carcinogens the IARC Monographs Classification. *Mycotoxin Research*, 33,65-73.
- [14] Schiavone A, Cavallero C, Giroto L., 2008. A survey on the occurrence of ochratoxin A in feeds and sera collected in conventional and organic poultry farms in Northern Italy. *Ital J Anim Sci.*, 7, 495-503.
- [15] Türkoğlu, Ç., 2018, Çiğ, pastörize ve UHT sütlerde Aflatoksin M1 ve Okratoksin A varlığının araştırılması, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hayvansal Ürünler Hijyen ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Burdur.
- [16] Keyvan E., Yurdakul Ö., Kocasarı F., Tutun H., Demirtaş A., Kahraman H. A., Şen E., 2018. Detection of Ochratoxin A In Bulk Tank Milk. *Kocatepe Veterinary Journal*,11(3), 55-259.
- [17] Önal, A.R. 2005. Trakya'da Özel Bir Süt İşleme Tesisi Tarafından Değerlendirilen Çiğ Sütlerin Somatik Hücre Sayısı ve Bazı Bileşenlerinin Tespiti, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 110s, Tekirdağ.
- [18] Gayretli, D., 2013. Diyarbakır İlinde Elde Edilen Sütlerde Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Mevsimsel ve Aylık Değişimlerinin Belirlenmesi, Tunceli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 75s, Tunceli.
- [19] Breitholtz-Emanuelsson A, Olsen M, Oskarsson A, Palminger I, Hult K., 1993. Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples. *J AOAC Int.*, 76, 842-6.
- [20] Valenta H., Goll M., 1996. Determination of ochratoxin A in regional samples of cow's milk from Germany. *Food Addit Contam.*, 13, 669-676.
- [21] Boudra H, Le Bars P, Le Bars J. 1995. Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions. *Applied and Environmental Microbiology*. 61(3), 1156-1158.

## Investigation of Martensitic Phase Transformation and Magnetic Properties of Fe-30%Ni-2.6wt%Mo-X%Co Alloys

Erdem YAŞAR<sup>1</sup>, Osman ARMAĞAN<sup>\*2</sup>, Talip KIRINDI<sup>3</sup>, Merve Sultan AKAY AĞIR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 71450, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Optisyenlik Programı, 70200, Karaman, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Eğitim Bilimleri ve Matematik Bölümü, 71450, Kırıkkale, Türkiye

(Alınış / Received: 31.03.2022, Kabul / Accepted: 28.10.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Thermally induced martensite, Crystallographic properties, Magnetic properties, TEM, SEM, Mössbauer spectroscopy

**Abstract:** In this study, the microstructure of thermal effective martensitic phase transformation observed in the Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co (X = 0.8, 1.8) alloy was investigated morphologically and crystallographically by using Scanning Electron Microscopy (SEM) and Transmission Electron Microscopy (TEM). In SEM studies, it was observed that the morphology of the martensite phase changed from lath and lenticular structure to massive structure with the addition of Co to the alloy. In addition to this, nano martensite formation was also observed as another effect of Co addition (figure 2c, d). Properties of lenticular martensite, electron diffraction pattern of austenite and martensite structures were given by TEM studies. According to the Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis, it was determined that the martensitic transformation temperature ( $M_s$ ) significantly increased with the increase of the Co amount in the alloys. Also, by using Mössbauer spectroscopy, it was shown that the amount of martensite increased with the increase of Co amount and the magnetic order of the alloy changed accordingly.

## Fe-30%Ni-%2.6Mo-X%Co Alaşımalarının Martensitik Faz Dönüşümünün ve Manyetik Özelliklerinin Araştırılması

### Anahtar Kelimeler

Termal etkili martensit, Kristalografik özellikler, Manyetik özellikler, TEM, SEM, Mössbauer spektroskopisi

**Öz:** Bu çalışmada, Fe-30%Ni-2.6%Mo-X%Co (X = 0.8, 1.8) alaşımında gözlenen termal etkili martensitik faz dönüşümünün mikro yapısı, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve geçirmeli elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak morfolojik ve kristalografik olarak incelenmiştir. SEM çalışmalarında, alaşıma Co eklenmesiyle martensit fazın morfolojisinin iğnemsiz ve merceksi yapıdan masif yapıya dönüştüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte Co ilavesinin diğer bir etkisi olarak nano martensit oluşumu da görülmüştür (figure 2c, d). Lenticüler martensitin özellikleri, östenit ve martensit yapılarının elektron kırınım modeli TEM incelemeleri ile verilmiştir. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizlerine göre, alaşımlardaki Co miktarının artmasıyla martensitik dönüşüm sıcaklığının ( $M_s$ ) önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca Mössbauer spektroskopisi kullanılarak Co miktarının artmasıyla martensit miktarının arttığı ve alaşımın manyetik düzeninin buna bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir.

### 1. Introduction

The morphology and substructure of martensite formed by thermal and deformation effects were extensively studied in Fe-Ni based alloys. When Ti, Mo, Si are added as the third element to Fe-Ni based alloys, the physical and mechanical properties of these alloys change. Martensitic transformations in particular (f.c.c → b.c.c or f.c.c → h.c.p.) and change of magnetic properties (paramagnetic to ferromagnetic) increase the use of these alloys in industry [1-5]. In a study by

Tanata et al. [6], the change in the morphology of the martensite phase formed by the addition of Co to the Fe-Ni-Si alloy was examined. The addition of Co is the reason for the increase in the austenite phase and the easier formation of the martensite phase (thin plate shaped). Shibata et al. [7] examined different martensite morphologies and martensite starting temperatures in Fe-Ni based alloys. In Fe-30wt.%Ni-Xwt.%Mo (X = 0.8, 1.8, 2.6) alloys, the  $M_s$  decreased as the Mo ratio increased, the percentage of martensite formation decreased, and the Mo element austenite

\* Corresponding author: o\_armagan@windowslive.com

was a stabilized element [8]. Yasar et al. [4] investigated the effect of Ti on the morphological and crystallographic properties of diffusionless phase transformations in Fe-30wt.%Ni-Xwt.%Ti alloys. Although many studies have examined the characteristics of thermally effective martensitic transformations (kinetic, crystallographic, and morphological) by adding the third element to Fe-Ni alloys, the effects of the fourth element in these alloys have not been fully revealed. In the present study, austenite grain size, martensite morphology,  $M_s$ , and magnetic properties of Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co ( $X = 0.8, 1.8$ ) alloys were examined with different physical methods.

## 2. Material and Method

The alloy used for this study is Fe-30%Ni-3.6% Mo-XCo (wt.%) ( $X=0.8$  and  $1.8$ ). This alloy was prepared using the technique vacuum induction melting under argon atmosphere. Samples were prepared with a thickness of 150  $\mu\text{m}$  and placed in silica capsules (evacuated). The samples in the silica capsules were heat treated in the heat treatment furnace at 1100  $^{\circ}\text{C}$  for 12 hours and then cooled by throwing them into room temperature water. These samples were then stored in liquid nitrogen at -196  $^{\circ}\text{C}$  for 10 seconds and thrown into the water at room temperature. For SEM studies, these heat-treated samples were thinned up to 50  $\mu\text{m}$ . Finally, a mechanical polishing treatment was applied to these samples. The SEM and TEM samples were polished at Jet-polishing using a solution consisting of 90ml Perchloric acid ( $\text{HClO}_4$ ), and 10 ml Methanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Microstructural characteristics of the surfaces of the samples were examined with JEOL JSM5600 SEM with a power of 30 kV. For TEM studies, a JEOL 3010 type device was used. With this device, it was worked at 300 kv operating voltage.

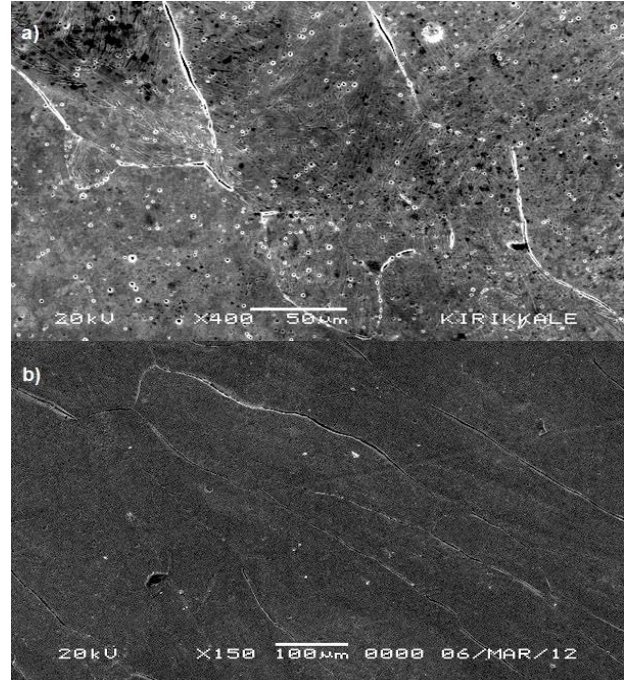
70  $\mu\text{m}$  thick samples with a diameter of 3 mm were prepared from room temperature austenite phase samples for DSC measurements. For the thermal analysis of these alloys, a PerkinElmer Sapphire model thermal analyzer (DSC) was used. Measurements were made between 20  $^{\circ}\text{C}$  and -120  $^{\circ}\text{C}$  under a cooling rate of 5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

Samples with austenite and martensite phases at room temperature were prepared for the Mössbauer spectrometer using mechanical and chemical thinning processes. The magnetic properties and volume quantities of the parent and product phases were determined using Mössbauer spectrometer. A spectrometer with a 50 mCi  $^{57}\text{Co}$  radioactive source (diffused in Rh) was used for the study. The normous-90 computer program was used for the obtained data.

## 3. Results and Discussion

SEM observation revealed that the austenite grain and austenite matrix in the examined Fe-30wt.%Ni-

2.6wt.%Mo-Xwt.%Co alloys transform to  $\alpha'$ -martensite. Figure 1 shows the formation morphology of austenite grains in these alloys depending on the amount of Co.



**Figure 1.** Austenite grains formed in samples cooled by being thrown into room temperature water after 12 hours of heat treatment at 1100  $^{\circ}\text{C}$  (a) Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co, (b) Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-1.8wt.%Co.

In many studies, it has been revealed that elements added to Fe-Ni based alloys (Ti, Mo) affect grain sizes [4, 8, 9]. It is understood from figure 1 that the grain size has grown with the increase of the amount of Co.

In Figure 2a-b, the SEM image of the sample, which was thrown into liquid nitrogen and then removed (waited for 10 seconds), is given. Athermal martensite crystal was formed by this heat treatment applied to the austenite phase and subsequent cooling in liquid nitrogen. The morphology of lenticular martensite formed by thermal effect is shown in Figure 2a with arrows. In addition, the lath and lenticular structures are shown in Figure 2b with arrows 1 and 2 in order. In many previous studies on ferrous alloys subjected to heat treatment, it has been observed that the product phase (martensite structure) formed can be in the form of laths or plates [8, 10, 11].

The midrib and twinned regions are recognized by suitable etching and the Martensite/Austenite (M/A) interface is marked on the figure. According to the information obtained on the basis of previous studies, lenticular martensites have regional internal twinning in their structures, while thin-plate martensites contain complete internal twinning (fig 2a, b). The relationship between the thin plate and lenticular martensite morphologies has been studied in detail and has shown variation in these morphologies with deformation effect [12-14].

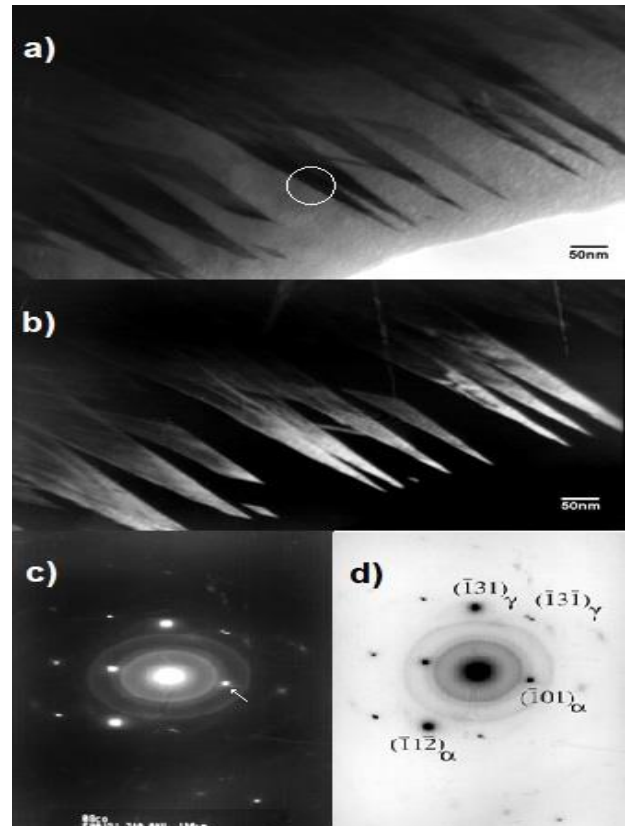


**Figure 2.** Thermally induced b.c.c. ( $\alpha'$ ) martensite structures; (a-b) lath and lenticular martensite in Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co, (c-d) massive and lenticular martensite in Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-1.8wt.%Co.

Nano martensite formation was observed with the addition of Co (figure 2c, d). The change in morphology with the increase of Co in the alloy is seen in Figure 2c, d. This change is noticeable as the lenticular and lath decrease in martensite morphology but increase in the amount of massive martensite as well. In addition to the decrease in lenticular martensite in particular, the midrib structures formed in small size are noteworthy (the regions marked with arrows in Figure 2d). In addition, the twinings that occur within these midrib structures are noteworthy.

Crystallographic analysis of  $\alpha'$  martensite occurring with thermal effect in Fe-Ni-Mo-Co alloys produced similar results. In TEM investigations, the formation of partially lenticular plates was observed after heat treatment in the parent phase (austenite) of the Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy. The diffraction pattern and key diagram are taken from the region marked with the bright-field and dark-field TEM images belonging to the lenticular martensite plates are given in Figure 3. In the diffraction pattern here, the zone from the parent phase corresponds to  $[310]_{\gamma}$ , while the zone of the product phase corresponds to  $[131]_{\alpha}$ .

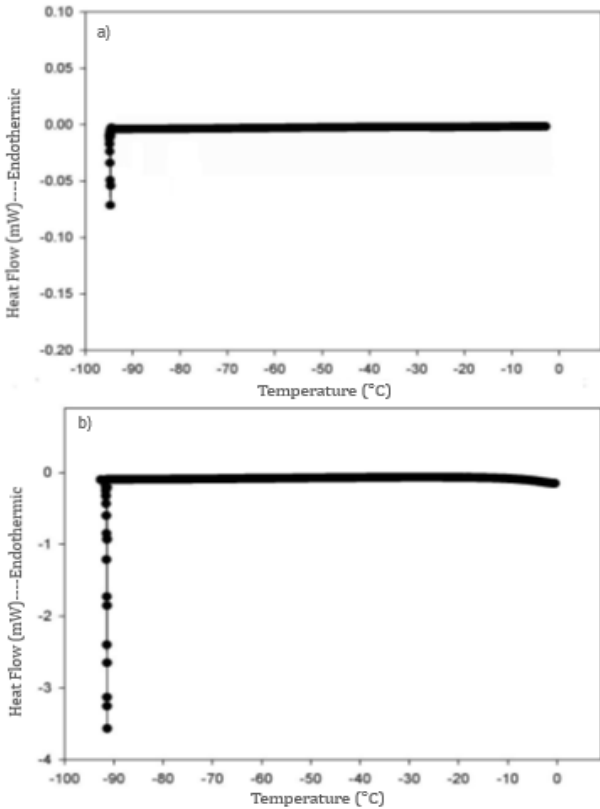
Thanks to DSC analysis,  $M_s$ , which is the transformation start temperature of the product phase, was found as  $-91\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$  for the  $X=0.8, 1.8$  respectively in the Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co alloy (Figure 4). For Fe-30wt.%Ni alloy, the martensite transformation temperature at  $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$  significantly decreased with the addition of Mo and Ti elements to this alloy [15]. The effects of Ti and Mo added to Fe-Ni based alloys on martensite transformation temperature were discussed. Both elements were shown to decrease the temperature by increasing the % amount in the alloy [4, 8]. Supplement of Co into Fe-Ni-Mo alloy has raised the transformation temperature considerably (See Table 1).



**Figure 3.** Lenticular martensite structure formed in Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy; (a) Bright field electron micrograph of lenticular martensite, (b) Dark field images taken from  $(\bar{1}01)_{\alpha}$  superlattice reflection, (c) Selected area diffraction pattern of observed, (d) the indexed key diagram.

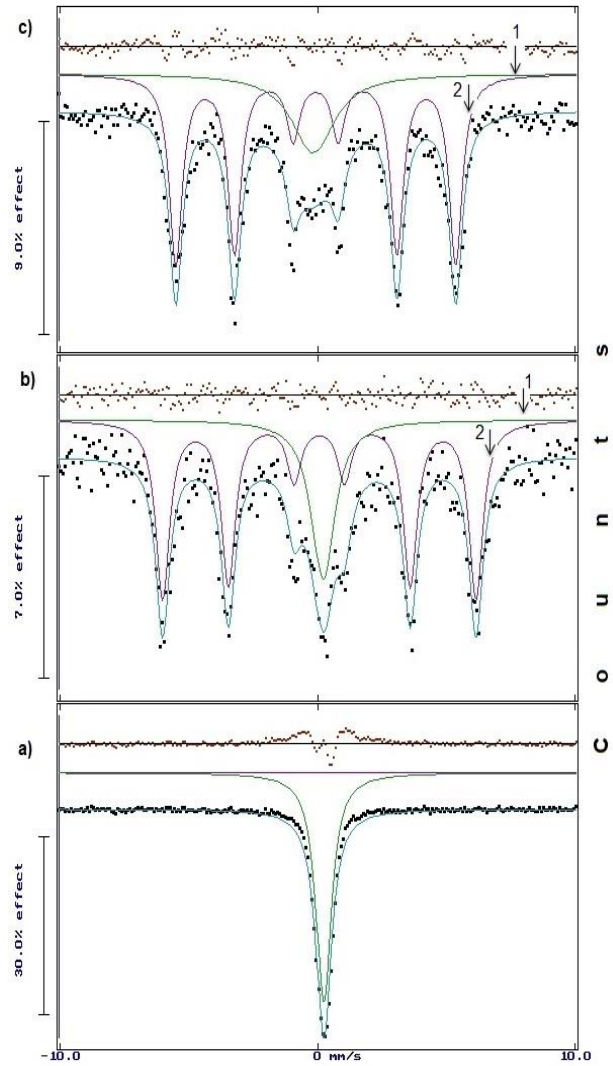
The magnetic properties of the parent and product phases have been examined by using the Mössbauer spectroscopy in Fe-Ni-Mo-Co alloys. Mössbauer spectra obtained for the examined alloys at room temperature are shown in Figure 5.

Mössbauer singlet spectrum of Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy found in austenite phase at room temperature after homogenizing at 1100 °C was given in Figure 5a. According to Mössbauer spectrometry analysis, ferromagnetic (antiferromagnetic) property of alloys shows a six-line spectrum, while paramagnetic property displays a singlet spectrum (Figure 5b, c). As can be seen from the results, there is also a transition between magnetic characters thanks to the martensitic phase transformation ( $\gamma \rightarrow \alpha'$ ). That is, there has been a transition from paramagnetic character to ferromagnetic character. The Mössbauer parameters such as isomer shifts (Austenite  $\delta_A$ , Martensite  $\delta_M$ ), and hyperfine magnetic fields (internal magnetic field H (T)) with the calculated % volume fractions of phases are given in Table 1. According to Mössbauer results, the volume fractions of  $\alpha'$  phase change with Co content in the alloys. The internal magnetic field is reduced by the addition of Si and Mo to Fe-based alloys [20].



**Figure 4.** Heat flow change observed in the Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co alloy, which was heat treated at 1100 °C for 12 hours, (a) X=0.8, (b) X=1.8

On the other hand, internal magnetic field increases with increasing Ni density in the nearest Fe region. Furthermore, the reduction in the internal magnetic field can be addressed as the result of the reduction in magnetic moments caused by electron transfer to the unfilled 3d bands [20-22]. With the addition of Co to these alloys, the decreasing internal magnetic field increased again. The change of  $M_s$  and austenite grain size according to Co amount is given in Table 1. In many previous studies, the relationship between austenite grain size and  $M_s$  has been revealed [9, 23]. In this study, it was confirmed by Mössbauer Spectrum analyses that increasing austenite grain size increased the amount of martensite phases.



**Figure 5.** Mössbauer spectra; (a) Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy (at room temperature), a single peak shows austenite phase, (b) Line 1 corresponds to austenite phase whereas line 2 belongs to martensite phase (Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy), and (c) Line 1 corresponds to austenite phase whereas line 2 belongs to martensite phase (Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-1.8wt.%Co alloy).

**Table 1.** Austenite grain size,  $M_s$  and some Mössbauer parameters

Sample (wt.%)	Grain size ( $\mu\text{m}$ )	$M_s$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	M (%)	H (T)	$\delta_A$ (mm/s)	$\delta_M$ (mm/s)
Fe-30Ni-2.6Mo-0.8Co	83	-91	75.19	37.69	$0.20 \pm 0.005$	$0.071 \pm 0.005$
Fe-30Ni-2.6Mo-1.8Co	120	-94	76.98	33.66	$0.16 \pm 0.004$	$0.067 \pm 0.005$

#### 4. Conclusion

In Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co alloy, the morphology of thermally induced martensite structure, difference of martensite start temperature and magnetic properties of the alloys were studied depending on the amount of Co. As a result of these investigations, it was observed that austenite grain size increased with the increase of Co amount, and therefore the transformation temperature decreased. Morphologically, martensite formed by heat treatment reveals a lath, lenticular, and massive martensite structures in Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-Xwt.%Co alloys. From the TEM investigations and electron diffraction pattern analysis in the Fe-30wt.%Ni-2.6wt.%Mo-0.8wt.%Co alloy, it was seen that the formation of with thermal effect  $\alpha'$  lenticular martensite crystal exhibited. Co element supplemented to Fe-Mn-Mo alloys changed the magnetic susceptibility. This situation was analyzed by Mössbauer spectrum. At the same time, as a result of Mössbauer spectrum analyses, it was calculated that the amount of Co and the amount of  $\alpha'$  martensite increased.

#### Acknowledgment

This study was carried out using the laboratories of Kırıkkale University Scientific and Technological Research Application and Research Center (KÜBTUAM).

#### Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

#### References

- [1] Maki, T. 1990. Microstructure and Mechanical Behavior of Ferrous Martensite. *Materials Science Forum*, 56–58, 157–168.
- [2] Maki, T., Shimooka, S., Fujiwara, S., and Tamura, I. 1975. Formation Temperature and Growth Behavior of Thin Plate Martensite in Fe-Ni-C Alloys. *Materials Transactions JIM*, 16(1), 35–41.
- [3] Shibata, A., Murakami, T., Morito, S., Furuhashi, T., Maki, T. 2008. The Origin of Midrib in Lenticular Martensite. *Materials Transactions*, 49(6), 1242–1248.
- [4] Yaşar, E., Erdem, U., Tuna, M. A., Armağan, O., and Kırındı, T. 2018. The Effect of Ti Content on  $\alpha'$  Martensite Phase Transformation, and Magnetic Properties by Mössbauer Spectroscopy in Fe-30%Ni-X%Ti (wt%) Alloys. *Acta Physica Polonica A*, 133(4), 497–501.
- [5] Patterson, R. L., Wayman, G. M. 1966. The Crystallography and Growth of Partially-Twinned Martensite Plates in Fe-Ni Alloys. *Acta Metallurgica*, 14(3), 347–369.
- [6] Tanaka, Y., Himuro, Y., Omori, T., Sutou, Y., Kainuma, R., et al. 2006. Martensitic Transformation and Shape Memory Effect in Austenized Fe-Ni-Si-Co Alloys. *Materials Science and Engineering A*, 438–440(2), 1030–1035.
- [7] Shibata, A., Morito, S., Furuhashi, T., Maki, T. 2009. Substructures of Lenticular Martensites with Different Martensite Start Temperatures in Ferrous Alloys. *Acta Materialia*, 57(2), 483–492.
- [8] Yaşar, E., Gungunes, H., Kilic, A., Durlu, T. N. 2006. Effect of Mo on the Magnetic Properties of Martensitic Phase in Fe-Ni-Mo Alloys. *Journal of Alloys and Compounds*, 424(1–2), 51–54.
- [9] Takaki, S., Nakatsu, H., Tokunaga, Y. 1993. Effects of Austenite Grain Size on  $\epsilon$  Martensitic Transformation in Fe-15mass%Mn Alloy. *Materials Transactions JIM*, 34(6), 489–495.
- [10] Maki, T., Tamura, I. 1984. On the Thin Plate Martensite in Ferrous Alloys and Its Various Properties. *Bulletin of the Japan Institute of Metals*, 23(4), 229–237.
- [11] Maki, T., Wayman, C. M. 1976. Substructure of Austenitized Martensite in Fe-Ni and Fe-Ni-C Alloys. *Metallurgical Transactions A*, A(7), 1511–1518.
- [12] Shibata, A., Furuhashi, T., Maki, T. 2010. Interphase Boundary Structure and Accommodation Mechanism of Lenticular Martensite in Fe-Ni Alloys. *Acta Materialia*, 58(9), 3477–3492.
- [13] Shibata, A., Morito, S., Furuhashi, T., Maki, T. 2005. Local Orientation Change Inside Lenticular Martensite Plate in Fe-33Ni Alloy. *Scripta Materialia*, 53(5), 597–602.
- [14] Shibata, A., Murakami, T., Morito, S., Furuhashi, T., and Maki, T. 2008. The Origin of Midrib in Lenticular Martensite. *Journal of the Japan Institute of Metal*, 49(6), 1242–1248.
- [15] Nishiyama, Z. 1978. *Martensitic Transformations*. 1st edition. Academic Press. New York, 467s.
- [16] Kırındı, T., Sarı, U. 2009. Influence of Mn Content on the Magnetic Properties and Microstructure in Fe-Mn-Mo Alloys. *Journal of Alloys and Compounds*, 488(1), 129–133.
- [17] Yang, J. H., Chen, H., Wayman, C. M. 1992. Development of Iron Based Shape Memory Alloys Associated with FCC to HCP Martensitic Transformations: Part II, Transformation

- Behavior. Metallurgical Transactions A, A(23), 1439–1444.
- [18] Mizrahi, M., Cabrera, A. F., Cotes, S. M., Stewart, S. J., Mercader, R. C., Desimoni, J. 2004. Distribution of Mn Atoms in a Substitutional bcc-FeMn Solid Solution. *Hyperfine Interactions*, 156(1-4), 541–545.
- [19] Cotes, S. M., Cabrera, A. F., Damonte, L. C., Mercader, R. C., Desimoni, J. 2002. Phase Transformations in Fe–Mn Alloys Induced by Ball Milling. *Hyperfine Interactions*, 141, 409–414.
- [20] Panissod, P. 1985. Studies of the Electronic and Atomic Structure of Amorphous Metals by NMR. *Helvetica Physica Acta*, 58, 60-75.
- [21] Panissod, P., Durand, J., and Budnick, J. I. 1982. Hyperfine Fields in Metallic Glasses. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 199(1-2), 99-114.
- [22] Yamauchi, K., and Mizoguchi, T. 1975. The Magnetic Moments of Amorphous Metal-Metalloid Alloys. *Journal of the Physical Society Japan*, 39, 541-542.
- [23] Yang, H. S., and Bhadeshia, H. K. D. H. 2009. Austenite Grain Size and the Martensite–Start Temperature. *Scripta Materialia*, 60(7), 493–495.



## Liç Solüsyonundan Kimyasal ve Biyolojik Yöntemlerle Kurşun ve Çinko Ağır Metallerinin Geri Kazanımı

Ceyda ÜGE<sup>1</sup>, Aytül BAYRAKTAR<sup>2</sup>, Melda BAŞBUĞ ÇANCI<sup>3</sup>, Emine SAYILGAN<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

<sup>3</sup>Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Aksu Mehmet Süreyya Demiraslan MYO, Çevre Koruma Teknolojileri Bölümü, Çevre Koruma ve Kontrol Programı, 32510, Aksu, Isparta, Türkiye

<sup>4</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

(Alınış/Received: 22.04.2022, Kabul/Accepted: 11.10.2022, Online Yayınlanma/Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Çinko,  
Geri Kazanım,  
Kurşun,  
Maden Atığı,  
Mikrobiyal Selüloz,  
Presipitasyon

**Öz:** Bu çalışmada, Kurşun-Çinko- Bakır Flotasyon Zenginleştirme tesisinden temin edilen atık çamurda yüksek konsantrasyonda tespit edilen Zn ve Pb elementlerinin geri kazanımı hedeflenmiştir. Bu amaçla atık maden çamuru 2 M HNO<sub>3</sub> ile liç edildikten sonra, kimyasal ve biyolojik yöntemlerle Pb ve Zn ağır metallerinin geri kazanımı araştırılmıştır. Liç çalışmaları sonucunda 2 M HNO<sub>3</sub> ile 40 °C'de, 4 saat deney süresi sonunda Pb (%73 ) ve Zn (%37 ) ağır metallerinin etkili bir biçimde solüsyona alınabildiği tespit edilmiştir. Biyolojik geri kazanım deneylerinde 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayna göre oluşturulan 4 farklı değişkenin (MS konsantrasyonu, pH, deney süresi ve deney sıcaklığı), 3 farklı seviyede etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, yüksek pH değerlerinde tüm elementlerin %79-100 oranında geri kazanıldığını göstermiştir. Kimyasal geri kazanım çalışmalarında, 8 M NaOH ile farklı pH değerlerinin giderime olan etkisi incelenmiş ve presipitasyon sonrasında %95 Pb ve %94 Zn geri kazanımı elde edilmiştir.

## Recovery of Lead and Zinc Heavy Metals from Leach Solution by Chemical and Biological Methods

### Keywords

Lead,  
Microbial Cellulose,  
Mine Waste,  
Precipitation,  
Recovery,  
Zinc

**Abstract:** Within the scope of this study, a waste sludge obtained from a Lead-Zinc-Copper Flotation Enrichment Facility in Turkey. Mining waste contains high concentrations of Zn and Pb elements, therefore it is aimed to recover these elements with an environmentally friendly method. For this purpose, the recovery of Pb and Zn heavy metals was investigated by chemical and biological methods after leaching with 2 M HNO<sub>3</sub>. As a result of the leaching studies, it has been determined that Pb and Zn heavy metals can be taken into solution effectively with 2 M HNO<sub>3</sub> at 40°C, at the end of the 4 hours test period. Under the specified leaching conditions, approximately 73% Pb and 37% Zn could be leached into solution. For biological recovery experiments, the effects at 3 different levels of 4 different variables (MC concentration, pH, reaction time and temperature), which were created according to 2<sup>4</sup> factorial designs were investigated. The results showed that it was possible to recover 79-100% of all elements at high pH values. For chemical recovery studies, the effect of different pH values on removal with 8M NaOH was investigated and recovery of 95% Pb and 94% Zn was obtained after precipitation.

### 1. Giriş

Madencilik faaliyetleri geçmişten günümüze ekonomik kalkınmanın önde gelen unsurlarından biridir. Ancak madencilik uygulamaları sırasında

ekosistemlere ve insan sağlığına zarar verebilecek çevresel sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Madencilik faaliyetleri ile birlikte, toprak, su, bitki örtüsü ve hayvan habitatlarında ve hava kirliliğinde bozunmalar olmaktadır. Bu faaliyetler sonucunda ortaya çıkan ağır

\*İlgili yazar: eminesayilgan@sdu.edu.tr

metaller, toksik olmalarının yanı sıra biyolojik olarak birikmeleri sebebiyle uzun vadede besin zincirinde de hasar yaratmaktadır [1]. Madenlerde yaygın olarak bulunan ağır metaller maden türüne de bağlı olarak Cd, V, Cu, Al, Cr, Hg, Pb, Zn, Cr, Fe, S ve Ni elementleridir [2].

Maden atıklarından veya hammaddelerden metal geri kazanımından önce atıklara pirometalurjik veya hidrometalurjik yöntemler uygulanır. Pirometalurjik yöntemlerin kullanılması sonucunda yüksek ısıda yanma sonucunda, cüruf ve katı atık miktarı artmakta ve çevre kirliliğine neden olmaktadır [3-5]. Hidrometalurjik yöntemlerde ise, atıklarda bulunan metallerin ve/veya ağır metallerin çeşitli reaktantlarla solüsyona geçmesi sağlanmaktadır. Hidrometalurjik proseslerde seçici metal kazanımı mümkündür ve buna bağlı olarak çözücü olarak kullanılacak olan reaktif sarfiyatı azalabilmektedir. Geri kazanılacak olan atıkta bulunan elementlerin mineralojik yapısına bağlı olarak, genellikle çözücü olarak farklı inorganik ve organik asitler ve bazlar kullanılmaktadır [6]. Liç solüsyonuna alınan metallerin/ağır metallerin geri kazanılması amacıyla literatürde uygulanan çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler, solvent ekstraksiyon, flokülasyon, çökeltme, ultrafiltrasyon, buharlaşma, biyo-çökeltme, adsorpsiyon ve iyon değişimi olarak sıralanabilir [7, 8]. Ancak çoğu zaman bu yöntemler yüksek işletme maliyetleri ve verimsizlikleri nedeniyle çok başarılı değildir [9].

Son yıllarda, sularındaki ağır metal kirliliğinin giderilmesi için alternatif adsorbanlar araştırılmıştır. Bunlar arasında en çok araştırılan adsorbanlar mikrobiyal biyokütle (alg, maya, bakteri ve mantarlar) ve farklı odunsu selülozik malzemelerdir. Biyosorbent olarak adlandırılan bu doğal malzemeler bol miktarlarda bulunmaktadır ve düşük bir maliyete sahiptir [10-15]. Bu malzemeler yüzeylerinde metal iyonlarını bağlama özelliğine sahip olan karboksil, hidroksil, sülfhidril ve amino grupları gibi birçok işlevsel grup içerir [15-16]. Mikrobiyal Selüloz (MS), mikroorganizmalardan üretilebilen selüloz olarak adlandırılmaktadır [17]. Mevcut çeşitli yöntemler arasında mikrobiyal selüloz(MS), kullanım kolaylığı, düşük ekonomik maliyeti, düşük toksisitesi ve yüksek uygulama stabilitesi nedeniyle öneme sahiptir [18-20]. Literatürde çok sayıda; farklı atık sularından Pb, Zn ve diğer ağır metallerin mikrobiyal selüloz biyosorbenti kullanılarak giderim ve karakterizasyon çalışmaları yer almaktadır [21-22].

Bu çalışmada kullanılan madencilik faaliyetleri sonucunda oluşan atıkta, yüksek konsantrasyonda bulunan kurşun (Pb) ve çinko (Zn) ağır metalleri liç solüsyonuna alınmış ve geri kazanılması hedeflenmiştir. Pb ve Zn ağır metallerinin geri kazanımında kimyasal ve biyolojik geri kazanım arasındaki avantajları/dezavantajları belirlemek üzere geri kazanım amacıyla presipitasyon ve

mikrobiyal selüloz (MS) ile geri kazanım yöntemleri uygulanmıştır.

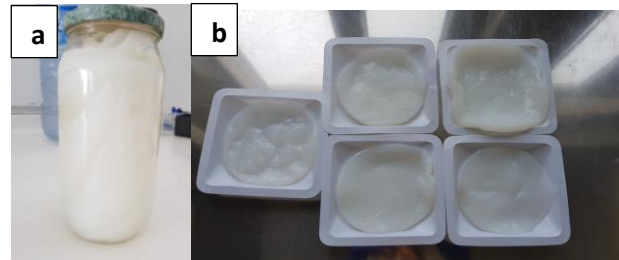
## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Maden Atığının Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Ülkemizde bulunan bir Kurşun-Çinko-Bakır Flotasyon (Zenginleştirme) Tesis'i'nden temin edilen maden atığı, nem içeriğinin giderilmesi için 24 saat süreyle 60 °C'de etüvde (FN 500, Nüve) kurutulmuştur. Maden atığının elemental içeriği Çek Cumhuriyeti'nde, ALS laboratuvarında, S-METAXHB1 ve METAXHB2 yöntemleri ile ICP-OES (Agilent 5100 SVDV, ABD) cihazı ile analiz yapılarak belirlenmiştir. Deneysel çalışmalarda analitik saflıkta HNO<sub>3</sub> (Merck), NaOH (Merck) kullanılmıştır. Liç çalışmaları maden atığının, 2M HNO<sub>3</sub> ile 40 °C sıcaklıkta 4 saat süreyle orbital inkübatörde (GALLENKAMP) çalkalanması ile gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım deneylerinde belirtilen liç şartlarında 5L liç solüsyonu üretilmiş ve geri kazanım deneylerinde bu liç solüsyonu kullanılmıştır.

### 2.2. Mikrobiyal Selüloz (MS) Sentezi ve Üretimi

MS olarak kullanılacak olan Kombucha scoby, saf suya (1 L) siyah çay yaprakları (5 g) ilave edilip, 100 g çay şekeri ile tatlandırıldıktan sonra 10 dk. kaynatılarak hazırlanmıştır. Bu işlem sırasında pH 5,30'dur. Mevcut olarak bulunan 10<sup>-2</sup> yoğunluğa sahip süzülmemiş Kombucha çayı ilave edildikten sonra pH 3,15'e düşmüştür. Daha sonra Şekil 1a' da görüldüğü şekilde, Kombucha çayı, havadaki küf veya patojen organizmaların bulaşmasına engel olacak şekilde steril bir kavonoza konulmuş ve oda sıcaklığında 14 günün sonunda scoby oluşumu tamamlanmıştır. 14 gün sonra Kombucha Scoby kültürlerine saflaştırma işlemi uygulanmıştır. Saflaştırma işlemi 48 saatte, 1M NaOH ile 45 °C'de gerçekleşmiştir. Aralıklarla değiştirilerek rengi tamamen açılana kadar 45 °C'de saf su içerisinde 3 ile 6 gün bekletilmiştir. Yaklaşık 5 mm kalınlığındaki Scoby iki tartım kabının arasına yerleştirilerek üst üste katlanması ve buruşmasına engel olunarak, etüvde 40 °C'de 1 gece boyunca kurumaya bırakılmıştır. Geri kazanım deneylerinde kurutulmuş Scoby'ler (Şekil1b) deneysel planda belirtildiği miktarlarda tartılarak kullanılmıştır.



Şekil 1. a) Fermentasyona bırakılan Kombucha Scoby görüntüsü, b) Fermentasyon sonucundaki Kombucha Scoby görünümü

### 2.3. Biyolojik (MS varlığında) geri kazanım

#### deneyleri: 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn tasarımı

MS ile geri kazanım deneyleri 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn esasına göre orbital inkübatörde 50ml'lik falkon tüplerde gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım deneylerinde, 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn deney tasarımı şartlarına göre, 4 farklı değişken ile 3 farklı seviyede çalışılmıştır (Tablo 1) ve elde edilen veriler Minitab 14 programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 1.** MS ile geri kazanım deneylerinde uygulanan deney tasarımına göre belirlenen deney şartları

Faktörler	Birim	Seviyeler		
		-1	0	1
MS konsantrasyonu	A g/L	5	10	15
pH	B	3	7	11
Deney Süresi	C dk	60	180	300
Sıcaklık	D °C	20	40	60

### 2.4. Kimyasal geri kazanım deneyleri:

#### Presipitasyon çalışmaları

Maden atığından liç solüsyonuna alınan Zn ve Pb ağır metallerinin kimyasal yöntemlerle geri kazanılması amacıyla presipitasyon deneyleri yürütülmüştür. 25 °C sıcaklıkta, 50 ml liç çözeltisine NaOH (2 M ve 8M) eklenerek pH değişimi gözlenmiştir. Presipitasyon süresince solüsyon pH'ı düzenli olarak pH metre ile ölçülerek (her 10 mL titrasyonda) izlenmiştir. Yapılan deneyin her kademesinde NaOH sarfiyatı ve pH değeri kaydedilmiştir. Ancak 2 M NaOH ile yapılan presipitasyon deneylerinde, istenilen pH değerlerine ulaşmak için harcanan NaOH sarfiyatının fazla olması nedeniyle presipitasyon deneyleri 8 M NaOH ile yürütülmüş ve geri kazanım verimleri hesaplanmıştır. Presipitasyon verimleri, liç solüsyonunun 8 M NaOH ile titrasyonu sonucunda pH 0,6, 1, 2 ve 13 değerlerine ulaşan numunelerin süzüntülerinde ICP-OES'de Pb ve Zn konsantrasyonları ölçülerek hesaplanmıştır.

**Tablo 3.** 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn esasına göre yürütülen MS ile geri kazanım deney sonuçları

Test No.	A (MS kons, g/L)	B (pH)	C (deney süresi)		D (sıcaklık)		Geri kazanım (%)	
			(dakika)	(°C)	Pb	Zn		
1	5	3	60	20	19,85	-3,14		
2	15	3	60	20	19,47	-1,26		
3	5	11	60	20	99,62	90,57		

### 3. Bulgular

#### 3.1. Maden Atığının Karakterizasyonu

Maden atığının ağır metal içerikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Maden atığı ağır metal değerleri

Elementler	(mg/kg kuru mad.)	Elementler	Kons. (mg/kg kuru mad.)
Alüminyum	1040	Kadmiyum	18
Antimon	44,2	Kalay	<5
Arsenik	754	Krom	7,96
Bakır	621	Kurşun	3560
Civa	<1	Nikel	14,7
Çinko	4260	Vanadyum	13,6
Gümüş	20,2	Zirkonyum	<25

Maden atığı Zn ve Pb ağır metallerinin yanında yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum, demir, magnezyum, mangan ve sülfür elementlerini de içermektedir. Literatürde yapılan çalışmalar da [23, 24], benzer şekilde çinko-kurşun flotasyon atıklarının başlıca demir, magnezyum, çinko, kalsiyum, kurşun, mangan elementlerini içerdiğini göstermektedir. Çalışmada Zn ve Pb ağır metallerinin geri kazanımı üzerinde durulmuştur.

#### 3.3. Geri Kazanım Deneyleri

HNO<sub>3</sub> ile gerçekleştirilen liç deneyleri sonucunda maden atığından 5,24 mg/L Pb, 3,18 mg/L Zn ağır metallerinin etkili bir biçimde solüsyona alınabildiği tespit edilmiştir. Liç verimleri Pb ve Zn için sırasıyla %73 ve %37 olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda da [25-26], benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Elde edilen liç solüsyonu ile geri kazanım deneyleri yapılmıştır.

##### 3.3.1. Biyolojik yöntemlerle geri kazanım: 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn sonuçları

MS ile geri kazanım deneyleri 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn tasarımı, 16 deneye ek olarak 3 adet kontrol deneyi olmak üzere 19 adet deney şeklinde yürütülmüştür. Tablo 3'de 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn esasına göre yürütülen MS ile geri kazanım deney sonuçları gösterilmektedir.

4	15	11	60	20	99,62	94,34
5	5	3	300	20	31,30	32,70
6	15	3	300	20	-7,63	-15,72
7	5	11	300	20	96,95	92,45
8	15	11	300	20	99,24	93,71
9	5	3	60	60	1,53	6,92
10	15	3	60	60	-17,18	-29,56
11	5	11	60	60	83,21	91,82
12	15	11	60	60	92,37	91,19
13	5	3	300	60	-24,43	-89,31
14	15	3	300	60	-11,45	-22,64
15	5	11	300	60	79,77	90,57
16	15	11	300	60	87,02	87,42
17	10	7	180	40	33,21	6,92
18	10	7	180	40	-0,38	4,40
19	10	7	180	40	12,60	-10,06

Tablo 3'den görüldüğü üzere Zn ve Pb ağır metallerinin geri kazanımı, pH değerinin yüksek olduğu deneysel koşullarda daha yüksektir. 4 nolu deneysel şartlarda %99 Pb ve %94 Zn geri kazanılmıştır. 3 nolu deneysel şartlarda 5 g/L MS konsantrasyonunda, %99 Pb ve %90 Zn geri kazanılmıştır. Geri kazanım verimlerinin (-) olduğu 2, 6, 10, 13 ve 14 deney şartlarında başlangıç Pb ve Zn konsantrasyonları daha düşük olduğu için değerler negatif olarak ölçülmüştür.

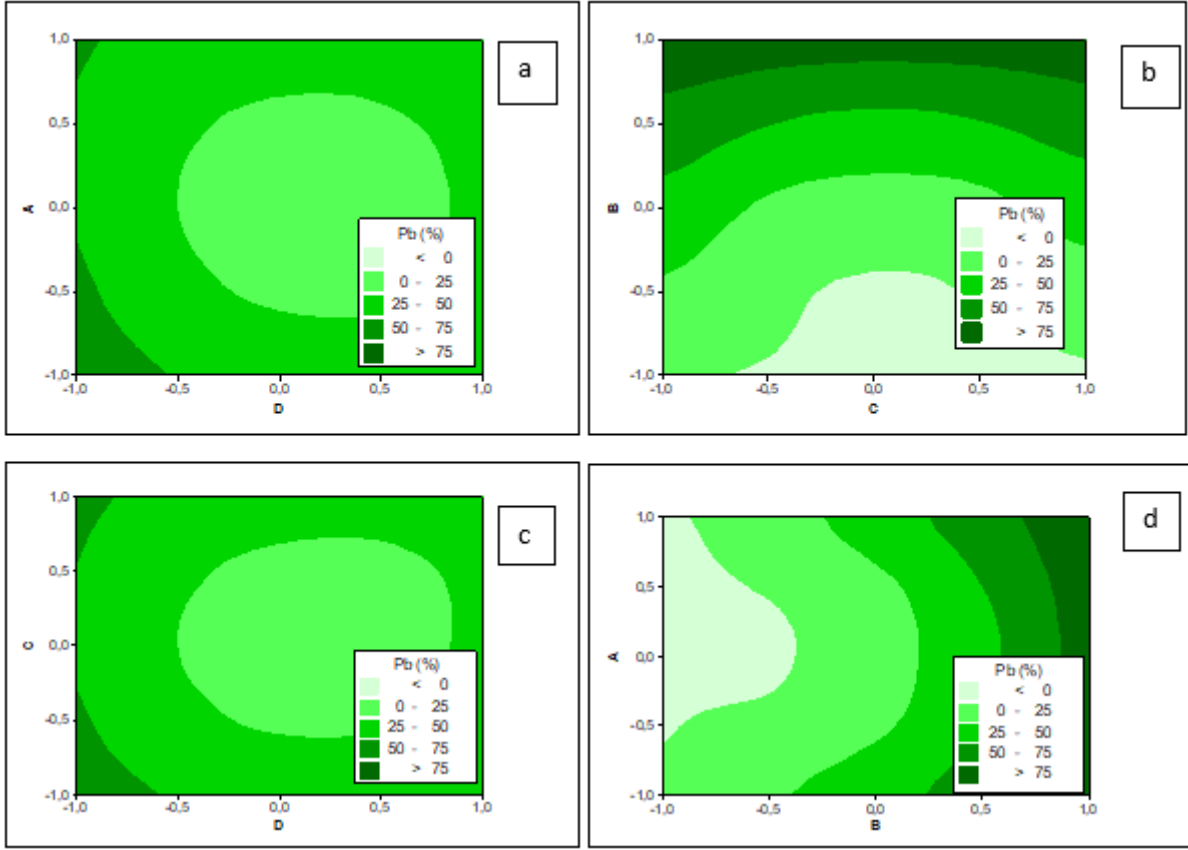
Tablo 3'de geri kazanım verimlerinin çalışılan deneysel şartlara göre oldukça değişken olduğu görülmektedir. Pb geri kazanım verimleri %1-100 ve Zn geri kazanım verimleri %1-95 aralığında değişmektedir. pH değerinin 3 olarak ayarlandığı solüsyonlarla yapılan çalışmalarda tüm elementler için düşük geri kazanım verimleri elde edilirken, liç solüsyonunun pH değerinin 11 olarak ayarlandığı solüsyonlarla yapılan çalışmalarda ise tüm elementler için yüksek geri kazanım verimleri elde edilmiştir. Bunun nedeninin MS etkisinin yanı sıra, metal hidroksit çökeleklerinin olması muhtemeldir. Literatür çalışmalarında [27, 29] da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 2'de Pb geri kazanım verimleri üzerine değişkenlerin etkisini gösteren cevap yansıma grafikleri gösterilmiştir.

Şekil 2a'da, B (pH) 7, ve C (deney süresi) 180 dk'da sabit tutularak, A (MS konsantrasyonu) ve D (sıcaklık)

etkisinin Pb geri kazanıma etkisi araştırılmıştır. Deneysel çalışmalar, MS konsantrasyonunun düşük konsantrasyon şartlarında dahi %60 gibi yüksek geri kazanım verimlerinin elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte sıcaklığın artması ile Pb geri kazanım verimlerinin düştüğü gözlenmiştir. Bunun nedeni MS'nin yüksek sıcaklıkta bozunmuş olması olabilir.

Şekil 2b'de, A (MS konsantrasyonu) 10 g/L, ve D (sıcaklık) 40 °C'de sabit tutularak B (pH) ve C (deney süresi) etkisinin Pb geri kazanıma etkisi araştırılmıştır. Çalışılan şartlarda, pH etkisinin, deney süresi etkisine göre daha önemli olduğu görülmüştür. Deneysel çalışmalar, deney süresi 300 dk, pH 3 iken Pb ve Zn geri kazanımının sırasıyla % 31 ve % 32 olarak elde edildiğini; deney süresi 60 dk, pH 11 olduğu durumda ise Pb ve Zn geri kazanımlarının sırasıyla %99 ve %90 olduğunu göstermektedir.

Şekil 2c'de, A (MS konsantrasyonu) 10 g/L'de ve B (pH) 7'de sabit tutularak, C (deney süresi) ve D (sıcaklık) etkisinin Pb geri kazanıma etkisi araştırılmıştır. Deney süresinin 60 dk olduğu deneysel çalışmalarda geri kazanım veriminin %60 olduğu, deney süresinin artmasıyla verimin arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte Şekil 2C'de gibi, sıcaklığın artması ile Pb geri kazanım verimlerinde düşüş gözlenmiştir.



**Şekil 2.** Pb geri kazanım verimleri üzerine değişkenlerin etkisini gösteren cevap yansıma grafikleri (grafiklerde iki değişkenin etkisi oluşturulurken, diğer iki değişken şartları merkez nokta deney şartlarında sabit tutulmuştur) (Değişkenler: Grafik a: A\*D, Grafik b: B\*C, Grafik c: C\*D, Grafik d: A\*B)

Şekil 2d'de, C (deney süresi) 180 dk ve D (sıcaklık) 40°C'de sabit tutularak A (MS konsantrasyonu) ve B (pH) etkisinin Pb geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. Deneysel sonuçlar, pH değerinin arttıkça Pb geri kazanımının arttığını, MS konsantrasyonu etkisinin ise pH konsantrasyonuna göre önemsiz olduğunu göstermektedir. Solüsyon pH'sının 3'den 7'ye çıkarılması ile Pb geri kazanım yüzdesi %30 oranında artmıştır. Bu sonuçlar, gerçek tesis ölçeğinde çalışmalar kapsamında, nötral pH değerlerinde çalışabildiği için vaat edicidir.

Pb geri kazanım verimi ile ilgili yapılmış olan deneysel sonuçların yanıt yüzey fonksiyonunu değerlendirmek üzere Minitab 14 programında regresyon analizi yapılmıştır. Çalışılan 4 değişken için (MS konsantrasyonu, pH, deney süresi ve sıcaklık) faktöriyel dizayn sonuçları, Pb geri kazanımının 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn ile oldukça yüksek derecede (R<sup>2</sup>=0,9854) uyumlu olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalar sonrasında elde edilen F<sub>model</sub> değerleri ana etki, tek değişkenli girişimler, iki değişkenli girişimler, üç değişkenli girişimler için sırasıyla 30,42; 0,39; 0,26; 1,21 olarak elde edilmiştir. %5 güven aralığı için tablodan bulunan F<sub>tablo</sub> (F<sub>α,n-1</sub>, (df - 1), 0,05; 3; 18)=3,1599 olarak bulunmuştur [30].

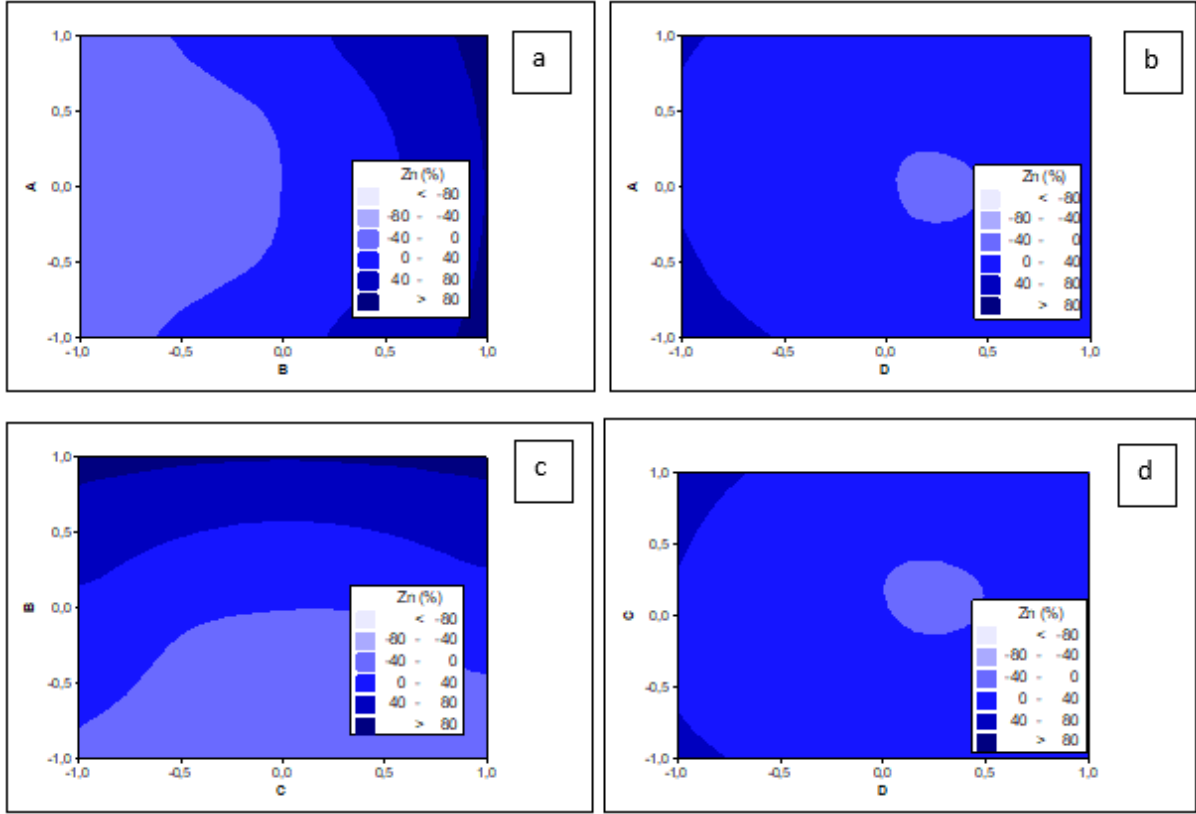
F<sub>model</sub>>F<sub>tablo</sub> değerleri, Pb geri kazanımının araştırılan değişkenlerin ana etkisi, tek değişkenli girişimlere bağlı olarak %95 güven aralığında açıklanabildiğini göstermektedir. Deney sonuçlarından elde edilen Pb geri kazanımı için bulunan regresyon eşitlikleri, Denklem 1'de gösterilmektedir.

Bu eşitlik ile, proses optimizasyonu amacıyla, MS ile Pb geri kazanımında, belirtilen değişkenlerin farklı çalışma aralıkları için tahminler yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Eşitlikte, P değeri 0,05'den büyük olan değişkenler denkleme dahil edilmemiştir

$$Pb (\%) = 46,83 + 45,40 \times B - 10,47 \times D + 3,98 \times A \times B + 3,84 \times B \times D + 4,13 \times A \times C \times D - 4,65 \times A \times B \times C \quad (1)$$

Eşitlikte, Pb (%), Pb geri kazanım verimini, A, MS konsantrasyonunu, B, pH, C, deney süresini, D, sıcaklığı göstermektedir. Çalışılan deneysel şartlarda pH etkisinin pozitif, sıcaklığın ise negatif etkisi olduğu görülmektedir. Ayrıca değişkenlerin girişim etkileri de Pb geri kazanımına etki etmektedir.

Şekil 3'de Zn elementinin farklı değişkenlerle elde edilen geri kazanım verimlerinin Minitab 14 programında çizilen cevap yansıma grafikleri gösterilmektedir.



**Şekil 3.** Zn geri kazanım verimleri üzerine değişkenlerin etkisini gösteren cevap yansıma grafikleri (grafiklerde iki değişkenin etkisi oluşturulurken, diğer iki değişken şartları merkez nokta deney şartlarında sabit tutulmuştur) (Değişkenler: Grafik a: A\*B, Grafik b: A\*D, Grafik c: B\*C, Grafik d: C\*D)

Şekil 3a'da, C (deney süresi) 180 dk, ve D (sıcaklık) 40°C'de sabit tutularak, A (MS konsantrasyonu) ve B (pH) etkisinin Zn geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. Deneysel sonuçlar, pH değerinin artışıyla Zn geri kazanımının arttığını, çalışılan deneysel koşullarda MS konsantrasyonunun artışının ise az da olsa Zn geri kazanımını arttırdığını göstermektedir. Bu sonuçlar Zn ağır metalinin, MS ile biyolojik olarak geri kazanılabilirliğinin mümkün olduğunu göstermektedir. MS biyobozunur özelliğine sahip bir malzeme olduğu için, gerçek tesis özelinde geri kazanımda öne çıkabilecektir.

Şekil 3b'de, B (pH) 7, ve C (deney süresi) 180 dk.'da sabit tutularak, A (MS konsantrasyonu) ve D (sıcaklık) etkisinin Zn geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, düşük sıcaklıklarda (20 °C) araştırılan tüm MS konsantrasyonlarında %50 oranında geri kazanım elde edildiğini; bununla birlikte artan sıcaklık değerleri ile geri kazanım oranının azaldığını göstermektedir.

Şekil 3c'de, A (MS konsantrasyonu) 10 g/L, ve D (sıcaklık) 40 °C'de sabit tutularak B (pH) ve C (deney süresi) etkisinin Zn geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. Çalışılan şartlarda, pH etkisi arttıkça geri kazanım verimi artmış, deney süresinin artması ile Zn geri kazanımı artmasına rağmen, pH etkisinin geri kazanımda daha baskın olduğu görülmüştür.

Şekil 3d'de, A (MS konsantrasyonu) 10 g/L'de, ve B (pH) 7'de sabit tutularak, C (deney süresi) ve D

(sıcaklık) etkisinin Zn geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. Deney süresinin ve sıcaklığın önemli

bir etkisi gözlenmezken, artan sıcaklık değerleri ile geri kazanım verimi az miktarda azalmıştır. Deney süresi 300 dk, sıcaklık 20°C'de pH:11, MS konsantrasyonu 15 g/L olduğu deneysel şartlarda, Zn geri kazanımı %93 iken; deney süresi 300 dk, sıcaklık 60°C olduğu durumlarda Zn geri kazanımı %87 olarak gözlemlenmiştir.

Regresyon analizleri değerlendirildiğinde ise, Zn geri kazanımının 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayn ile oldukça yüksek derecede (R<sup>2</sup>=0,9994) uyumlu olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalar sonrasında elde edilen F<sub>model</sub> değerleri ana etki, tek değişkenli girişimler, iki değişkenli girişimler, üç değişkenli girişimler için sırasıyla 679,80; 12,57; 5,05; 7,57 olarak elde edilmiştir. %5 güven aralığı için tablodan bulunan F<sub>tablo</sub> (F<sub>α,n-1, (df - 1), 0,05; 3; 18</sub>)=3,1599 olarak bulunmuştur [28]. Deney sonuçlarından elde edilen Zn geri kazanımı için bulunan regresyon eşitlikleri, Denklem 2'de gösterilmektedir. Eşitlikte, P değeri 0,05'den büyük olan değişkenler denkleme dahil edilmemiştir.

$$Zn (\%) = 38,13 + 53,38 \times B - 4,48 \times C - 9,83 \times D + 4,24 \times A \times D + 4,01 \times B \times C + 8,57 \times B \times D - 7,31 \times C \times D - 3,62 \times A \times B \times C - 5,35 \times A \times B \times D + 9,59 \times A \times C \times D + 6,53 \times B \times C \times D - 9,59 \times A \times B \times C \times D \quad (2)$$

Eşitlikte, Zn (%), Zn geri kazanım verimini, B, pH, C, deney süresini, D, sıcaklığı göstermektedir. Çalışılan deneysel şartlarda pH etkisinin pozitif, deney süresinin ve sıcaklığın ise negatif etkisi olduğu görülmektedir.

### 3.3.2. Kimyasal Yöntemlerle Geri Kazanım: Presipitasyon Deneysel Sonuçları

Presipitasyon çalışmaları 8M NaOH kullanılarak 25 °C sıcaklıkta 50 mL liç solüsyonuyla gerçekleştirilmiştir. Tablo 4'de liç solüsyonundan Zn ve Pb geri kazanımı amacıyla yapılan presipitasyon deney sonuçları verilmiştir. Presipitasyon deneyleri, 2 M HNO<sub>3</sub> ile liç yapılan maden atığı liç solüsyonuna uygulanmıştır. Presipitasyon deneyleri öncesinde numune pH değeri 0,32'dir.

Tablo 4'de görüldüğü üzere, presipitasyon ile farklı pH değerlerinin giderime olan etkisi incelendiğinde, 8 M NaOH ile titrasyon işlemi sonrasında pH değerleri arttıkça çökeltme verimleri artmaktadır.

**Tablo 4.** Liç solüsyonundan Zn ve Pb geri kazanımı amacıyla yapılan presipitasyon deney sonuçları (Baz: 8 M NaOH, Sıcaklık: 20°C, Liç solüsyonu: 50 mL)

Örnek	Sarfiyat (ml)	pH değeri	Geri kazanım (%)	
			Pb	Zn
E1	10	0,6	28,63	13,21
E2	12	1,12	27,86	22,64
E3	12,5	11,85	50,76	18,24
E4	7	12,65	95,80	94,97

Deney sonuçlarından elde edilen verilerde pH 11'den 12'ye arttığında, Pb geri kazanımı %50'den %95'e, Zn geri kazanımıysa %18'den %94'e yükselmiştir. Çalışılan maden atığı liç solüsyonu oldukça yüksek konsantrasyonda Mg, Ca, Fe ve Mn elementlerini de içermektedir. Dolayısıyla bu elementler, Pb ve Zn presipitasyonu için gerekli olan pH aralıklarının belirlenmesinde, safsızlık oluşturarak çökelmeyi inhibe etmiş olabilirler. Bununla birlikte, artan pH değerleri ile beklenen ölçüde Pb ve Zn geri kazanımları elde edilebilmiştir. Literatür çalışmalarında da Pb ve Zn elementinin pH 7-9 aralığında çökelmeye başladığı bilinmekte ve sonuçlar literatür ile uyum göstermektedir [31-33].

## 4. Sonuç

Bu çalışma kapsamında ülkemizde bulunan bir Kurşun-Bakır-Çinko Zenginleştirme Tesisinde oluşan madencilik atıklarında tespit edilen Pb ve Zn ağır metallerinin asidik liç yöntemi ile solüsyona alınması, ardından mikrobiyal selüloz ve presipitasyon yöntemi ile geri kazanılarak, çevreye olan olumsuz etkilerinin önlenmesi hedeflenmiştir.

Temin edilen maden atığı, 4260 mg/kg çinko, 3560 mg/kg kurşun içermektedir. Liç çalışmaları sonucunda en uygun koşulların 2 M HNO<sub>3</sub> ile 40 °C'de,

240 dk. deney süresi olduğunu karar verilmiş ve geri kazanım çalışmalarında kullanılmak üzere liç solüsyonu üretilmiştir. Belirtilen liç şartlarında yaklaşık olarak %73 Pb ve %37 Zn solüsyona alınabilmiştir. Geri kazanım deneylerinin ilk aşamasında 2<sup>4</sup> faktöriyel dizayna göre oluşturulan 4 farklı değişkenin (MS konsantrasyonu, pH, deney süresi ve deney sıcaklığı) 3 farklı seviyede etkisi araştırılarak, Pb ve Zn elementlerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmalarda MS konsantrasyonu (5, 10, 15 g/L), pH (3, 7, 11), deney süresi (60, 180, 300 dk), sıcaklık (20, 40, 60 °C) olarak seçilmiştir. Sonuçlar tüm elementlerin geri kazanımı üzerine en etkili faktörün pH olduğunu göstermiştir. Artan pH değerleri ile birlikte, elementlerin geri kazanım oranlarının da arttığı görülmüştür. Yüksek pH değerlerinde tüm elementlerin %80-100 oranında geri kazanılması mümkün olmuştur. MS kaynaklı geri kazanımı değerlendirmek amacıyla düşük pH değerlerinde yürütülen sonuçlar değerlendirildiğinde; 5 g/L MS konsantrasyonunda, pH 3'de, 60 dk deney süresi ve 60 °C'de yürütülen deneyde yaklaşık %2 Pb ve %7 Zn geri kazanımı elde edilmiştir. pH 7'de ise 180 dk'da ve 40 °C sıcaklıkta %33 Pb ve %7 Zn geri kazanım gözlenmiştir. Presipitasyon deneylerinde, çökeltilme amacıyla 8M NaOH kullanılmıştır deneysel sonuçlar pH değerleri arttıkça çökeltme verimlerinin arttığını göstermiştir. pH 11'den 12'ye arttırıldığında, Pb geri kazanımının %50'den %95'e, Zn geri kazanımının ise %18'den %94'e yükselmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde presipitasyon ile etkili bir şekilde ağır metal geri kazanımı edilmiştir. Bununla birlikte presipitasyon yönteminin kimyasal kullanımı ve çamur oluşumu gibi dezavantajları mevcuttur. MS ile geri kazanım verimleri daha düşük olarak elde edilmesine rağmen, MS çevre dostu, biyolojik, biyobozunur, kolay elde edilebilen ve nano boyutta çapraz bağlı yapıda bir malzeme olması sebebiyle değer kazanmaktadır.

Elde edilen sonuçlar, Kurşun-Bakır-Çinko Zenginleştirme Tesisleri atık havuzunda biriktirilen atıkların önerilen geri kazanım yöntemleriyle etkili bir şekilde geri kazanılabileceğini göstermektedir. Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar ümit vericidir. Bu amaçla önerilen geri kazanım yöntemleri farklı sektörlerde oluşan atıklara da uygulanabilir. Böylece atıklardan hem çevreye zararlı elementlerin geri kazanılabilmesi, hem de ekonomik katkı sağlanabilir. Elde edilen sonuçlar neticesinde, elementlerin MS ile geri kazanım verimlerini arttırmak üzere MS'lere yüzey modifikasyonu uygulanabilir veya MS'ün etkisini daha iyi gözlemlemek üzere çalışma pH aralıkları 3-7 aralıklarında seçilebilir.

## Teşekkür

Bu makale Ceyda Üge'nin yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

**Etik Beyanı**

Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

**Kaynakça**

- [1] WWF  
[https://www.wwf.org.tr/calismalarimiz/tatli\\_su](https://www.wwf.org.tr/calismalarimiz/tatli_su)  
(Erişim tarihi 21.04.2022)
- [2] Oyewo, O.A., Elemike, E.E., Onwudiwe, D.C., Onyango, M.S., 2020. Metal oxide-cellulose nanocomposites for the removal of toxic metals and dyes from wastewater. *International Journal of Biological Macromolecules* 164, 2477–2496.
- [3] Olubambi, P.A., Borode, J.O. ve Ndlovu, S. 2006. Sulphuric acid leaching of zinc and copper from Nigerian Complex Sulphide Ore in the presence of hydrogenperoxide. *The Journal of The Southern African Institute of Mining and Metallurgy*, 106: 765-770.
- [4] Ahmed, I.M., Nayl A.A., Daoud J.A., 2012. Leaching and recovery of zinc and copper from brass slag by sulfuric acid. *Journal of Saudi Chemical Society* (in press).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2012.11.003>
- [5] Basit, S., 2015. Pirinç Atıklarının Liçi ve İyonik Sıvıların Solvent Ekstraksiyonda Kullanımının İncelenmesi. Yıldız Teknik Üniversitesi, Metalurji ve Malzeme Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 81s, İstanbul.
- [6] Şahin, M., 2014. Çinko Ekstraksiyon Atığı Döner Filtre Kekinden Yüksek Sıcaklık-Basınç Şartlarında Çinko-Kurşun Kazanımı. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 106s, Elazığ.
- [7] Zamsow, M.J., Murphy, J.E., 1992. Removal of Metal and Other Cations from Water Using Zeolites. *Separation Science and Technology*, 27(14), 1962–1984.
- [8] Ghirişan, A.L., Drăgan, S., Pop, A., Simihăian, M., & Miclăuş, V., 2007. Heavy metal removal and neutralization of acid mine waste water - kinetic study. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 85, 900-905.
- [9] Moosavi-Nasab M, Yousefi A. 2011. Biotechnological production of cellulose by *Gluconacetobacter xylinus* from agricultural waste. *Iran J Biotechnol.*, 9(2) : 94-101.
- [10] Volesky, B., 2001. Detoxification of metal bearing effluents: biosorption for the next century. *Hydrometallurgy* 59, 203–216.
- [11] Dakiky, M., Khamis, M., Manassra, A., Mer'eb, M., 2002. Selective adsorption of chromium (VI) in industrial wastewater using low-cost abundantly available adsorbents. *Adv. Environ. Res.* 6, 533–540.
- [12] Sciban, M., Klasnja, M., Skrbic, B., 2006a. Modified hardwood sawdust as adsorbent of heavy metal ions from water. *WoodSci. Technol.* 40, 217–227.
- [13] Sciban, M., Klasnja, M., Skrbic, B., 2006b. Modified softwood sawdust as adsorbent of heavy metal ions from water. *J. Hazard. Mater. B* 136, 266–271.
- [14] Sciban, M., Radeti, B., Kevresan, Z., Klasnja, M., 2007. Adsorption of heavy metals from electroplating wastewater by wood sawdust. *Biores. Technol.* 98, 402.
- [15] Razmovski, R., Šćiban, M., 2008. Biosorption of Cr(VI) and Cu(II) by waste tea fungal biomass. *Ecological Engineering* 34, 179–186.
- [16] Vasudevan, P., Padmavathy, V., Tewari, N., Dhingra, S.C.J., 2001. Biosorption of heavy metal ions. *J. Sci. Ind. Res.* 60, 112–120.
- [17] Hossini, H., Rezaee, A., Ayati, B., Mahvi, A.H., 2015. Simultaneous nitrification and denitrification using a polypyrrole/microbial cellulose electrode in a membraneless bio-electrochemical system. *RSC Advances*, 5(89): 72699-72708.
- [18] Son, H.J., Kim, H.G., Kim, K.K., 2003. Increased production of bacterial cellulose by *Acetobacter* sp. V6 in synthetic media under shaking culture conditions. *Bioresour. Technol.*, 86, 215-219.
- [19] Rezaee, A., Derayat, J., Mortazavi, S., Yamini, Y., Jafarzadeh, M., 2005. Removal of mercury from chlor-alkali industry wastewater using *Acetobacter xylinum* cellulose. *Am J Environ Sci.* 1(2) : 102-105.
- [20] Rezaee, A., Godini, H., Bakhtou, H., 2008. Microbial Cellulose as Support Material for the Immobilization of Denitrifying Bacteria. *Environmental Engineering and Management Journal*, 7, No.5, 589–593.  
<http://omicron.ch.tuiasi.ro/EEMJ/>.
- [21] Gupta P., Diwan B., 2017. Bacterial Exopolysaccharide mediated heavy metal removal: A Review on biosynthesis, mechanism and remediation strategies . *Biotechnology Reports.*, 58-71.



- [22] Arundhati Pal., A. K. Paul., 2008. Microbial extracellular polymeric substances: central elements in heavy metal bioremediation Indian J. Microbiol. 48:49-64.
- [23] Cichy, K., Regula, C. and Pajor, G., 2016. Flotation of zinc and lead oxide minerals from Olkusz region calamine ores. E3S Web of Conferences 8, 01042 DOI: 10.1051/e3sconf/20160801042.
- [24] Kurşun, İ., Özdemir, O., Eskibalci, M.F., Terzi, M., 2017. Balıkesir Balya bölgesi kurşun-çinko flotasyon artıklarının karakterizasyonu. ISME2017, 27-29.09.2017, 481-492, Bodrum/Türkiye.
- [25] Turan, M.D., Altundogan, H.S., Tumen, F., 2004. Recovery of zinc and lead from zinc plant residue, Hydrometallurgy, 75, 169-176.
- [26] Farahmand, F., Moradkhani, D., Safarzadeh, M. S., Rashchi, F., 2009. Brine leaching of lead-bearing zinc plant residues: Process optimization using orthogonal array design methodology, Hydrometallurgy, 95, 316-324.
- [27] Yurten, M., 2011. Çinko Ekstraksiyon Atığı Döner Filtre Kekinden NaOH Liçi İle Çinko-Kurşun Kazanımı. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 84s, Elazığ.
- [28] Jin, X., Xiang, Z., Liu, Q., Chen, Y., Lu, F., 2017. Polyethyleneimine-bacterial cellulose bioadsorbent for effective removal of copper and lead ions from aqueous solution. Bioresource Technology, 244(1), 844-849.
- [29] Ashtari, P., Pourghahramani, P., 2018. "Hydrometallurgical recycling of cobalt from zinc plants residue", J Mater Cycles Waste Manag., 20, 155-166.
- [30] Statsoft, 2020. <https://www.statsoft.de/en/home> (Erişim Tarihi: 21.04.2020)
- [31] Wang, Li P., Ponou, J., Matsuo, S., Okaya, K., Dodbiba, G., Nazuka, T., Toyohisa, F., 2013. Integrating sulfidization with neutralization treatment for selective recovery of copper and zinc over iron from acid mine drainage. Minerals Engineering, Volume 45, Pages 100-107, ISSN 0892-6875, <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2013.02.011>
- [32] Tang, J., Liu, S., Zheng, C., Hu, H., Ji, X., Hu, J., 2020. Zinc recovery from dilute ammoniacal media using an integrated solvent extraction and electrolysis process. Hydrometallurgy, Volume 198, 105510. <https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2020.105510>
- [33] Halli, P., Agarwal, V., Partinen, J., Lundström, M., 2020. Recovery of Pb and Zn from a citrate leach liquor of a roasted EAF dust using precipitation and solvent extraction. Separation and Purification Technology, Volume 236, 116264. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.116264>

## DUS Inverse Weibull Distribution and Parameter Estimation in Regression Model

Hasan Hüseyin GÜL<sup>1</sup>, Şükrü ACITAŞ<sup>2</sup>, Hülya BAYRAK<sup>3</sup>, Birdal ŞENOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, 28200, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 26470, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 06560, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, 06100, Ankara, Türkiye

(Alınış / Received: 24.04.2022, Kabul / Accepted: 01.08.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

DUS transformation,  
Inverse Weibull,  
Parameter estimation,  
Lineer regression,  
Monte-Carlo simulation

**Abstract:** This paper considers various estimation methods to estimate the unknown parameters of the DUS Inverse Weibull (DIW) distribution using the maximum likelihood (ML), least squares (LS), weighted least squares (WLS), Cramer-von Mises (CVM) and the Anderson-Darling (AD) estimators. A Monte-Carlo simulation study is conducted to determine the most preferable estimators in terms of their efficiencies. Furthermore, the distribution of the error terms in the simple linear regression is assumed to be DIW to show the implementation of it to the linear models. We also carry out a simulation study for comparing the performances of the estimators of the unknown regression parameters.

## DUS Inverse Weibull Dağılımı ve Lineer Regresyonda Parametre Tahmini

### Anahtar Kelimeler

DUS dönüşümü,  
Inverse Weibull,  
Parametre tahmini,  
Lineer regresyon,  
Monte-Carlo simülasyonu

**Öz:** Bu çalışma, en çok olabilirlik (ML), en küçük kareler (LS), ağırlıklı en küçük kareler (WLS), Cramer-von Mises (CM) ve Anderson-Darling (AD) tahmin edicilerini kullanarak DUS Inverse Weibull (DIW) dağılımının bilinmeyen parametrelerini tahmin etmek için çeşitli tahmin yöntemlerini ele almaktadır. Etkinlikleri açısından en çok tercih edilen tahmin edicileri belirlemek için bir Monte-Carlo simülasyon çalışması yapılmıştır. Ayrıca, lineer modellere uygulanışını göstermek için basit lineer regresyonda hata terimlerinin dağılımının DIW olduğu varsayılmıştır. Bilinmeyen regresyon parametrelerinin tahmin edicilerinin performanslarının karşılaştırılması için de bir simülasyon çalışması yapılmıştır.

### 1. Introduction

In recent years, there is a great interest on defining new distributions in order to obtain flexibility for modelling purposes. Therefore, transformations and generalizations depending on the idea of adding a new one or several parameters to the baseline distribution are mostly used in the related literature. Although the additional parameters provide more flexibility to the resulting distribution, computational difficulties arise in the estimation process of the parameters of interests. However, the DUS transformation formulated as follows;

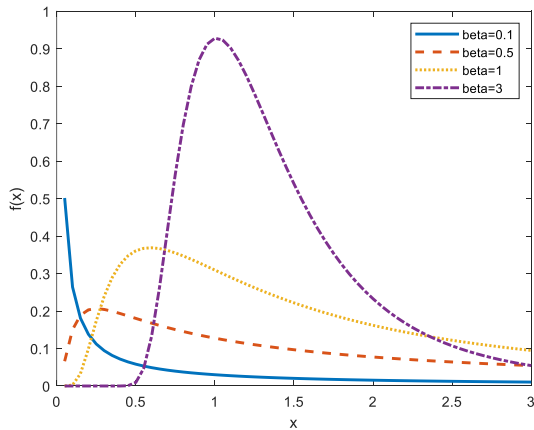
$$g(x) = \frac{1}{e-1} f(x) e^{F(x)} \quad (1)$$

contains the same parameters with the baseline distribution [1]. Here,  $f(x)$  and  $F(x)$  are the probability density function (pdf) and cumulative distribution function (cdf) of the baseline distribution, respectively. The DUS transformation is not a generalization, so it generates a parsimonious distribution in terms of computation and interpretation, see Kumar et al. [1].

In this study, we consider the DUS Inverse Weibull (DIW) which is proposed by Gul et al. [2], see also Gul [3]. The DIW distribution is obtained by using DUS transformation, in other words, the pdf and cdf of the well-known Inverse Weibull (also known as the Frechet) distribution are incorporated into the equation (1). Then, the pdf of the DIW distribution is given by

$$g(x; \sigma, \beta) = \frac{1}{e-1} \frac{\beta}{\sigma^{-\beta}} x^{-(\beta+1)} \exp\left(-\left(\frac{x}{\sigma}\right)^{-\beta}\right) \times \exp\left(\exp\left(-\left(\frac{x}{\sigma}\right)^{-\beta}\right)\right), x > 0, \beta > 0, \sigma > 0 \tag{2}$$

where  $\sigma$  and  $\beta$  are the scale and shape parameters, respectively. It should be realized that there are various extensions of Inverse Weibull distribution including many parameters in the literature, see e.g. Nadarajah and Gupta [4], Nadarajah and Kotz [5], De Gusmao [6], Mahmoud and Mandouh [7] and Krishna et. al. [8]. Unlike the other extensions of Inverse Weibull distribution, the DIW distribution has just two parameters similar to the baseline distribution. The density plots of the DIW distribution for some values of the shape parameter  $\beta$  and  $\sigma = 1$  are provided in Figure 1. We refer to Gul [3] for further details on the statistical properties of DIW distribution.



**Figure 1.** The density plots of DIW distribution for some values of  $\beta$  ( $\sigma = 1$ )

The aim of this study is to compare the performances of the different estimation methods used for estimating the parameters of DIW distribution. We use the well-known maximum likelihood (ML) estimator along with the least squares (LS), weighted LS (WLS) and some minimum distance estimators such as Cramer-von Mises (CM) and Anderson-Darling (AD)

estimators. The efficiencies of these estimators are evaluated via Monte-Carlo simulation study with different parameter settings for the DIW distribution.

In estimating the unknown parameters in a simple linear regression model, it is generally assumed that the distribution of the error terms is Normal with mean 0 and variance  $\sigma^2$ . However, there are many studies in which the distribution of the error terms does not follow a Normal distribution in literature. For example, Tiku et. al. [9] and Islam et. al. [10] considered the distribution of the error terms as non-normal symmetric and skew in the context of simple linear regression model, respectively. Therefore, in this study, the DIW distribution is also used in the context of simple linear regression model to demonstrate the implementation of the proposed distribution to the linear models, see Gul et. al. [11].

The reminder of the article is planned as follows. Section 2 is reserved to brief descriptions of the ML, LS, WLS, CM and AD estimation methods in the context of estimating the unknown parameters of DIW distribution and considered two methods for estimation of the parameters in the simple linear regression model whose error terms is distributed as DIW. Section 3 includes the Monte Carlo simulation study with its results. The paper is ended with conclusion section.

## 2. Material and Method

In this section, we consider five different estimation methods for estimating the unknown parameters of the proposed DIW distribution. In the rest of the paper,  $X_1, X_2, \dots, X_n$  is a random sample drawn from a DIW distribution and  $X_{(1)} < X_{(2)} < \dots < X_{(n)}$  denotes the corresponding order statistics.

### 2.1. Parameter estimation methods

#### 2.1.1. Maximum likelihood

There are various parameter estimation methods in the statistical literature. Among them, the ML is the most widely used one due to its properties, e.g., consistency, asymptotic efficiency and invariance. In this subsection, we consider the ML methodology to estimate the parameters of the DIW distribution.

It is well known that the ML estimators are obtained by maximizing the corresponding likelihood function with respect to the parameters of interest.

The corresponding likelihood function is given by

$$L(\beta, \sigma | \underline{x}) = \left(\frac{1}{e-1}\right)^n \beta^n \sigma^{\beta n} (\prod_{i=1}^n x_i)^{-(\beta+1)} \\ \times \exp\left(\sum_{i=1}^n \left(-\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right) \\ \times \exp\left(\sum_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right)\right). \quad (3)$$

Then the log-likelihood function (lnL) is obtained as follows

$$\ln L(\beta, \sigma | \underline{x}) = n \ln\left(\frac{1}{e-1}\right) + n \ln(\beta) + \beta n \ln(\sigma) \\ - (\beta + 1) \left(\sum_{i=1}^n x_i\right) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta} \\ + \sum_{i=1}^n \exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right). \quad (4)$$

Differentiating (4) with respect to  $\beta$  and  $\sigma$  and equating them to zero, the following likelihood equations are obtained

$$\frac{d \ln L(\beta, \sigma | \underline{x})}{d \beta} = \frac{n}{\beta} + n \ln(\sigma) - \sum_{i=1}^n x_i \\ + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta} \ln\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) \\ + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta} \ln\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) \exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right) = 0 \quad (5)$$

$$\frac{d \ln L(\beta, \sigma | \underline{x})}{d \sigma} = \frac{n \beta}{\sigma} - \beta \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta-1} \left(\frac{x_i}{\sigma^2}\right) \\ - \beta \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta-1} \left(\frac{x_i}{\sigma^2}\right) \exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right) = 0. \quad (6)$$

Simultaneous solutions of these equations give the ML estimators of the parameters  $\beta$  and  $\sigma$ .

### 2.1.2. Least squares and weighted least squares

The LS estimators and WLS estimators are first suggested by Swain et. al. [12] in the context of estimating the parameters of Beta distribution.

#### LS method

The LS estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  can be obtained by minimizing the following expression

$$LS(\beta, \sigma | \underline{x}) = \sum_{i=1}^n \left(G(X_{(i)}) - \frac{i}{n+1}\right)^2 \quad (7)$$

with respect to unknown parameters. Here and in the rest of the parameter  $G(\cdot)$  denotes the cdf of the DIW distribution which is formulated as follows:

$$G(x, \sigma, \beta) = \frac{1}{e-1} \left( \exp\left(\exp\left(-\left(\frac{x}{\sigma}\right)^{-\beta}\right)\right) - 1 \right). \quad (8)$$

Then, in this case, the LS estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  are obtained by minimizing

$$LS(\beta, \sigma | \underline{x}) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{e-1} \left( \exp\left(\exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right)\right) - 1 \right) - \frac{i}{n+1} \right)^2, \quad (9)$$

with respect to the parameters  $\beta$  and  $\sigma$ , respectively. Resulting estimators are denoted as  $\hat{\beta}_{LS}$  and  $\hat{\sigma}_{LS}$ .

#### WLS method

The WLS estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  are defined as solution of the following minimization problem

$$(\hat{\beta}, \hat{\sigma}) = \underset{(\beta, \sigma)}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^n \frac{1}{V(G(X_{(i)}))} \\ \times \left(G(X_{(i)}) - \frac{i}{n+1}\right)^2 \quad (10)$$

where

$$V(G(X_{(i)})) = \frac{i(n-i+1)}{(n+1)^2(n+2)}.$$

Therefore, in this case, the WLS estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  are minimizers of the following objective function

$$WLS(\beta, \sigma | \underline{x}) = \sum_{i=1}^n \frac{(n+1)^2(n+2)}{i(n-i+1)} \\ \times \left( \frac{1}{e-1} \left( \exp\left(\exp\left(-\left(\frac{x_i}{\sigma}\right)^{-\beta}\right)\right) - 1 \right) - \frac{i}{n+1} \right)^2 \quad (11)$$

Resulting estimators are denoted as  $\hat{\beta}_{WLS}$  and  $\hat{\sigma}_{WLS}$ .

### 2.1.3. The Cramer-von Mises and the Anderson-Darling estimators

In this subsection, we obtain the CM and AD estimators of the parameters of the DIW distribution. These estimators were first considered by Wolfowitz [13,14]. They are also known as minimum distance estimators, see e.g. Luceno [15].

#### CM estimators

The solution of the following minimization problem are the CM estimators of  $\beta$  and  $\sigma$

$$(\hat{\beta}, \hat{\sigma}) = \underset{(\beta, \sigma)}{\operatorname{argmin}} \left\{ \frac{1}{12n} + \sum_{i=1}^n \left( G(X_{(i)}, \beta, \sigma) - \frac{2i-1}{2n} \right)^2 \right\} \quad (12)$$

Therefore, in this case, the CM estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  are minimizers of the following objective function

$$CM(\beta, \sigma | \underline{x}) = \frac{1}{12n} + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{e-1} \left( \exp \left( \exp \left( - \left( \frac{x_i}{\sigma} \right)^{-\beta} \right) \right) - 1 \right) - \frac{2i-1}{2n} \right)^2 \quad (13)$$

The CM estimators are shortly denoted by  $\hat{\beta}_{CM}$  and  $\hat{\sigma}_{CM}$ .

#### AD estimators

The solution of the following minimization problem are called as AD estimators of  $\beta$  and  $\sigma$ :

$$AD(\beta, \sigma | \underline{x}) = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (2i - 1) \times \log \left[ G(X_{(i)}, \beta, \sigma) \left( 1 - G(X_{(n-i+1)}, \beta, \sigma) \right) \right] \quad (14)$$

Therefore, in this case, the AD estimators of  $\beta$  and  $\sigma$  are obtained by minimizing

$$AD(\beta, \sigma | \underline{x}) = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (2 - 1) \log \left( \frac{1}{e-1} \left( \exp \left( \exp \left( - \left( \frac{x_i}{\sigma} \right)^{-\beta} \right) \right) - 1 \right) \right) \times \left( 1 - \frac{1}{e-1} \left( \exp \left( \exp \left( - \left( \frac{x_i}{\sigma} \right)^{-\beta} \right) \right) - 1 \right) \right) \quad (15)$$

with respect to  $\beta$  and  $\sigma$ . Resulting estimators are denoted as  $\hat{\beta}_{AD}$  and  $\hat{\sigma}_{AD}$ .

It should be mentioned that we use *fminsearch* function which is available in MATLAB software to calculate the ML, LS, WLS, CM and AD estimates of  $\beta$  and  $\sigma$  since their explicit solutions cannot be obtained.

## 2.2. Parameter estimation for simple linear regression

In this section, we consider the following simple linear regression model

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (16)$$

Where  $x_i$  is the explanatory variable,  $y_i$  is the response variable,  $\beta_0$  is the intercept and  $\beta_1$  is the slope parameter. Traditionally, in simple linear regression model, the error terms  $\varepsilon_i$  are assumed to be independent and identically distributed (iid) Normal  $N(0, \sigma^2)$ . However, we here assume that the random error terms  $\varepsilon_i$  follow the DIW distribution. We consider two methods of estimation for obtaining the estimators of the model parameters under this assumption.

### 2.2.1. ML estimation

$L$  and  $\ln L$  functions for the simple linear regression model for which the distribution of the error terms is assumed to be DIW can be obtained as follows

$$L(\beta_0, \beta_1, \sigma) = \left( \frac{\gamma \sigma^\gamma}{e-1} \right)^n \prod_{i=1}^n (y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i)^{-(\gamma+1)} \times \exp \left( - \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) \times \exp \left( \exp \left( - \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) \right) \quad (17)$$

and

$$\ln L(\beta_0, \beta_1, \sigma) = -n \ln(e-1) + n \ln(\gamma) + n \gamma \ln(\sigma) - (\gamma+1) \sum_{i=1}^n \ln(y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i) - \sum_{i=1}^n \left( \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) \sum_{i=1}^n \exp \left( - \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) \quad (18)$$

respectively. Differentiating (18) with respect to the parameters  $\beta_0, \beta_1$  and  $\sigma$  and setting them equal to zero, we get the likelihood equations given below,

$$\begin{aligned} \frac{d \ln L}{d \beta_0} &= (\gamma + 1) \sum_{i=1}^n \frac{1}{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i} \\ &\quad - \frac{\gamma}{\sigma} \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad - \frac{\gamma}{\sigma} \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad \times \exp \left( - \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) = 0 \end{aligned} \quad (19)$$

$$\begin{aligned} \frac{d \ln L}{d \beta_1} &= (\gamma + 1) \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i} \\ &\quad - \frac{\gamma}{\sigma} \sum_{i=1}^n x_i \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad - \frac{\gamma}{\sigma} \sum_{i=1}^n x_i \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad \times \exp \left( - \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) = 0 \end{aligned} \quad (20)$$

and

$$\begin{aligned} \frac{d \ln L}{d \sigma} &= \frac{n \gamma}{\sigma} - \gamma \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma^2} \right) - \gamma \sum_{i=1}^n \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma-1} \\ &\quad \times \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma^2} \right) \exp \left( - \left( \frac{y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i}{\sigma} \right)^{-\gamma} \right) = 0 \end{aligned} \quad (21)$$

Since these likelihood equations are non-linear, they can be routinely solved using the *fminsearch* function.

### 2.2.2. LS estimation

In the simple linear regression model, LS is the most widely used estimation method. Here, it is assumed that the random error terms  $\varepsilon_i$  have the DIW distribution. The estimators of the parameters  $\beta_0$  and  $\beta_1$  are the values which minimizing the following function

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i)^2$$

LS estimators of the parameters  $\beta_0$  and  $\beta_1$  are obtained as follows

$$\hat{\beta}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{and} \quad \hat{\beta}_0 = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x} - E(\hat{\varepsilon})$$

where  $\bar{x} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$ ,  $\bar{y} = \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{n}$  and  $E(\hat{\varepsilon}) = E(\hat{Z})\hat{\sigma}$  is the bias correction term.  $E(\hat{Z})$  and  $\hat{\sigma}$  are as follows

$$E(\hat{Z}) = \frac{\hat{\sigma}}{e-1} \Gamma \left( 1 - \frac{1}{\beta} \right) T_1$$

and

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{s^2}{\frac{1}{e-1} \left( \Gamma \left( 1 - \frac{2}{\beta} \right) T_2 - \frac{1}{e-1} \Gamma^2 \left( 1 - \frac{1}{\beta} \right) T_1^2 \right)}}$$

respectively. Here,  $s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}$  and  $T_r = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} \frac{1}{(1+m)^{1-(r/\beta)}}$ , see Gul [3] for further details.

### 3. Results

In this paper, two different Monte Carlo simulation studies are performed. First is done to compare the efficiencies of the estimators described in Section 2. Second is conducted to compare the efficiencies of ML and LS estimators of the unknown parameters of the simple linear regression model in which the random error terms follow the DIW distribution.

#### Case I

In this part of the Monte Carlo simulation study, we compare the performances of the ML, LS, WLS, CM and AD estimators with respect to their means, mean-squared errors (MSEs) and deficiencies (DEFs) for different parameter values and sample sizes. The scale parameter  $\sigma$  is fixed at 1.0 without loss of generality. We consider  $\beta = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0$  and  $4.0$  and  $n = 30, 50$  and  $100$ . The means, MSEs and DEFs of the estimators are computed based on 10,000 Monte Carlo runs. DEF is the natural measure of the joint efficiency of the pair  $(\hat{\beta}, \hat{\sigma})$  and is formulated as  $DEF(\hat{\beta}, \hat{\sigma}) = MSE(\hat{\beta}) + MSE(\hat{\sigma})$ , see e.g. Kantar and Senoglu [16]. The simulation results are reported in Table 1.

**Table 1.** Simulated Mean, MSE and DEF values for the estimators  $\hat{\beta}$  and  $\hat{\sigma}$

$\beta$	$n$		Mean		MSE		DEF
			$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}$	
0.5	30	ML	0.523	1.142	0.006	0.285	0.291
		LS	0.498	1.079	0.008	0.298	0.306
		WLS	0.502	1.086	0.007	0.272	0.279
		AD	0.508	1.097	0.006	0.263	0.269
		CM	0.525	1.152	0.010	0.357	0.367
	50	ML	0.515	1.078	0.003	0.134	0.137
		LS	0.499	1.047	0.004	0.154	0.158
		WLS	0.503	1.053	0.004	0.138	0.142
		AD	0.504	1.052	0.003	0.132	0.135
		CM	0.514	1.082	0.005	0.168	0.173
	100	ML	0.507	1.036	0.001	0.057	0.058
		LS	0.499	1.020	0.002	0.068	0.070
		WLS	0.503	1.030	0.001	0.060	0.061
		AD	0.501	1.035	0.001	0.060	0.061
		CM	0.506	1.042	0.002	0.072	0.074
1	30	ML	1.050	1.048	0.026	0.051	0.077
		LS	0.997	1.010	0.032	0.055	0.087
		WLS	1.009	1.017	0.029	0.051	0.080
		AD	1.014	1.025	0.024	0.051	0.075
		CM	1.046	1.044	0.039	0.062	0.101
	50	ML	1.028	1.027	0.014	0.028	0.042
		LS	0.996	1.008	0.018	0.032	0.050
		WLS	1.006	1.011	0.015	0.028	0.043
		AD	1.009	1.014	0.014	0.029	0.043
		CM	1.030	1.030	0.021	0.034	0.055
	100	ML	1.012	1.012	0.006	0.013	0.019
		LS	0.998	1.002	0.008	0.015	0.023
		WLS	1.003	1.009	0.007	0.014	0.021
		AD	1.003	1.006	0.007	0.014	0.021
		CM	1.014	1.014	0.009	0.016	0.025
1.5	30	ML	1.570	1.025	0.057	0.020	0.077
		LS	1.498	1.001	0.073	0.023	0.096
		WLS	1.511	1.005	0.063	0.021	0.084
		AD	1.525	1.009	0.056	0.020	0.076
		CM	1.579	1.026	0.093	0.025	0.118
	50	ML	1.541	1.016	0.031	0.012	0.043
		LS	1.499	1.002	0.042	0.013	0.055
		WLS	1.506	1.004	0.035	0.012	0.047
		AD	1.510	1.006	0.031	0.012	0.043
		CM	1.541	1.016	0.046	0.014	0.060
	100	ML	1.522	1.007	0.014	0.006	0.020
		LS	1.497	0.999	0.020	0.006	0.026
		WLS	1.506	1.003	0.016	0.006	0.022
		AD	1.504	1.002	0.015	0.006	0.021
		CM	1.520	1.007	0.021	0.007	0.028

**Table 1** (continued)

$\beta$	$n$		Mean		MSE		DEF
			$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}$	
2	30	ML	2.100	1.017	0.107	0.011	0.118
		LS	1.999	1.001	0.134	0.013	0.147
		WLS	2.013	1.003	0.116	0.012	0.128
		AD	2.027	1.007	0.098	0.011	0.109
		CM	2.098	1.017	0.160	0.014	0.174
	50	ML	2.058	1.009	0.054	0.006	0.060
		LS	1.996	0.999	0.076	0.007	0.083
		WLS	2.014	1.003	0.062	0.007	0.069
		AD	2.016	1.004	0.055	0.007	0.062
		CM	2.058	1.009	0.085	0.007	0.092
	100	ML	2.026	1.004	0.024	0.003	0.027
		LS	1.999	0.999	0.036	0.003	0.039
		WLS	2.007	1.001	0.030	0.003	0.033
		AD	2.010	1.002	0.027	0.003	0.030
		CM	2.029	1.005	0.037	0.003	0.040
3	30	ML	3.144	1.010	0.239	0.004	0.243
		LS	2.995	0.997	0.299	0.005	0.304
		WLS	3.027	1.001	0.258	0.005	0.263
		AD	3.042	1.004	0.220	0.005	0.225
		CM	3.150	1.008	0.367	0.005	0.372
	50	ML	3.083	1.005	0.124	0.002	0.126
		LS	2.990	0.999	0.166	0.003	0.169
		WLS	3.020	1.001	0.144	0.003	0.147
		AD	3.019	1.002	0.127	0.003	0.130
		CM	3.101	1.005	0.192	0.003	0.195
	100	ML	3.042	1.002	0.056	0.001	0.057
		LS	2.995	0.999	0.080	0.001	0.081
		WLS	3.013	1.001	0.066	0.001	0.067
		AD	3.008	1.001	0.062	0.001	0.063
		CM	3.042	1.002	0.088	0.001	0.089
4	30	ML	4.194	1.008	0.427	0.002	0.429
		LS	3.990	0.997	0.525	0.003	0.528
		WLS	4.022	1.001	0.442	0.003	0.445
		AD	4.057	1.001	0.398	0.002	0.400
		CM	4.191	1.005	0.630	0.003	0.633
	50	ML	4.119	1.004	0.223	0.001	0.224
		LS	3.994	0.998	0.297	0.001	0.298
		WLS	4.025	1.001	0.254	0.001	0.255
		AD	4.032	1.001	0.225	0.001	0.226
		CM	4.115	1.004	0.334	0.002	0.336
	100	ML	4.052	1.002	0.100	0.001	0.101
		LS	3.995	0.998	0.143	0.001	0.144
		WLS	4.019	1.001	0.118	0.001	0.119
		AD	4.019	1.001	0.111	0.001	0.112
		CM	4.055	1.001	0.150	0.001	0.151

The simulation results given in Table 1 show that the LS, WLS and AD estimators of  $\sigma$  and  $\beta$  are almost unbiased for all values of the shape parameter  $\beta$  and sample size  $n$ . The ML and CM estimators of  $\sigma$  have slight biases except  $\beta = 0.5$

and  $n = 30$ . On the other hand, the ML and CM estimators of  $\beta$  have larger bias values especially for small and moderate sample sizes. According to the MSE criterion, performances of all estimators of  $\sigma$  are quite close to each other for all values of



the shape parameter  $\beta$  and sample size  $n$ , except  $\beta = 0.5$ . For estimating the shape parameter  $\beta$ , it is observed that the ML and AD estimators have the smallest MSE values and they are followed by WLS estimator. In view of the DEF values, ML estimator is the best for  $n = 50$  and  $100$ , AD estimator is the most preferable among the others for  $n = 30$ . They are followed by WLS estimator. According to the MSE and DEF values of  $\beta$ , LS and CM estimators did not perform well for all sample sizes and shape parameters.

Case II

Here, we compare the performances of the ML and LS estimators of the unknown regression parameters with respect to the mean, MSE and DEF criteria for different sample sizes and parameter values when the error terms  $\varepsilon_i$  have the DIW distribution.

We consider  $\beta$  as 3.0, 4.0, 5.0 and 6.0 and sample size  $n$  as 25, 50, 100, 300 and 500. Without loss of generality  $\beta_0, \beta_1$  and  $\sigma$  are taken to be 0, 1 and 1, respectively. The Monte Carlo simulation is repeated for 10.000 times to evaluate the mean, MSE and DEF values of the estimators. The simulation results are reported in Table 2.

**Table 2.** Simulated Mean, MSE and DEF values for the estimators  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$  and  $\hat{\sigma}$

$\beta$	$n$		Mean			MSE			DEF	
			$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\sigma}$		
3	25	ML	0.068	1.016	0.933	0.038	0.006	0.043	0.087	
		LS	0.255	0.988	0.835	0.555	0.051	0.343	0.951	
	50	ML	0.049	1.011	0.953	0.016	0.005	0.020	0.041	
		LS	0.180	0.998	0.883	0.586	0.025	0.328	0.939	
	100	ML	0.014	0.996	0.975	0.007	0.001	0.009	0.017	
		LS	0.156	0.999	0.898	0.298	0.011	0.162	0.472	
	300	ML	0.001	0.999	1.006	0.003	0.000	0.003	0.006	
		LS	0.080	0.999	0.948	0.210	0.004	0.101	0.315	
	500	ML	0.001	1.000	0.996	0.001	0.000	0.002	0.004	
		LS	0.074	1.000	0.951	0.177	0.002	0.085	0.265	
	4	25	ML	0.080	0.997	0.934	0.035	0.004	0.038	0.077
			LS	0.119	0.998	0.911	0.233	0.016	0.174	0.424
50		ML	0.057	0.998	0.948	0.019	0.002	0.021	0.042	
		LS	0.077	0.999	0.943	0.202	0.007	0.140	0.350	
100		ML	0.010	1.002	0.999	0.007	0.001	0.007	0.015	
		LS	0.047	1.000	0.964	0.102	0.001	0.062	0.165	
300		ML	0.005	1.003	0.997	0.002	0.000	0.003	0.005	
		LS	0.029	0.999	0.977	0.056	0.001	0.036	0.094	
500		ML	0.003	0.999	0.998	0.001	0.000	0.001	0.002	
		LS	0.017	1.000	0.986	0.051	0.000	0.032	0.085	
5		25	ML	0.073	1.002	0.934	0.035	0.005	0.037	0.077
			LS	0.087	0.998	0.930	0.143	0.008	0.117	0.268
	50	ML	0.038	0.999	0.966	0.015	0.003	0.016	0.034	
		LS	0.044	0.998	0.964	0.118	0.004	0.092	0.214	
	100	ML	0.020	0.999	0.983	0.007	0.000	0.007	0.014	
		LS	0.032	1.001	0.974	0.061	0.001	0.047	0.110	
	300	ML	0.007	1.000	0.994	0.002	0.000	0.002	0.004	
		LS	0.009	1.000	0.992	0.028	0.000	0.020	0.048	
	500	ML	0.005	1.000	0.995	0.001	0.000	0.001	0.002	
		LS	0.007	1.000	0.994	0.019	0.000	0.014	0.033	
	6	25	ML	0.071	0.998	0.941	0.032	0.002	0.033	0.067
			LS	0.056	0.999	0.953	0.122	0.004	0.105	0.231
50		ML	0.037	0.999	0.966	0.013	0.001	0.015	0.029	
		LS	0.038	0.999	0.967	0.071	0.002	0.060	0.133	
100		ML	0.020	0.999	0.982	0.007	0.000	0.007	0.014	
		LS	0.018	1.000	0.984	0.041	0.000	0.034	0.075	
300		ML	0.006	1.000	0.994	0.002	0.000	0.002	0.004	
		LS	0.007	1.000	0.993	0.019	0.000	0.015	0.034	
500		ML	0.004	1.000	0.997	0.001	0.000	0.001	0.002	
		LS	0.005	1.000	0.996	0.010	0.000	0.008	0.018	

The value of the shape parameter  $\beta$  is taken to be greater than or equal to 3. The reason of this is that the moments of the DIW distribution do not exist unless  $\beta \geq 3$ . Simulation results given in Table 2 show that the ML estimators of  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$  and  $\hat{\sigma}$  performed better than the LS estimator for all values of the shape parameter  $\beta$  and sample size  $n$  according to the bias, the MSE and the DEF values.

#### 4. Discussion and Conclusion

In this paper, estimation of the parameters of the DIW distribution and its implementation to simple linear regression are considered. Two different Monte Carlo simulation studies are performed. First is to compare the efficiencies of the estimators of the unknown parameters of the DIW distribution using five different estimation methods. Simulation results show that the ML and AD estimators are more preferable according to the MSE and DEF criteria in most of the cases. Second is to compare the estimators of the unknown parameters in a simple linear regression model by using two different estimation methods when the random error terms have the DIW distribution. Simulation study shows that the ML method performs better than the LS method for all sample sizes in terms of MSE and DEF criteria.

#### Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

#### References

- [1] Kumar, D., Singh, U., Singh, S. K. 2015. A method of proposing new distribution and its application to Bladder cancer patient's data. *Journal of Statistics Applications & Probability Letters*, 2(3), 235-245.
- [2] Gul, H. H., Acitas, S., Senoglu, B., Bayrak, H. 2018. DUS Inverse Weibull distribution and its applications. 19<sup>th</sup> International Symposium on Econometrics, Operation Research and Statistics, Antalya, Turkey, 743-745.
- [3] Gul, H. H. 2020. DUS Weibull and DUS Inverse Weibull Distributions: Parameter Estimation and Hypothesis Tests. PhD. Thesis, Gazi University, Ankara, Turkey.
- [4] Nadarajah, S., Gupta, A. K. 2004. The beta Fréchet distribution. *Far east journal of theoretical statistics*, 14(1), 15-24.
- [5] Nadarajah, S., Kotz, S. 2006. The exponentiated type distributions. *Acta Applicandae Mathematica*, 92(2), 97-111.
- [6] De Gusmao, F. R., Ortega, E. M., Cordeiro, G. M. 2011. The generalized inverse Weibull distribution. *Statistical Papers*, 52(3), 591-619.
- [7] Mahmoud, M. R., Mandouh, R. M. 2013. On the transmuted Fréchet distribution. *Journal of Applied Sciences Research*, 9(10), 5553-5561.
- [8] Krishna, E., Jose, K. K., Alice, T., Ristić, M. M. 2013. The Marshall-Olkin Fréchet distribution. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 42(22), 4091-4107.
- [9] Tiku, M. L., Islam, M. Q., Selçuk, A. S. 2001. Nonnormal regression. II. Symmetric distributions. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 30(6), 1021-1045.
- [10] Islam, M. Q., Tiku, M. L., Yildirim, F. 2001. Nonnormal regression. I. Skew distributions. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 30(6), 993-1020.
- [11] Gul, H. H., Acitas, S., Senoglu, B., Bayrak, H. 2019. Parameter estimation in simple linear regression model under nonnormal error terms. Çukurova II. Multidisciplinary Studies Congress, Adana, Turkey, 268-270.
- [12] Swain, J. J., Venkatraman, S., Wilson, J. R. 1988. Least-squares estimation of distribution functions in Johnson's translation system. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 29(4), 271-297.
- [13] Wolfowitz, J. 1953. Estimation by the minimum distance method. *Annals of The Institute of Statistical Mathematics*, 5(1), 9-23.
- [14] Wolfowitz, J. 1957. The minimum distance method. *The Annals of Mathematical Statistics*, 28, 75-88.
- [15] Luceno, A. 2006. Fitting the generalized Pareto distribution to data using maximum goodness-of-fit estimators. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51(2), 904-917.
- [16] Kantar, Y. M., Senoglu B. 2008. A comparative study for the location and scale parameters of the Weibull distribution with given shape parameter. *Computer & Geosciences*, 34, 1900-1909.

## Pharmacophore Modeling Guided by Conformational Dynamics Reveals Potent Anticancer Agents

Nigar KANTARCI-CARSIBASI\*<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Üsküdar University, Faculty of Engineering, Chemical Engineering Department, 34662, İstanbul, Turkey

(Alınış / Received: 25.05.2022, Kabul / Accepted: 07.11.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

elastic network model,  
drug repurposing,  
induced-fit docking,  
MDM2,  
p53

**Abstract:** Targeting the interaction between tumor suppressor p53 and murine double minute 2 (MDM2) has been an attractive therapeutic strategy of recent cancer research. There are a few number of MDM2-targeted anticancer drug molecules undergoing clinical trials, yet none of them have been approved so far. In this study, a new approach is employed in which dynamics of MDM2 obtained by elastic network models are used as a guide in the generation of the ligand-based pharmacophore model prior to virtual screening. Hit molecules exhibiting high affinity to MDM2 were captured and tested by rigid and induced-fit molecular docking. The knowledge of the binding mechanism was used while creating the induced-fit docking criteria. Application of Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area (MM-GBSA) method provided an accurate prediction of the binding free energy values. Two leading hit molecules which have shown better docking scores, binding free energy values and drug-like molecular properties were identified. These hits exhibited extra intermolecular interactions with MDM2, indicating a stable complex formation and hence would be further tested *in vitro*. Finally, the combined computational strategy employed in this study can be a promising tool in drug design for the discovery of potential new hits.

## Konformasyonel Dinamik Yönlendirmeli Farmakofor Modelleme ile Güçlü Antikanser Ajanlarının Belirlenmesi

### Anahtar Kelimeler

elastik ağ modeli,  
ilaç yeniden konumlandırma,  
uyarılmış-uyumlu moleküler  
yerleştirme,  
MDM2,  
p53

**Öz:** Tümör baskılayıcı p53 ile Murine Double Minute 2 (MDM2) proteinleri arasındaki etkileşimi hedeflemek, son kanser araştırmalarında öne çıkan bir terapötik strateji olmuştur. Şu anda klinik deneylerde çalışılan birkaç MDM2 hedefli antikanser ilaç molekülü bulunmakla beraber hiçbiri henüz onay alamamıştır. Bu çalışmada, elastik ağ modelleri ile elde edilen MDM2 dinamiklerinin, ligand bazlı farmakofor modelinin oluşturulmasında ardından sanal tarama yürütülerek yeni MDM2 inhibitörlerinin araştırılmasında kılavuz olarak kullanıldığı bir yaklaşım yürütülmüştür. Sanal tarama sonucu elde edilen öncü moleküllerin MDM2'ye afiniteleri sabit ve uyarılmış-uyumlu moleküler yerleştirme (induced-fit docking) metodları ile test edilmiştir. İndüklenmiş yerleştirme kriterleri oluşturulurken bağlanma mekanizması bilgisi kullanılmıştır. Bağlanma serbest enerji değerlerinin doğru tahminini sağlayan Moleküler Mekanik Generalized Born-Surface Area (MM-GBSA) yönteminin uygulanması ile, yüksek yerleştirme puanları, bağlanma serbest enerjileri ve ilaca benzer fizikokimyasal özelliklere sahip iki adet lider molekül belirlenmiştir. Bu lider moleküller, MDM2 ile ekstra etkileşimler sergilerken kararlı kompleks oluşturmaktadırlar ve sonraki aşamada *in vitro* çalışmalarda inceleneceklerdir. Sonuç olarak, burada uygulanan kombine bilgisayar destekli strateji, yeni ilaç adaylarının keşfinde başarılı bir yöntem olarak uygulanabilir.

\*corresponding author: nigar.carsibasi@uskudar.edu.tr

## 1. Introduction

Cancer is one of the most life-threatening health problems that corresponds to one-fifth death of all diseases worldwide and ranks second in death cases after cardiovascular disorders [1, 2]. Currently, cancer treatment involves chemotherapy in combination with radiation treatment and/or surgical removal. However, the existing anticancer drugs affect the normal cells as well as the cancer cells. As a result, serious side effects such as myelosuppression, mucositis, hair loss, cardiotoxicity, neurotoxicity, and immunosuppression are encountered. Moreover, the cancer cells can undergo mutations in this way they may develop resistance to the available drugs. Therefore, to overcome both the existing problems of chemotherapy and to improve the patient's quality of life, anticancer agents that will be specifically cytotoxic towards the cancer cells only, with less side effects guide the recent cancer research [3]. Recently, chemotherapeutic agents consist of antimetabolites, DNA-interactive agents, anti-tubulin agents, hormones, and molecular targeting agents [4]. Tumor suppressor protein p53, has become one of the most important drug targets for cancer treatment since almost in all cancers, mutation or improper functioning of p53 has been detected [5]. P53 is a transcriptional factor that acts as the "guardian of genome" by playing crucial role in DNA repair and cell cycle arrest to prevent early cancerogenic events. When this repairing machinery fails, p53 induces apoptosis in the damaged cells, acting as a critical anti-cancer agent [6, 7]. In normal cells, p53 is kept at low levels by murine double minute 2 protein (MDM2) which binds to p53 transactivation domain and thus prevents its DNA binding ability, targets p53 to nuclear export or directly ubiquitinates p53 leading to its degradation [8, 9]. Consequently, blocking MDM2-p53 interaction by MDM2 antagonists has been an attractive therapeutic strategy of recent cancer research aiming to restore p53 function.

Despite the successful achievements obtained in clinical trial phases, still the need for less toxic, more specific and more potent drug candidates targeting MDM2 inhibition with less side effects is getting serious. At present there are several drug candidates as MDM2 antagonists undergoing clinical trials, namely: nutlins [10], RG7112 [11], RG7388 [12], SAR405838 [13], AMG-232 [14], NVP-CGM097 [15] and NVP-HDM201 [16] for which the details are provided in Table 1. Having limited number of molecules in clinical trials and the fact that none of them yet being FDA approved orients many works towards finding new inhibitors targeting MDM2 in order to boost p53 levels. Bringing a new drug into market is a challenging and expensive process, which requires an average of 10-15 years, an investment cost of about 1-3 billion dollars, though unfortunately the success rates are around 2% [17-19]. Due to these facts, computer aided drug design (CADD) strategies

step out to be efficient, fast and powerful tools that would increase the success rates and reduce the cost and time requirements considerably.

Exploring protein dynamics by the investigation of conformational transitions bridges the gap between structure and function, which is crucial to understand the function of the protein and related binding mechanisms. Unfortunately, investigating protein-protein interactions and inhibition mechanism at the experimental level or with atomistic computational methods such as molecular dynamics is challenging, time consuming and requires high computational efficiency [20-22]. At this respect, Elastic Network Models (ENM), namely Gaussian Network Model (GNM) [23, 24] and Anisotropic Network Model (ANM) [25] prove successful to shed light on protein-protein or protein-small molecule interactions and binding mechanisms. Pharmacophore modeling in combination with virtual screening and molecular docking is a powerful strategy for discovery of novel compounds against a specific target. Many successful research have been put forth recently in this respect [26-32]. Ligand-based virtual screening methods enable fast screening based on a pharmacophore model that may be built upon a set of active ligands. Novel small molecule inhibitor design is likely to be a high costly and time-consuming process until the drug is approved and reaches the market. Therefore, generating a pharmacophore model based on the active available ligands undergoing clinical trials and validating the model by the conformational dynamics background to screen libraries can be a promising tool for potential new hits. There have also been several studies in which molecular docking, virtual screening and molecular dynamics tools were employed for the discovery of potent MDM2 inhibitors [33-41]. Some studies are conducted for elucidating the mechanism of binding of the native substrate p53 to MDM2. It was reported that an induced-fit mechanism was favored. Initially, p53 docks to the binding cleft of MDM2 and partially opens the binding site. Partial binding of p53 induces MDM2 to undergo conformational rearrangements aiming to further enlarge the pocket. Finally, p53 nicely fits into the binding pocket by maintaining interactions for a stable complex formation [42, 43].

Recently the conformational transitions and global motions of MDM2 and alterations brought about by the existence of its native inhibitor p53 and other small molecule inhibitors undergoing clinical trials were explored, using high efficiency low resolution elastic network modeling technique [44]. The aim of the present study is developing a new approach in the generation of the pharmacophore model prior to virtual screening in search for novel MDM2 inhibitors. Using these recent findings, a simulation strategy is conducted by incorporating protein dynamics in the generation and validation of the pharmacophore model. Virtual screening, rigid and induced-fit

molecular docking were carried out to capture several hit molecules showing high affinity to MDM2. The knowledge of the binding mechanism obtained from ENM was used while creating the induced-fit docking criteria. Molecular mechanics-generalized born surface area (MM-GBSA) method was utilized for more accurate prediction of the binding free energy. Moreover, insights about the binding mechanism served as a useful guide for the conduction of the induced-fit docking which can fine tune the docking strategy. Two hit molecules exhibiting extra interactions with the target with promising docking scores, binding free energy values and drug-like properties were proposed.

## 2. Material and Method

### 2.1. Protein Preparation

The crystal structures of MDM2 complexed with small molecule inhibitor complex systems are obtained from the Protein Data Bank and prepared using Schrödinger's Maestro Molecular Modeling Suite [45, 46] and protein preparation wizard module [47]. Among the available MDM2 protein structures as listed in Table 1, the lowest RMSD value between the co-crystal ligand and the best re-docked pose was attained in the case of 5OC8 as also discussed in recent previous work [44]. So the MDM2 of 5OC8 pdb-coded structure was used in all docking calculations as macromolecular target. Target protein is first corrected for bond orders and missing hydrogen atoms. All heteroatoms other than the native ligand are removed. But the water atoms within 5 Å around the binding cleft were kept. In case there are any missing side chains or missing loops, Prime module was used to fill in these gaps (though this structure did not have any). Protonation states were generated using PROPKA at pH: 7.0. Finally, restrained minimization was carried out using 0.3 Å RMSD and OPLS2005 (Optimized potentials for liquid simulations 2005) force field [48].

### 2.2. Ligand Preparation

Prior to all docking simulations, the ligands were prepared using LigPrep module of Maestro, Schrödinger software [46, 47]. Ionization states and tautomers were generated using Epik at pH:  $7.0 \pm 2.0$  [49]. Stereoisomers were generated using chiralities from the 3D structure of the ligands.

### 2.3. Pharmacophore Model Generation

A 3-D pharmacophore model is a set of chemical features or functionalities aligned in three dimensional space. The essential interactions of small molecule ligands with the receptor binding site can then be represented via this spatial arrangement of chemical features. The pharmacophore model represents the chemical properties and 3D structure

of a ligand, using one of the interaction types to form hydrogen bonding, hydrophobic, electrostatic, and charge transfer interactions [50, 51]. In this context, LigandScout 4.4.7 simulation program [51] was used to construct a pharmacophore model based on 7 X-ray crystal structures of human MDM2 inhibitors that are undergoing clinical trials as the relevant details such as protein data bank code (pdb code), half-inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ), crystal structure resolution (Res.) and the related references (Ref.) are provided in Table 1.

Separate structure-based pharmacophore models were generated using Ligand Scout 4.4.7 based on the crystal structures of these 7 inhibitors. X-ray structures were downloaded from Protein Data Bank automatically by Ligand Scout 4.4.7. The ligands were explored in detail in ligand-based perspective and energy minimized by MMFF94 force field [52] in order to generate possible minimum energy states. Initially, separate pharmacophores were generated from the interaction of these ligands with MDM2 receptor using pharmacophore generation tool in LigandScout 4.4.7. Then all seven pharmacophore hypotheses were aligned onto the reference pharmacophore of the reference receptor structure (pdb code: 5OC8) to extract the shared features using the shared feature generation module. Finally, the exclusion volumes were added to finalize the pharmacophore model for 3D query in virtual screening.

**Table 1.** Several MDM2 inhibitors undergoing clinical trials

Molecule	Pdb Code	$IC_{50}$ (nM)	Res. (Å)	Ref.
Nutlin3	4J3E	90	1.9	10
RG 7112	4IPF	18	1.7	11
RG 7388	4JRG	6	1.9	12
SAR405838	5TRF	0.88	2.1	13
AMG 232	4OAS	0.6	1.7	14
NVP-CGM097	4ZYI	1.7	1.67	15
NVP-HDM201	5OC8	0.21	1.56	16

### 2.4. Molecular Docking (Rigid Docking and Induced Fit Docking Protocols)

Molecular docking is a fast and powerful tool to find the best conformation among the possible ones that would fit the binding site of the receptor. Minimum energy conformation with maximum possible interactions is of interest. Molecular docking can supply a relative comparison of the binding affinities and thus potencies of available drug molecules towards target protein. The more negative the binding affinity value is, the more strongly the molecule interacts with the receptor. The protein of interest MDM2 is a structurally disordered and highly flexible protein which gain stability upon binding. This phenomena points out to the induced fit mechanism of MDM2 upon binding to inhibitors. Hence rigid docking

strategies may mislead while performing molecular docking with MDM2. Both strategies were performed and the results were compared.

#### 2.4.1. Rigid docking

Once the common feature pharmacophore model was generated the Drug Bank [53] library of 9067 molecules with known 3D structures was screened. The hits which match the pharmacophore (2177 hit molecules) were retrieved and then Lipinski's Rule of five [54] and polar surface area pre-filters (polar surface area is preferred to be  $\leq 140 \text{ \AA}$ ) were applied and the remaining molecules (267 molecules) were first docked using Autodock Vina [55] which is incorporated within Ligand Scout software. Default parameters were used with the number of conformations generated being 9, exhaustiveness value of 3 and the maximum energy difference being 3. Molecules having considerably high docking scores ( $\leq -8.5$ ) kcal/mol were further docked using Glide SP (standard precision) and XP (extra precision) algorithms [56, 57] in Ligand Docking Module of Schrödinger Suite. The grid box was generated for the target MDM2 around the binding cleft centered on the centroid of the co-crystal ligand NVP-HDM201 (pdb code: 5OC8) using the Receptor Grid Generation module. Size of the grid box was selected to enable docking of the ligands with length  $\leq 20 \text{ \AA}$ . Same grid file was used in all docking simulations for a reliable comparison. All the docked ligands were prepared by LigPrep module prior to docking as explained above. Ligands were kept flexible and Epik state penalties were added to docking scores. Maximum of ten poses were obtained for each ligand.

#### 2.4.2. Induced Fit Docking (IFD)

Ligands that were prepared by LigPrep module of Schrödinger and all possible conformers for each ligand were docked to protein binding site with the same grid file prepared for rigid docking this time by accounting the protein flexibility. IFD generates binding poses for targets by considering both ligand and receptor conformational flexibility, which is crucial for more accurate docking of the ligand. IFD protocol [58] uses Glide to sample ligand binding modes and Prime to sample protein flexibility. Glide/SP docking was employed by changing the grid size to allow ligands  $\leq 20 \text{ \AA}$  size to be docked, similar to rigid SP/XP docking protocols described above. By default, the ligand and the side chain residues within  $5 \text{ \AA}$  were refined and optimized. Receptor and ligand Van der Waals scaling factors were 0.7 and 0.5 by default. IFD protocol uses side-chain trimming option in order to create more room in the active site so that the non-native ligand can be sampled thoroughly. The importance of helix-4 and basically Tyr 100 residue located in this region was illuminated in previous work. The size of the binding cleft was shown to be mainly controlled by the modifications in helix-4 region. This region, outshined by Tyr 100 mainly, acts as a gate keeper, by keeping the cleft closed in the

unbound; and open in bound states for better penetration and docking of the ligands. Hence Tyr 100 residue side chain which is in close proximity with the ligand to be docked was trimmed while conducting IFD protocol so as to prevent any hindering effect. This residue was temporarily mutated to Alanine during the initial Glide docking, and then converted back during redocking by Glide after the side chain residues within  $5 \text{ \AA}$  were optimized and refined by Prime module. Each ligand was finally redocked with Glide/SP and 20 poses were obtained.

### 2.5. Conformational Dynamics and Mode Shapes by Elastic Network Models GNM and ANM

GNM is a fast and efficient analytical approach that can be used for bridging the gap between global motions and biological functions of proteins. The vibrational dynamics of the protein is modeled by placing a node to each alpha-carbon of residues and connecting them with springs. Harmonic potential of the system and residue mean-square fluctuations are calculated. Total residue fluctuations are decomposed into high and low frequency fluctuations, namely fast and slow (or soft) modes [23, 24]. The fast modes, i.e. the high frequency fluctuations, correspond to the kinetically hot residues (binding hot spots) while the slow modes are associated with global (collective) dynamics of the overall structure. In the previous work [44] by using GNM and ANM, the global dynamics of MDM2 and the conformational changes it undergoes upon ligand binding in cases of both native ligand p53 and small molecule inhibitors NVP-CGM097 and NVP-HDM201 binding were analyzed. Moreover, the domain motions in the softest modes were also illustrated around the binding site. Three distinct conserved regions were identified in MDM2 namely, Regions I (residues 50-77) and III (residues 90-105) corresponding to the binding interface of MDM2 including  $\alpha$  helix-2 ( $\alpha 2$ ), Loop-2 (L2), and  $\alpha$  helix-4 ( $\alpha 4$ ) domains which were actually stabilized during complex formation. Region II (residues 77-90), exhibiting high amplitude collective motion, was a highly flexible region in both unbound and complex forms. In the light of these findings, the pharmacophore was validated and made sure that the essential three distinct regions of MDM2 were comprised.

### 2.6. Molecular Mechanics, the Generalized Born Model and Solvent Accessibility (MM-GBSA)

Docking scores may only give a relative comparison between the compounds. A more thorough analysis on free energy of binding is carried out by MM-GBSA method. To perform more accurate binding free energy calculation, Prime MM-GBSA module of Schrödinger Suite was used. Free energy of binding can be expressed as the sum of the enthalpic and entropic contributions as follows:

$$\Delta G_{bind} = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Since similar types of ligands are docked to the receptor, the entropic contribution can be neglected and hence:

$$\Delta G_{bind} \cong \Delta H \quad (2)$$

Enthalpic contribution includes molecular mechanics energy ( $\Delta E_{mm}$ ) of the molecule and solvation energy ( $\Delta G_{sol}$ ). Further, molecular mechanics energy of the molecule can be expressed by sum of its internal energy, electrostatic and van der Waals interactions; while the solvation energy is composed of polar ( $\Delta G_{GB}$ ) and non-polar ( $\Delta G_{SA}$ ) contributions [59, 60]:

$$\Delta G_{bind} = \Delta E_{mm} + \Delta G_{sol} \quad (3)$$

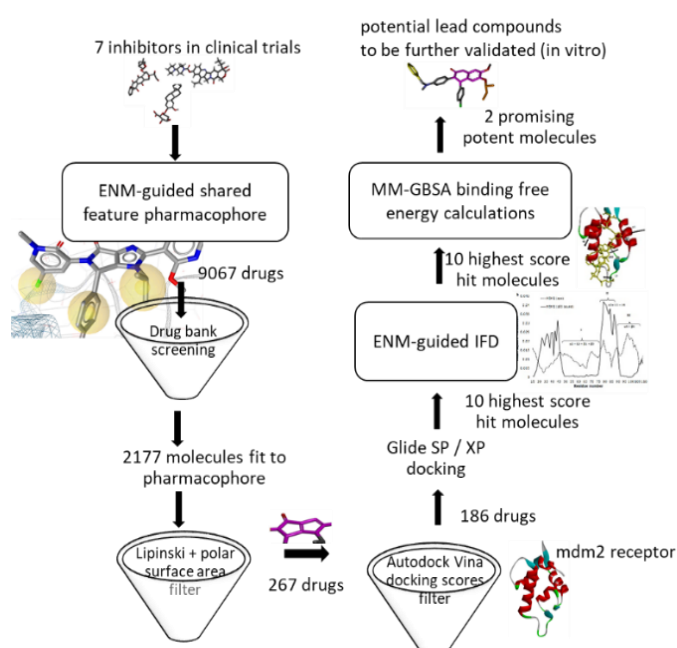
$$\Delta E_{mm} = \Delta E_{internal} + \Delta E_{electrostatic} + \Delta E_{vdW} \quad (4)$$

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{GB} + \Delta G_{SA} \quad (5)$$

Resulting complexes obtained as a result of IFD calculations were processed by Prime-GBSA to obtain free energy of binding values. IFD simulations returns a set of complexes as an output with the corresponding IFD score, i.e. different poses are valid for the ligand as well as for the receptor. Since output file of IFD simulations contain different protein-ligand complex conformations, the complex with the highest IFD score was selected and splitted up into its protein and ligand to carry out the MM-GBSA calculation. The solvation model used was VSGB [61], force field was OPLS2005 [48], and protein flexibility was allowed within 5 Å distance from the ligand.

## 2.7. Virtual Screening Protocol and Workflow of the Methodology

Figure 1 depicts the workflow employed in the present study. Drug/drug-like compounds retrieved from Drug Bank with known 3-D structures were screened against a shared feature pharmacophore which was guided by elastic network modeling results. First filtering was applied according to the pharmacophore fit score and further filtering was applied according to Lipinski's rule of fives and polar surface area criteria. Predocking was accomplished by Autodock Vina and comparably strong binders are identified and docked using Glide SP/XP docking. Top ten highest docking score molecules were then processed with IFD where side chain trimming was employed for Tyr100 residue to enlarge the active site in the light of ENM results. For the top ten hit molecules more sophisticated free energy of binding analysis was conducted using MM-GBSA method that pointed out to leading hit molecules that may serve as promising MDM2 inhibitors which exhibit better binding as compared to the clinical trial compounds.

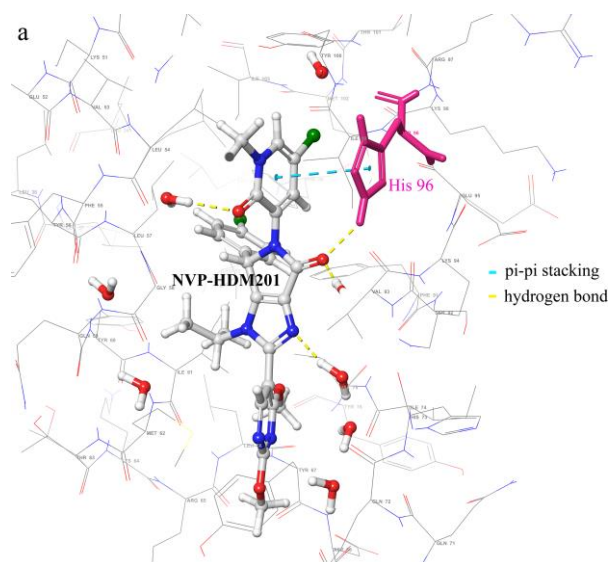


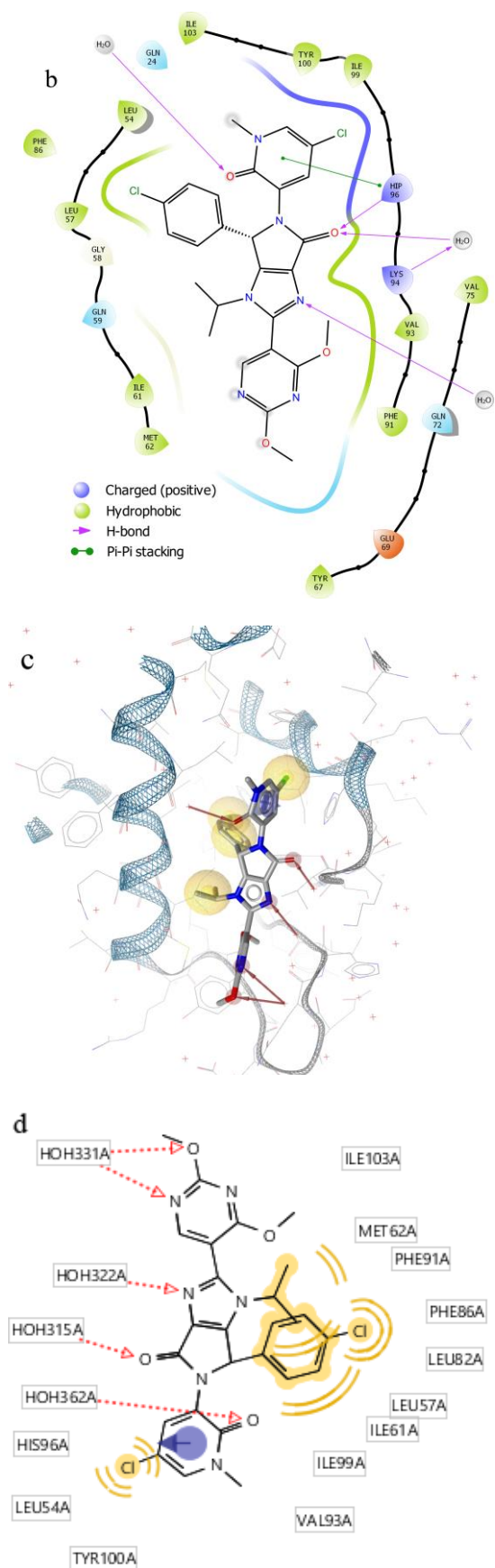
**Figure 1.** Schematic of the ENM-based pharmacophore model generation, virtual screening, docking and MM-GBSA calculation workflow

## 3. Results

### 3.1. ENM-guided Pharmacophore model generation and validation

The interaction of the most potent inhibitor under clinical trials NVP-HDM201 (pdb code: 5OC8) with the MDM2 active site is depicted in Figure 2.





**Figure 2.** 3-D (a) and 2-D (b) binding site and interactions of NVP-HDM201 with MDM2 (pdb code: 5OC8). (c) 3-D Pharmacophore model of NVP-HDM201 (d) 2-D representation of the pharmacophoric features

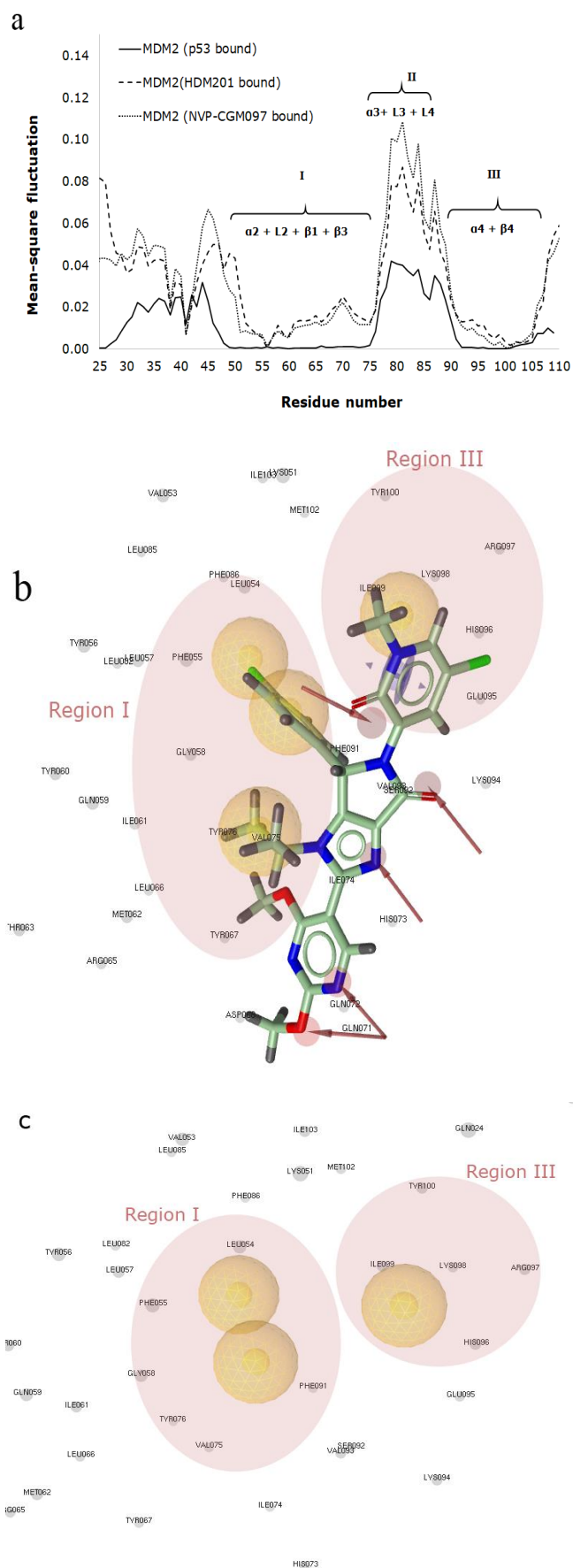
The binding site interaction maps for 3-D and 2-D are demonstrated in panels a and b, respectively. The most crucial interaction is the hydrogen bonding accomplished between His 96 of MDM2 and pyrrolidine ring of the inhibitor (indicated in blue dashed line in panel a). Besides, there are hydrophobic interactions between Leu 54 and Leu 57 binding site of MDM2 with Cl attached pyridine group and Ile 99 and Tyr 100 binding site with chlorophenyl group of the ligand (panel b). The ligand also exhibits hydrogen bonding with surrounding water molecules (yellow dashed lines in panel a). The pharmacophore model generated with NVP-HDM201 is provided in panel c. The key pharmacophoric features are basically: 4 hydrophobic regions (yellow), 1 aromatic ring (blue) and 5 hydrogen bond acceptor groups (panel d red arrows).

In the light of previous work [44], it was elucidated that the protein can basically be separated into three distinct regions: Region I, II and III (Figure 3, panel a). Region I and III consist of active site residues that take role in binding and hence the flexibilities of these residues are hindered upon binding by the stabilizing interactions. These are the hinge regions of protein with restricted motion that are located in the minima of residue fluctuation profile. Region II serves as the most flexible region for which the flexibility is even enhanced in presence of inhibitors enabling the neighboring regions to participate in binding. So basically, it is evident that Region I and III should be accounted for while figuring out the pharmacophore model to be used in virtual screening.

Regions I and III are comprised of the hydrophobic features (yellow spheres) for inhibitor NVP-HDM201 as presented in Figure 3, panel b. A pharmacophoric query was then generated using a shared feature model obtained from overlapping features of seven clinical trial inhibitor molecules listed in Table 1. A three feature pharmacophore model was obtained (Figure 3, panel c), consisting of three hydrophobic groups and utilized it in the virtual screening process. Indeed, the three hydrophobic features (yellow spheres) enclose the essential domains of MDM2 (regions I and III).

Before proceeding with the virtual screening, the model should be first validated. The model should successfully retrieve the active compounds from a database, i.e. differentiate between the actives and inactives (decoys). For this purpose a ROC (receiver operating characteristics) curve, which is a graphic representation of the relation existing between the sensibility and the specificity of a test, is plotted. Fraction of true positive rate (TPR) out of the total actual positives are plotted against the fraction of false positive rate (FPR) out of the total actual negatives. TPR (sensitivity) and FPR (specificity) are stated as follows:





**Figure 3.** Pharmacophoric features overlapping with the essential hinge regions (Regions I and III) in MDM2 (a) Mean-square fluctuations of MDM2 in the presence of inhibitors (b) Pharmacophore model generated with NVP-HDM-201 inhibitor consisting of 4 hydrophobic regions

(yellow spheres) and 5 hydrogen bond acceptor groups (red arrows) (c) Shared feature pharmacophore used in virtual screening. Three features that are common in all seven inhibitors are the three hydrophobic regions overlapping with the essential binding regions (Region I and III).

$$\text{TPR (sensitivity)} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN}) \quad (6)$$

$$\text{FPR (specificity)} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP}) \quad (7)$$

where, TN and TP are true negative and true positive values; and FN and FP are false negative and false positive values respectively [62, 63]. In this case, we it will be used for checking whether the pharmacophore model based virtual screening is able to differentiate active ligands from the inactive ligands (decoys). The area under the curve (AUC) can also be used to test the efficiency of the method. An excellent model has AUC near 1 which means it has a good measure of separability. A poor model has an AUC near 0 which means it has the worst measure of separability [64]. The ROC curve is plotted using Ligand Scout virtual screening module, prior to screening (you may refer to Appendix A, Figure A.1.). The active set was prepared with 23 molecules obtained from literature for which the activity data exists for inhibition of MDM2. The decoy set was 9067 compounds (from DrugBank) with unknown activity against MDM2. The ROC plot indicated that AUC= 0.99 and Enrichment Factor (EF)= 22, which means that the model is rational and will be able to distinguish between positive class and negative class [29]. EF value of 22 means, we observe 22 times more active compounds in the top 1% of our results.

### 3.2. Virtual Screening and Capturing Hit Molecules

The Drug Bank [53] library of small molecules which consist of 9067 drug and drug-like compounds for which 3-D structure exists was screened and 2177 hits, which match the 3-feature pharmacophore model validated by statistical and ENM based models, were obtained. As a prefilter the ligands that do not obey Lipinski's Rule of Five were removed and also the value of the polar surface area is maintained to be less than or equal to 140 Å. The number of hits retrieved were 267 to be docked into MDM2 binding pocket. Pre-docking by Autodock Vina which was incorporated in the Ligand Scout 4.4.7 was employed. The grid box was generated based on the pdb structure of NVP-HDM201 (pdb code: 5OC8). Docking resulted in totally 2351 different conformations together with corresponding binding affinity values. The strong binders were retrieved with binding affinity values less than -8.5 kcal/mol. Top 10% of highest affinity molecules (~186 molecules) were then docked with Glide SP (standart precision) and XP (extra precision) which were rigid docking strategies as well. Both SP and XP relies on empirical scoring functions. Glide XP performs with a more extensive sampling as compared to SP and uses more sophisticated scoring function for prediction of

binding affinities [57]. Since MDM2 is shown to possess an induced-fit mechanism upon binding, top 10 good scoring molecules were then re-docked by using ENM-guided IFD protocol (induced fit docking) of Schrödinger. At the final stage, more thorough free energy of binding calculations were performed by

MM-GBSA method which was processed by using IFD best scoring conformations. The ten hit compounds retrieved together with the corresponding docking scores and MM-GBSA binding free energy values are enlisted in Table 2 in comparison with the clinical trial inhibitors.

**Table 2.** Glide SP/XP/IFD docking scores and MM-GBSA binding free energy results of highest scoring 10 hit molecules

DrugBank ID	Brand name	Approved/ investigational	Glide-SP DScore (kcal/mol)	Glide-XP DScore (kcal/mol)	Induced-Fit DScore (kcal/mol)	MM-GBSA (kcal/mol)
Clinical	NVP-HDM201 (Siremadlin)	Clinical trials for MDM2 inhibition	-11.1	-11.3	-12.4	-90.8
Clinical	NVP-CGM097	Clinical trials for MDM2 inhibition	-9.9	-10.1	-10.8	-83.5
Clinical	Nutlin3	Clinical trials for MDM2 inhibition	-8.9	-9.4	-10.2	-70.3
06666	Lixivaptan	Clinical trials for treatment hyponatremia and congestive heart failure	-9.0	-9.5	<b>-12.7</b>	<b>-94.3</b>
04016	not available	experimental	-11.0	-10.2	<b>-13.7</b>	<b>-86.0</b>
04852	Implitapide	Clinical trials for treatment of atherosclerosis	-8.9	-9.7	-10.1	-81.6
00637	Astemizole	Approved/ withdrawn for treatment of allergy symptoms	-8.7	-8.3	-9.3	-79.7
16266	Olodanrigan	Clinical trials for treatment of diabetic neuropathies	-8.5	-8.9	-9.8	-79.6
11399	Slentrol, dirlotapide	Approved for managing obesity in dogs (not for human use)	-9.5	-9.3	-9.9	-78.2
11787	Ralimetinib	Clinical trials for treatment of breast and ovarian cancer	-8.1	-7.6	-8.9	-72.5
02668	JE-2147 tigecycline	experimental	-8.3	-9.5	-12.1	-70.0
12457	Rimegepant	Approved for treatment of migraines	-8.8	-8.1	-8.4	-64.2
09280	Lumacaftor	Approved for treatment of cystic fibrosis	-7.3	-6.9	-7.7	-42.4

Most potent clinical trial molecules for MDM2 inhibition (NVP-HDM201, NVP-CGM097 and nutlin3) are given in the first three rows. Out of ten hits, two compounds (**DB 06666** and **DB 04016**) step forward in terms of better MM-GBSA and docking scores (values indicated in bold) as compared to potent clinical trial molecules. For sure, the more negative the values of MM-GBSA binding free energy and docking score, the stronger the compound would bind to the target. Hence compounds DB 06666 (lixivaptan) and DB 04016 are expected to have promising potencies as compared to the clinical trial compounds and deserves further experimental validation.

Pharmacophore model mapping together with 3-D and 2-D interactions of the two hit compounds (DB 06666 and DB 04016) are depicted in Figures 4 and 5,

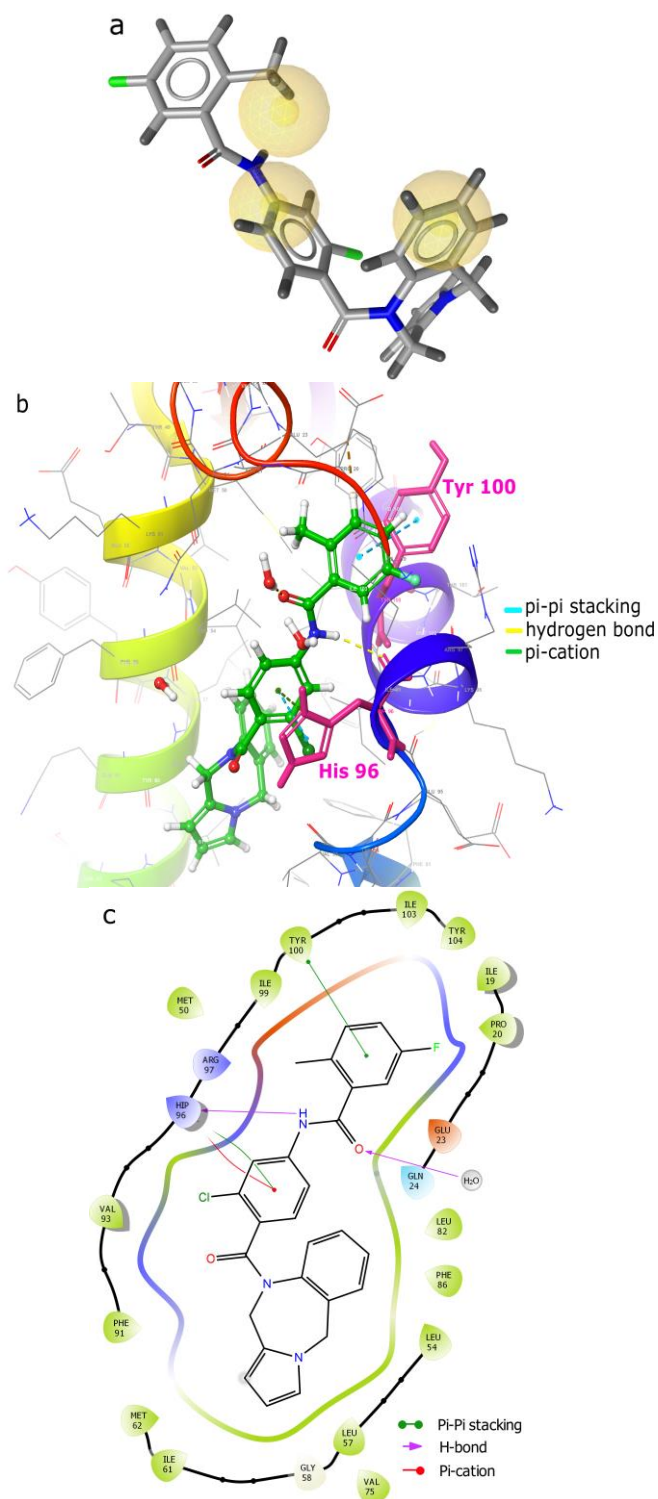
respectively. Investigation of the interactions accomplished by DB 06666 (lixivaptan) reveals that in addition to hydrogen bonding accomplished between His 96 of MDM2 and pyrrolidine ring of the inhibitor NVP-HDM201, lixivaptan exhibits additional interactions (Figure 4). His 96 of MDM2 makes hydrogen bonding with -NH group that lies between the chlorophenyl and fluorophenyl ring groups of lixivaptan. At the same time, pi-cation and pi-pi stacking interactions are also detected between His 96 and the chlorophenyl ring of lixivaptan. Other than His 96, Tyr 100 residue is inspected to participate in pi-pi stacking interaction with the fluorophenyl group of lixivaptan (Figure 4b and 4c). These interactions would have positive contributions to the total binding free energy and stability of lixivaptan in the binding site.

The crucial role of Tyr 100 in the active site interactions was previously discussed and mentioned in literature [37]. Its participation would enhance the stability of the complex which agrees with the findings obtained here. As a result, lixivaptan interacts with MDM2 through helix-4 residues, namely His 96 and Tyr 100. The mapping of the other leading hit compound DB 04016 onto the pharmacophore model together with the binding site interactions are depicted in Figure 5. Investigation of the interactions of compound DB 04016 with MDM2 revealed that His 96 participates in pi-pi stacking and pi-cation interactions, additionally, His 96 together with Lys 94 creates salt-bridges with DB 04016 (Figure 5b and 5c). Gln 72 and Leu 54 contribute to hydrogen bonding reaching the compound DB 04016, by the help of surrounding water molecules. Overall, DB 04016 interacts through all essential residues mentioned in literature, namely Gln 72, Leu 54, Lys 94 and His 96 that are known to contribute to the majority of the binding free energy in the active site.

### 3.3. Drug-likeness and molecular properties of the two leading hit compounds

Lixivaptan (DB 06666) belongs to the class of benzanilides, which are aromatic compounds containing an anilide group. It is investigated for use/treatment in hyponatremia and congestive heart failure [65, 66]. DB 04016 is an experimental compound belonging to the class of organic compounds known as stilbenes. It is known to interact with Cathepsin G (Serine-type endopeptidase) found in human which has antibacterial activity; and with Chymase (Serine-type peptidase) again in human which is suspected to play roles in vasoactive peptide generation, extracellular matrix degradation, and regulation of gland secretion [65-67].

Several molecular descriptors (molecular weight, solubility, lipophilicity, topological polar surface area, plasma protein binding and human intestinal absorption) are tabulated for these two leading hit compounds and compared with two potent MDM2 inhibitors (Table 3). Values are obtained using AlogPS [68] and PreAdmet [69]. The molecular property values of the two leading hit molecules are found to be in acceptable ranges for drug-likeness.



**Figure 4.** Pharmacophore model alignment (a), 3-D (b) and 2-D (c) interactions of the hit compound DB 06666 (lixivaptan) in the binding site

**Table 3.** Molecular properties of two potent MDM2 inhibitors and two leading hit compounds

Molecule	Mol.W. (g/mol)	Log S <sup>a</sup> (Alogps)	Log P <sup>b</sup> (Alogps)	TPSA <sup>c</sup> (Å <sup>2</sup> )	P.prot.bind <sup>d</sup> (%)
NVP-CGM097	659.3	-5.3	6.6	65.6	88.0
NVP-HDM201	555.4	-4.8	4.19	102.68	92.3
DB 06666	473.9	-6	4.99	54.34	92.1
DB 04016	670.6	-6.7	4.49	115.22	100

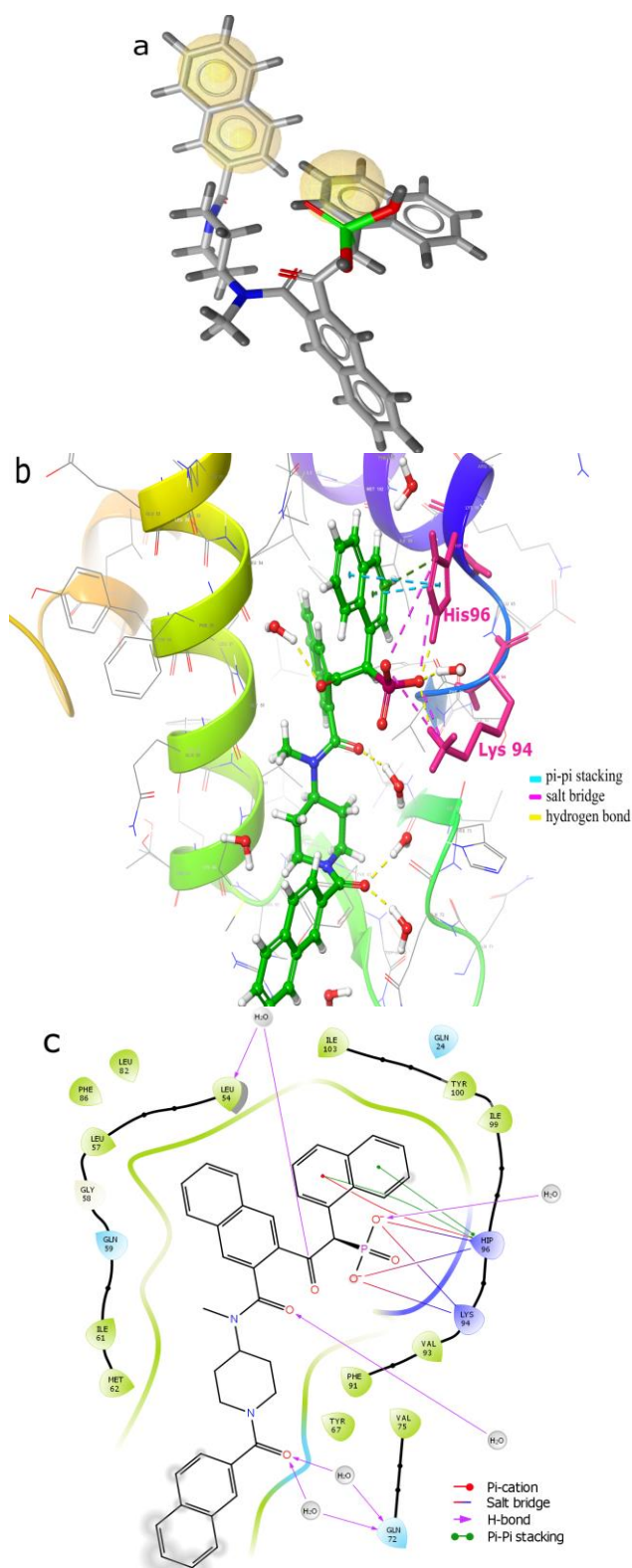
<sup>a</sup> log S: pure water solubility (log S ≤ -6.0 insoluble; -4.0 ≤ log S ≤ -6.0 moderately soluble)

<sup>b</sup> log P: lipophilicity (suitable if ≤ 5)

<sup>c</sup> topological polar surface area (suitable if ≤ 140 Å<sup>2</sup>)

<sup>d</sup> plasma protein binding (strong binder if ≥ 90%)

<sup>e</sup> human intestinal absorption (well absorbed if ≥ 70%)



**Figure 5.** Pharmacophore model alignment (a), 3-D (b) and 2-D (c) interactions of the hit compound DB 04016 in the binding site

#### 4. Discussion and Conclusion

The absence of an FDA-approved drug yet, inspires drug development studies to be targeted on the MDM2 protein. In this study, an ENM-guided pharmacophore model generation and validation based on shared features among the seven potent clinical trial MDM2

inhibitor molecules was presented. This model was then used to screen the Drug Bank database for which 3-D structures exist. Due to the intrinsically disordered dynamics of MDM2, induced-fit docking was preferred together with other docking methods in the filtration of database. The binding modes obtained from the ENM simulations were also used in the creation of the IFD protocol. Lipinski rule of five and polar surface area criterion were applied for the elimination. Advanced free energy of binding calculations by MM-GBSA scoring functions helped to identify top ranked hit molecules which have high affinity towards MDM2. MM-GBSA calculations performed over docking trajectory provided useful knowledge about binding free energies. Further studies may be conducted with Molecular Dynamics (MD) Simulations and MM-GBSA calculations may also be performed concerning MD trajectories. It was worth noting besides their high docking scores, the two leading hits obtained (DB 06666 and DB 04016) have extra intermolecular interactions with MDM2 which indicates a stable complex formation as compared to the clinical trial MDM2 inhibitors. Having molecular properties in suitable ranges contributes positively for the hit compounds to be drug-like and can be further tested by *in vitro* experiments. The combined computational strategy employed in this study may serve as a useful tool in the initial step of drug design or drug-repurposing which would contribute to saving time and money.

#### Acknowledgements

Helpful suggestions of Dr. Abdullillah Ece from Biruni University Pharmacy Department and technical supports of Rita Podzuna from Schrödinger Inc. are gratefully appreciated.

#### References

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I. 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144 (8), 1941-1953.
- [2] Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. 2016. Cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2016, 66, 7-30.
- [3] Singh, S., Sharma, B., Kanwar, S., Kumar, A. 2016. Lead phytochemicals for anticancer drug development. *Frontiers in Plant Science*, 7, 1667.
- [4] Choudri, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Ranjekar, P., Prakash, O. 2020. Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1614.
- [5] Khoo, K. H., Verma, C. S., Lane, D. P. 2014. Drugging the p53 pathway: understanding the route to clinical efficacy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 217-236.
- [6] Lane, D. P. 1992. P53, guardian of the genome. *Nature*, 358, 15-16.

- [7] Skalniak, L., Surmiak, E., Holak, T. A. 2019. A therapeutic patent overview of MDM2/X-targeted therapies (2014-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29 (3), 151-170.
- [8] Momand, J. G., Zambetti, P., Olson, D. C., Donna, G., George, D., Levine, A. J. 1992. The MDM2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell*, 69 (7), 1237-1245.
- [9] Roth, J., Dobbelstein, M., Freedman, D., Shenk, T., Levine, A. J. 1998. Nucleo-cytoplasmic shuttling of the hdm2 oncoprotein regulates the levels of the p53 protein via a pathway used by the human immunodeficiency virus rev protein. *Embo Journal*, 17, 554-564.
- [10] Vassilev, L. T., Vu, B. T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F. 2001. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, 303, 844-8.
- [11] Vu, B., Wovkulich, P., Pizzolato, G., Lovey, A., Ding, Q., Jiang, N. 2013. Discovery of RG7112: a small-molecule MDM2 inhibitor in clinical development. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4, 466-9.
- [12] Ding, Q., Zhang, Z., Liu, J. J., Jiang, N., Zhang, J., Ross, T. M. 2013. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 5979-83.
- [13] Bill, K. L. J., Garnett, J., Meaux, I., Creighton, C. J., Bolshakov, S., Barriere, C. 2016. SAR405838: a novel and potent inhibitor of the MDM2: p53 Axis for the treatment of dedifferentiated liposarcoma. *Clinical Cancer Research*, 22, 1150-60.
- [14] Sun, D., Li, Z., Rew, Y., Gribble, M., Bartberger, M. D., Beck, H. P. 2014. Discovery of AMG 232, a potent, selective, and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 1454-72.
- [15] Holzer, P., Masuya, K., Furet, P., Kallen, J., Valat-Stachyra, T., Ferretti, S., Berghausen, J. 2015. Discovery of a dihydroisoquinolinone derivative (NVP-CGM097): a highly potent and selective MDM2 inhibitor undergoing phase 1 clinical trials in p53wt tumors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 6348-58.
- [16] Stachyra-Valat, T., Baysang, F., D'Alessandro, A. C., Dirk, E., Furet, P. 2016. HDM201: biochemical and biophysical profile of a novel highly potent and selective PPI inhibitor of p53-Mdm2. *Cancer Research*, 76, 1239.
- [17] Talevi, A., Bellera, C. L. 2020. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert Opinion in Drug Discovery*, 15(4), 397-401.
- [18] Parvathaneni, V., Kulkarni, N. S., Muth, A., Gupta, V. 2019. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discovery Today*, 24(10), 2076-2085.
- [19] Pushpakom, S., Iorio, I., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A. 2019. Drug repurposing: progress, challenges, and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18, 41-58.
- [20] Tiwari, S., Reuter, N. 2018. Conservation of intrinsic dynamics in proteins-what have computational models taught us. *Current Opinion in Structural Biology*, 50, 75-81.
- [21] Bahar, I., Lezon, T. R., Yang, L. W., Eyal, E. 2010. Global dynamics of proteins: bridging between structure and function. *Annual Reviews in Biophysics*, 39, 23-42.
- [22] Kantarci-Carsibasi, N., Haliloglu, T., Doruker, P. 2008. Conformational transition pathways explored by monte carlo simulations integrated with collective modes. *Biophysical Journal*, 95 (12), 5862-5873.
- [23] Haliloglu, T., Bahar, I., Erman, B. 1997. Gaussian Dynamics of folded proteins, *Physical Review Letters*, 79, 3090-3093.
- [24] Bahar, I., Atilgan, A. R., Demirel, M. C., Erman, B. 1998. Vibrational dynamics of folded proteins: Significance of slow and fast motions in relation to function and stability. *Physical Review Letters*, 80, 2733-2736.
- [25] Atilgan, A. R., Durell, S. R., Jernigan, R. L., Demirel, M. C., Keskin, O., Bahar, I. 2001. Anisotropy of fluctuation dynamics of proteins with an elastic network model. *Biophysical Journal*, 80, 505-515.
- [26] Lu, S. H., Wu, J. W., Liu, H. L., Zhao, J. H. 2011. The discovery of potential acetylcholinesterase inhibitors: a combination of pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies. *Journal of Biomedical Science*, 18 (1), 8.
- [27] Dhanjal, J. K., Sharma, S., Grover, A., Das, A. 2015. Use of ligand-based pharmacophore modeling and docking approach to find novel acetylcholinesterase inhibitors for treating Alzheimer's. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 71, 146-52.
- [28] Malik, R., Mehta, P., Srivastava, S., Choudhary, B. S., Sharma, M. 2017. Structure-based screening, ADMET profiling, and molecular dynamic studies on mGlu2 receptor for identification of newer antiepileptic agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 35(16), 3433-3448.
- [29] Ece, A. 2020. Towards more effective acetylcholinesterase inhibitors: a comprehensive modelling study based on human acetylcholinesterase protein-drug complex. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38 (2), 565-572.
- [30] Alamri, M. A., Alamri, M. A. 2019. Pharmacophore and docking-based sequential virtual screening for the identification of novel Sigma 1 receptor ligands. *Bioinformatics*, 15(8), 586-595.

- [31] Moussa, N., Hassan, A., Gharaghani, S. 2021. Pharmacophore model, docking, QSAR, and molecular dynamics simulation studies of substituted cyclic imides and herbal medicines as COX-2 inhibitors. *Heliyon*, 7(4), e06605.
- [32] Yuce, M., Cicek, E., Inan, T., Dag, A. B., Kurkcuoglu, O., Sungur, F. A. 2021. Repurposing of FDA-approved drugs against active site and potential allosteric drug-binding sites of COVID-19 main protease. *Proteins: Structure Function and Bioinformatics*, 89(11), 1425-1441.
- [33] Aydin, G. M., Paksoy, N., Orhan, M. D., Avsar, T., Yurtsever, M., Durdagi, S. 2020. Proposing novel MDM2 inhibitors: Combined physics-driven high-throughput virtual screening and in vitro studies. *Chemical Biology and Drug Design*, 96, 684– 700.
- [34] Chen, J., Wang, J., Zhu, W. A. 2013. Computational analysis of binding modes and conformational changes of MDM2 induced by p53 and inhibitor bindings. *Journal of Computer Aided Molecular Design*, 27, 965-974.
- [35] Chene, P. 2004. Inhibition of the p53-MDM2 interaction: targeting a protein-protein interface, *Molecular Cancer Research*, 2, 20-28.
- [36] Das, P., Mattaparthi, V. 2020. Computational investigation on the p53-MDM2 interaction using the potential of mean force study. *ACS Omega*, 5, 8449-8462.
- [37] Dasdidar, S. G., Lane, D. P., Verma, C. S. 2009. Modulation of p53 binding to MDM2: computational studies reveal important roles of Tyr100. *BMC Bioinformatics*, 10(Suppl 15), S6.
- [38] Estrada-Ortiz, N., Neochoritis, C. G., Dömling, A. 2016. How to design a successful p53-MDM2/X interaction inhibitor: a thorough overview based on crystal structures. *Chem Med Chem*, 1, 757–772.
- [39] Atatreh, N., Ghattas, M. A., Bardaweel, S. K., Rawashdeh, S. A., Sorkhy, M. A. 2018. Identification of new inhibitor of MDM2-p53 interactions via pharmacophore and structure-based virtual screening. *Drug Design Development and Therapy*, 12, 3741-3752.
- [40] Pantelopus, G. A., Mukherjee, S., Voelz, V. A. 2015. Microsecond simulations of MDM2 and its complex with p53 yield insight into force field accuracy and conformational Dynamics. *Proteins*, 83, 1665-1676.
- [41] Zhao, P., Cao, H., Chen, Y., Zhu, T. 2019. Insights into the binding mechanisms of inhibitors of MDM2 based on molecular dynamics simulations and binding free energy calculations. *Chemical Physics Letters*, 728, 94-101.
- [42] Chen, J., Wang, J., Zhu, W. A. 2013. Computational analysis of binding modes and conformational changes of MDM2 induced by p53 and inhibitor bindings. *Journal of Computer Aided Molecular Design*, 27, 965-74.
- [43] Zou, R., Zhou, Y., Wang, Y., Kuang, G. 2020. Free Energy Profile and Kinetics of Coupled Folding and Binding of the Intrinsically Disordered Protein p53 with MDM2. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(3),1551-1558.
- [44] Kantarci-Carsibasi, N. 2021. Elucidation of conformational dynamics of MDM2 and alterations induced upon inhibitor binding using elastic network simulations and molecular docking. *Journal of Computational Biophysics and Chemistry*, 20 (7), 751-763.
- [45] Schrödinger. 2015. Small-molecule drug discovery suite (version 2015-3). New York, NY: Schrödinger, LLC.
- [46] Schrödinger. 2018. Maestro (version 2018-4). New York, NY: Schrödinger, LLC.
- [47] Sastry, G., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., Sherman, W. 2013. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer Aided Molecular Design*, 27 (3), 221-234.
- [48] Jorgensen, W. L., Tirado-Rives, J. 1988. The OPLS (optimized potentials for liquid simulations) potential functions for protein, energy minimizations for crystals of cyclic peptides, and crambin. *Journal of American Chemical Society*, 118(45), 1657-1666.
- [49] Shelly, J. C., Cholleti, A., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Timlin, M. R., Uchimaya, M. 2007. Epik: a software program for pK a prediction and protonation state generation for drug-like molecules *Journal of Computer Aided Molecular Design*, 21 (12), 681-691.
- [50] Langer, T., Hoffmann, R., Bachmair, F., Begle, S. 2000. Chemical function based pharmacophore models as suitable filters for virtual screening. *Journal of Molecular Structure*, 503, 59.
- [51] Wolber, G., Langer, T. 2005. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45(1), 160–169.
- [52] Halgren, T. A. 1996. Merck molecular force field: Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*, 17 (5–6), 490-519.
- [53] Wishart, D. S., Knox, C., Guo, A. C. 2006. Drug Bank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Research*, 34, 668-672.
- [54] Lipinski, C. A. 2000. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacology Toxicology Methods*, 44(1), 235-249.

[55] Trott, O., Olson, A. J. 2009. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 174-82.

[56] Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren T. A. 2004. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring: 1. method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (7), 1739-1749.

[57] Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P., Frye, L. L., Greenwood, J. R. 2006. Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (21), 6177-6196.

[58] Clark, A. J., Tiwary, P., Borrelli, K., Feng, S., Miller, E. B. 2016. Prediction of Protein-Ligand Binding Poses via a Combination of Induced Fit Docking and Metadynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12 (6), 2990-2998.

[59] Rastelli, G., Del Rio, A., Degliesposti, G., Sgobba, M. 2010. Fast and accurate predictions of binding free energies using MM-PBSA and MM-GBSA. *Journal of Computational Chemistry*, 31(4), 797-810.

[60] Hou, T., Wang, J., Li, Y., Wang, W. 2011. Assessing the performance of the molecular mechanics/Poisson Boltzmann surface area and molecular mechanics/generalized Born surface area methods. II. The accuracy of ranking poses generated from docking. *Journal of Computational Chemistry*, 32(5), 866-77.

[61] Jianing, L., Abel, R., Zhu, K., Cao, Y., Zhao, S., Friesner, R. A. 2011. The VSGB 2.0 model: A next generation energy model for high resolution protein structure modeling. *Proteins*, 79 (10), 2794-2812.

[62] Walter, S. D. 2005. The partial area under the ROC curve. *Statistics in Medicine*; 24:2025-40.

[63] Basu, S., Wallner, B. 2016. Finding correct protein-protein docking models using PRoQDock. *Bioinformatics*, 32 (12), i262-i270.

[64] Truchon, J. F., Bayly, C. I. 2007. Evaluating virtual screening methods: good and bad metrics for the "early recognition" problem. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(2), 488-508.

[65] Wang, Y., Xiao, J., Suzek, T.O., Zhang, J., Wang, J., Bryant, S. H. 2009. PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 37, 623-633.

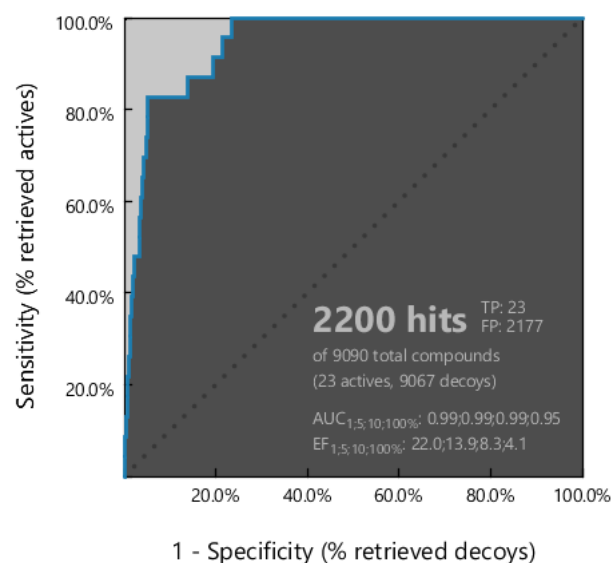
[66] Kim, S., Chen, J., Cheng, T. 2021. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388-D1395.

[67] Overington, J. P., Al-Lazikani, B., Hopkins, A. L. 2006. How many drug targets are there? *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(12), 993-996.

[68] Tetko, I. V., Gasteiger, J., Todeschini, R., Mauri, A. 2005. Virtual computational chemistry laboratory design and description. *Journal of Computer Aided Molecular Design*, 19, 453-463.

[69] Lee, S. K., Lee, I. H., Kim, H. J., Chang, G. S., Chung, J. E., No, K. T. 2003. The PreADME Approach: web-based program for rapid prediction of physicochemical, drug absorption and drug-like properties. *Euro QSAR 2002 designing drugs and crop protectants: processes, problems and solutions*, Blackwell Publishing, Massachusetts, USA. 418-420.

## Appendix A



**Figure A.1.** Receiver operating characteristics (ROC) curve indicating the efficiency of the pharmacophore model used in virtual screening.

## Hastane Atıksularının Membran Biyoreaktör’de (MBR) Farklı İşletme Koşullarında Arıtımının Yaşam Döngüsü Etki Analizi ile Karşılaştırılması

Recep PARTAL\*<sup>1</sup>, Selda MURAT HOCAOĞLU<sup>2</sup>, Nevzat Özgü YİĞİT<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi, 41470, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, 32200, Isparta, Türkiye

(Alınış / Received: 22.06.2022, Kabul / Accepted: 08.12.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Eş zamanlı nitrifikasyon-denitrifikasyon,  
Hastane atıksuyu,  
Membran biyoreaktör,  
Ötrofikasyon,  
Yaşam döngüsü etki analizi

**Öz:** Bu çalışmada, tam aerobik ve düşük oksijen konsantrasyonlarında eş zamanlı nitrifikasyon-denitrifikasyon (SND) koşullarında, hastane atıksularını arıtan MBR sisteminin çevresel etkileri Yaşam Döngüsü Etki Analizi (YDEA) ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, her iki koşulda da en yüksek çevresel etki tuzlusu ötrofikasyonunda gerçekleşmiştir. Tam aerobik koşullardan SND şartlarına geçildiğinde tatlısu ve tuzlusu ötrofikasyonu için çevresel etkide sırasıyla %30 ve %31 azalma tespit edilmiştir. Enerji tüketiminde %25 azalma gözlenirken, SND şartlarında reaktörden kaynaklanan hava emisyonlarından dolayı küresel ısınma etkisinde %13 artış olabileceği tespit edilmiştir. Tüm etki kategorileri birlikte değerlendirildiğinde, tam aerobik koşullardan SND şartlarına geçişte çevresel etkilerde %30 azalma olacağı tahmin edilmiştir.

## Comparison of Treatment of Hospital Wastewater in Membrane Bioreactor (MBR) under Different Operating Conditions by Life Cycle Impact Analysis

### Keywords

Simultaneous nitrification-denitrification,  
Hospital wastewater,  
Membrane bioreactor,  
Eutrophication,  
Lifecycle impact analysis

**Abstract:** In this study, environmental impacts of the MBR system, which treats hospital wastewater under conditions of full aerobic and simultaneous nitrification-denitrification (SND) at low dissolved oxygen concentrations were investigated by Life Cycle Impact Analysis (LCIA). Our results showed that the highest environmental impact was determined in marine eutrophication in both conditions. The reduction of environmental impacts for freshwater eutrophication and marine eutrophication were calculated at %30 and %31, respectively when the condition changed from fully aerobic to SND. Furthermore, it was determined that a 25% decrease was observed in energy consumption while a 13% increase in the global warming effect was due to air emissions from the SND conditions. When all impact categories are considered together, it is estimated that there will be a 30% reduction in environmental impacts in the transition from fully aerobic condition to SND.

### 1. Giriş

Sağlık kuruluşları, verdikleri hizmete bağlı olarak farklı karakterlerde ve çok çeşitli kirleticiler içeren atıksuların olduğu kuruluşlar olarak ön plana çıkmaktadır. Bu atıksuların içerdikleri farklı kimyasallar, ağır metaller, mikro kirleticiler, dezenfektanlar, deterjanlar, ilaç etken maddeleri ve diğer asit/solventler sebebi ile [1,2], uygun bir şekilde arıtılıp alıcı ortama deşarj edilmeleri önemli bir çevresel konudur. Özellikle, hastane atıksularının doğrudan alıcı ortama deşarj edilmesi gerektiği durumlarda, potansiyel çevresel risklerin önlenmesi için etkin ve verimli arıtma proseslerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra,

deşarj edilen atıksulardaki azot ve fosfor gibi nütrientlerin (besi maddesi) alıcı ortamda ötrofikasyon gibi çevresel sorunlara sebep olması muhtemeldir.

Hastane atıksuları genel olarak Konvansiyonel Aktif Çamur (KAÇ) veya Membran Biyoreaktör (MBR) gibi biyolojik proseslerle arıtılmaktadır [3,4]. MBR teknolojisi, aktif çamur ve membran proseslerin bir kombinasyonu olarak, son yıllarda hastane atıksularının arıtılmasında üzerinde yaygın olarak çalışılan teknolojilerden bir tanesidir. Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ) ve *E. coli* gibi bakterilerin yüksek oranda gideriminin yanı sıra, iyi derecede fiziksel dezenfeksiyon da sağlamaktadır. MBR ile



hastane atıksularının arıtılması üzerine yapılan bir çalışmada KOİ, NH<sub>4</sub>-N, bulanıklık ve *E. coli* giderim verimleri sırasıyla %80, %93, %83 ve %98 olarak rapor edilmiştir [5]. Konvansiyonel parametrelerin yanı sıra, ilaç etken maddelerin gideriminde de MBR teknolojisinin üstünlüğü birçok çalışmada vurgulanmıştır [6,7].

Alıcı ortama deşarj yapması ve bir arıtma teknolojisi kullanması muhtemel sağlık kuruluşları için en önemli kriterler arasında, alıcı ortam kalitesini etkilemeyecek seviyede arıtılmış atıksu deşarjı ve düşük enerji maliyetleri yer almaktadır. Atıksu arıtma tesislerinde (AAT) karbon giderimi önemli bir parametre iken, azot ve fosfor gideriminin hedeflenmesi proseslerinin daha kompleks hale gelmesine ve işletimin güçleşmesine yol açabilmektedir. Fakat özellikle düşük debilere sahip AAT'lerde, alıcı ortam bazlı kriter veya özel bir deşarj durumu olmaması halinde genellikle azot ve fosfor gibi nütrientler için bir limit değer bulunmamaktadır [8]. Ancak deşarj edilen nütrientler, alıcı ortamda ötrofikasyon açısından potansiyel bir tehlike oluşturmaktadır. Bu sebeple, nütrient konsantrasyonlarının arıtılmış suda belli limitlerin altına çekilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Arıtılmış atıksu kalitesinin yanı sıra, AAT'ler için enerji tüketimi de önemli kriterlerdendir. AAT'lerde özellikle KAÇ ünitelerinde havalandırma ihtiyacına bağlı olarak önemli derecede enerji tüketimi gerçekleşmektedir. KAÇ proseslerinde olduğu gibi, MBR'de de hem mikrobiyal faaliyetin sürekliliği, hem de membran yüzeyinde sıyırma etkisi ile membran tıkanmasının önüne geçilmesi için havalandırma uygulanmaktadır. Bu sebeple, son yıllarda KAÇ'larda olduğu gibi, MBR'lerde de enerji tüketimini azaltmaya yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Özellikle merkezi olmayan AAT'ler için iyi kalitede arıtılmış su deşarj ederken, enerji tüketimini de optimizasyonlarla iyileştirebilecek tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, yeni teknolojiler değerlendirilmeden önce, mevcut teknolojilerin optimizasyonu ve modifikasyonları ile bu gerekliliklerin sağlanması hedeflenmektedir [9].

Hem enerji tüketimini azaltmak hem de nütrient giderim performansını artırmak amacıyla uygulanan modifikasyonlardan bir tanesi Eş Zamanlı Nitrifikasyon ve Denitrifikasyon (Simultaneous Nitrification and Denitrification: SND) uygulamasıdır. Başlangıçta bu proses, bir reaktör içerisinde hem nitrifikasyonun hem de denitrifikasyonun yapılması olarak tanımlanmıştır [10]. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda, düşük oksijen konsantrasyonu uygulaması da bu sürece dâhil edilerek, düşük oksijen konsantrasyonlarında SND prosesi çalışmaları yürütülmeye başlamıştır.

Aktif çamur sistemlerinde yaygın olarak test edilen düşük ÇO konsantrasyonlarında SND prosesinin, son yıllarda MBR teknolojisi için uygulanabilirliği üzerine

çalışmalar sürmektedir [11,12]. SND uygulaması ile toplam azot gideriminin arttığı, enerji ve kimyasal gereksiniminin azaldığı, proses tek bir tankta gerçekleştiği için aerobik ve anoksik tanklara ihtiyaç duyulmadığı ve ek karbon ve alkanite ihtiyacı olmaması gibi avantajlar ön plana çıkarılmıştır [13]. Sandip ve Kalyanraman [14], aerobik bir reaktör içerisinde SND ile %80 üzeri azot giderimi gerçekleştirebileceğini raporlamışlardır. Düşük ÇO konsantrasyonlarında (0,30-0,35 mg/L) nütrient konsantrasyonları yüksek olan tuvalet atıksularının (siyah su) MBR ile arıtılması konusunda yapılan bir çalışmada, nitrifikasyon, denitrifikasyon ve toplam azot giderim verimleri sırasıyla %76, %84 ve %70 olarak gerçekleşmiştir. Çalışmada yüksek denitrifikasyon oranlarının sağlanması ile TN giderim verimi de artış göstermiştir [15]. Düşük çözünmüş oksijen (ÇO) konsantrasyonlarında SND prosesinin MBR'de uygulanması ile havalandırma ihtiyacı azalması bir avantaj olarak öne çıkarken, azalan sıyırma etkisi ile membran tıkanma eğiliminin artması bir dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, çıkış nütrient konsantrasyonlarının düşmesi ile alıcı ortam açısından deşarj edilen su kalitesi iyileştirilirken, aerobik/anoksik reaksiyonlardan kaynaklı hava emisyonu kaynakları olan CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> ve N<sub>2</sub>O seviyeleri de değişebilecektir. Tüm avantaj ve dezavantajlar dikkate alındığında, tam aerobik koşullardan SND prosesine geçişte muhtemel çevresel fayda ve zararların karşılaştırılması için bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır. Bu yöntemler arasında en sık kullanılan araç ise Yaşam Döngüsü Analizi (YDA)'dir.

YDA, dünya çapında proses, süreç veya ürünün yanı sıra, atıksu arıtma tesislerinin çevresel performansını değerlendirmek için de geçerli bir araç olarak kullanılmaktadır. Bir tesisin inşaat ömrü boyunca, tüm süreçlerini veya proses özelinde bazı süreçlerini ele alarak çevresel etkilerini değerlendiren bu yaklaşım, arıtma verimi ve deşarj standartları arasında ilişkiler kurmaya ve değerlendirmeye olanak tanır. YDA metodolojisi, kullanılan hammaddeleri, tüketilen kimyasalları, arıtılmış atık su kalitesini, oluşan çamuru, hava emisyonlarını analiz ederek birbiri ile ilişkilendirebilmektedir. YDA çalışması ISO 14040/14044'te tanımlanan aşamalar ile gerçekleştirilmektedir [16]. YDA'nın aşamalarından biri olan Yaşam Döngüsü Etki Analizi (YDEA), çalışmanın kapsamına göre seçilen ve çevresel etkileri belirlenmesi için kullanılan bir YDA aşamasıdır [17].

Bu çalışmada, hastane atıksularının arıtıldığı laboratuvar ölçekli bir MBR sistemi, birisi tam aerobik diğeri ise SND koşullarını sağlayacak şekilde 2 farklı oksijen konsantrasyonunda işletilmiş ve çevresel etkileri karşılaştırılmıştır. İlk aşamada (Faz-1), reaktör ÇO konsantrasyonu >5mg/L, ikinci aşamada ise (Faz-2) SND koşullarında ÇO=0,3 mg/L şartlarında işletim gerçekleştirilmiştir. Her fazda,

arıtılmış suda KOİ, toplam azot, amonyum azotu, nitrit azotu ve nitrat azotu konsantrasyonları analiz edilmiştir. Özellikle alıcı ortamda ötrofikasyona sebep olan azot ve KOİ gibi parametrelerin, standart işletim koşullarından SND'ye geçiş ile analiz edilen konsantrasyonlarına göre hesaplanan çevresel etkileri, YDEA'da yer alan tatlısu ötrofikasyonu ve tuzlusu ötrofikasyonu etki kategorilerinde değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, SND koşullarına geçişte enerji tüketimi ile ilgili de literatür verileri göz önüne alınarak hesaplamalar yapılmıştır. Enerji tüketimi ve nütrient deşarjının yanı sıra, küresel ısınmaya katkı veren hava emisyonlarının oluşması dikkate alınarak Faz-1 ve Faz-2'nin çevresel etkileri, bütüncül bir yaklaşımla, YDA'nın üçüncü aşaması olan YDEA ile gerçekleştirilmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışma kapsamında, bir devlet hastanesi atıksuyundan numuneler alınarak, MBR'de birisi tam aerobik diğeri ise SND koşullarını sağlayacak şekilde iki farklı işletme koşulunda deneysel çalışmalar yürütülmüştür. YDA metodolojisi ile çevresel etkilerin değerlendirilmesi amacıyla, tatlısu ve tuzlusu ötrofikasyonu etki kategorisi için MBR çıkış suyunda analiz edilen azotlu bileşikler ve KOİ analiz sonuçları kullanılmış, küresel ısınma ve enerji tüketimi etki kategorisi için veriler literatürdeki çalışmalardan derlenerek hesaplanmıştır.

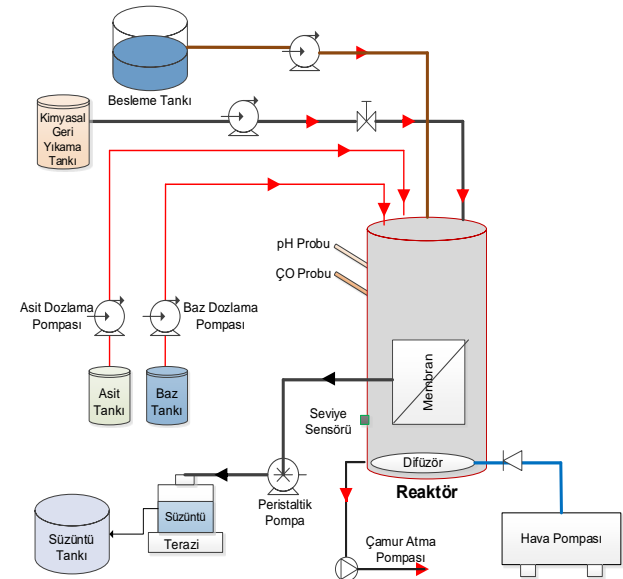
### 2.1. Atıksu numunesi ve analitik parametreler

MBR besleme atıksu numunesi, 201 yataklı, yıl genelindeki yatak doluluk oranı %65 seviyesinde olan bir devlet hastanesi atıksularının toplandığı rögar bağlantı noktasından (kanalizasyon hattına karışmadan önce) 24 saatlik kompozit numune şeklinde alınmıştır. Hastanenin ortalama su tüketimi 135 m<sup>3</sup>/gün civarındadır. Hastanede oluşan atıksular, poliklinik hastaları, çalışanlar, yatan hastalar tarafından insani faaliyetler sonucu oluşan atıksular ve mutfak/çamaşırhane, ameliyathane, tanı/teşhis birimleri ve endoskopi gibi bölümlerin yanı sıra, sterilizasyon ve yüzey temizleme işlemlerinde yıkama vb. amaçlı su kullanımı sonucunda oluşturmaktadır.

Çalışma kapsamında MBR reaktörü, giriş atıksuyu ve arıtılmış atıksuda analizler gerçekleştirilmiştir. pH ve ÇO parametreleri HACH HQ40d multimetre ile takip edilmiştir. Askıda Katı Madde (AKM), Uçucu Askıda Katı Madde (UAKM), bulanıklık, Biyolojik Oksijen İhtiyacı (BOİ<sub>5</sub>) parametreleri Standart Metotta ilgili yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir [18]. Toplam Kjeldahl Azotu (TKN) ve Amonyum Azotu (NH<sub>4</sub>-N) distilasyon ve titrimetrik yöntem ile Standart Metot'a göre gerçekleştirilmiştir. Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ), Nitrit Azotu (NO<sub>2</sub>-N) ve Nitrat Azotu (NO<sub>3</sub>-N) Merck Prove 600 spektrofotometresinde Cell Test kiti ve metodu kullanılarak yapılmıştır.

## 2.2. Membran biyoreaktör (MBR) ve işletme koşulları

Çalışmada, laboratuvar ölçekli MBR sistemi besleme tankı, reaktör, karıştırıcı, membran yıkama pompaları ve tankları, arıtılmış su tankı ve terazisi ile kontrol ünitesinden oluşmuştur (Şekil 1). SCADA (Supervisory Control and Data Acquisition) ile kontrol edilen MBR sistemi, reaktör içerisindeki pH probu ve çözülmüş oksijen probu, reaktör su yüksekliğini (seviyesini) ölçen sensör, trans membran basıncını (TMP) ölçen sensör sisteme ilgili tüm bilgileri bilgisayar üzerinden eşzamanlı (online) olarak aktarmakta ve tam otomasyon ile kontrol imkânı sunmaktadır. Tüm pompaların çalışması ve havalandırma SCADA yazılımı vasıtasıyla otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Bunun yanı sıra, reaktörde hedeflenen ÇO konsantrasyonunun sabit tutulabilmesi için yazılımla kontrol sağlanmıştır. Reaktördeki oksijen probu, Hava Debisi Kontrol Cihazları ile (Mass Flow Controller, MFC) iletişim kurmakta, bu sayede hedeflenen oksijen konsantrasyonuna göre, MFC sistemleri hava debisini kademeli ve kontrollü olarak azaltıp yükseltebilmektedir. Oksijen seviyesindeki salınımların azaltılması ve düzeltilmesi için Proportional Integral Derivative Controller (PID controller), Türkçe karşılığı ile Oransal-İntegral-Türevsel denetleyici kontrol döngüsü kullanılmıştır.



Şekil 1. Laboratuvar ölçekli MBR sistemi planı

Çalışma kapsamında MBR iki farklı koşulda işletilmiştir. 1.Faz'da, >5 mg/L ÇO koşullarında tam aerobik olarak, 2. Faz 'da ise 0,3-0,4 mg/L düşük ÇO konsantrasyonlarında işletim gerçekleştirilerek, azotlu bileşiklerin giderim performansları değerlendirilmiştir. Her iki fazda da çamur yaşı (SRT) 60 gün ve hedef akı 12-15 L/m<sup>2</sup>-h (lmh) olarak seçilmiştir. Her iki işletim koşulunda da reaktöre günlük aynı miktarda (20 L) atıksu beslenmiştir.

Sistemde toplam 0,04 m<sup>2</sup> yüzey alanına sahip, polietersülfon (PES) malzemeden üretilmiş, 0,24 µm gözenek çapına sahip membran modülü kullanılmıştır. Uygulanan işletim döngüsü 9 dakika filtrasyon 1 dakika dinlendirme modundan oluşmuştur. Fazlar arasında membran için kimyasal temizlik prosedürü uygulanmıştır.

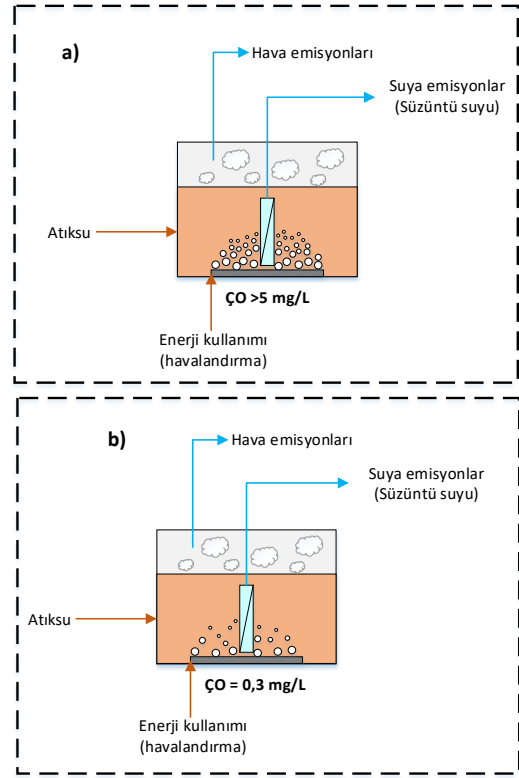
Reaktörün ilk işletmeye alınması aşamasında kullanılacak aşı çamuru, kentsel atıksu arıtma tesisinden alınmıştır. Tesis seçilirken, evsel, endüstriyel ve hastane atıksuyunun karıştığı bir atıksu arıtma tesisi tercih edilmiş ve aşı çamuru arıtma tesisinin son çökeltim havuzu geri devir hattından temin edilmiştir. Reaktör, doğrudan yüksek MLSS konsantrasyonlarında başlayacak şekilde aşı çamuru ile beslenmiştir. Ardından aklımasyon sağlanabilmesi için hastane atıksuyu reaktöre beslenmiş ve reaktörün dengeye gelmesi için 30 gün süre ile reaktörde MLSS konsantrasyonları takip edilmiştir. Reaktörün dengeye gelmesi sonrasında, önce Faz-1, sonrasında Faz-2 koşullarında sistem çalıştırılmıştır. Faz 2'ye geçişte kararlı koşulların sağlanması için sistem 60 gün süre ile düşük ÇO konsantrasyonlarında işletilmiş ve reaktörde MLSS takibi yapılmıştır.

### 2.3. Yaşam döngüsü analizi (YDA)

Çalışmada, çevresel etkilerin karşılaştırılması, ISO 14040'ta tanımlanan YDA'nın, YDEA aşaması kullanılarak gerçekleştirilmiştir [16]. Çalışma kapsamında proses bazında değerlendirme yapılmış ve sistem sınırları "kapıdan kapıya" seçilmiştir. Bu çalışmada YDA kullanılmasının amacı, enerji tüketimi, sucul ortama yapılan kirlilik yükleri ve hava emisyonlarının birlikte karakterize edilip, toplam etkilerin belirlenmesi ve çevresel etkilerin karşılaştırmasının yapılabilmesidir. YDA, amaç ve kapsamın belirlenmesi, envanter analizi, etki değerlendirme ve yorumlama olarak 4 aşamadan oluşmaktadır. Çalışmanın aşamaları, etki kategorileri ve karakterizasyon faktörleri (KF) ile envanter analizi detayları aşağıda sunulmuştur.

#### 2.3.1. Amaç ve kapsam

Çalışmanın amacı, farklı koşullarda işletilen MBR'nin çevresel etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Tek bir proses dikkate alındığı için sistem sınırları "kapıdan kapıya" olarak tanımlanmıştır. Fonksiyonel birim 1 m<sup>3</sup> arıtılmış su olarak belirlenmiştir. Belirlenen kirlilik konsantrasyonları (mg/L türünden), fonksiyonel birimde tanımlanan 1 m<sup>3</sup> arıtılmış atıksu için oluşan kirlilik yükünün hesaplanabilmesi açısından, kg-yük birimine dönüştürülmüştür (kg KOİ/m<sup>3</sup>, kg NH<sub>4</sub>/m<sup>3</sup> vb.). Çalışmanın sistem sınırları Şekil 2'de gösterilmiştir. İnşaat, nakliye ve membranların değişimi gibi detay arka plan prosesleri bu çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.



Şekil 2. YDA sistem sınırları a) Faz-1: ÇO > 5 mg/L b) Faz-2: ÇO = 0,3 mg/L koşulları

#### 2.3.2. Envanter Analizi

Tatlısu ve tuzlu su ötrofikasyonu etki kategorilerinin hesaplanabilmesi için MBR çıkış suyu konsantrasyonları (azotlu bileşikler ve toplam azot, KOİ gibi parametreler) atıksu analizleri ile tespit edilmiştir. Ölçülemeyen fakat etki değerlendirmede kullanılan enerji tüketimi ve sera gazı emisyonları etki kategorisi için literatür verileri ve bazı hesaplamalar kullanılmıştır. MBR'de enerji tüketimlerinin işletme ve konfigürasyona bağlı olarak 0,4-1,3 kWh arasında değiştiği belirtilmiştir [19-21]. Bu çalışma kapsamında, MBR'de tam aerobik (ÇO > 5 mg/L) koşullarda enerji tüketimi, literatür ortalaması olarak 0,71 kWh/m<sup>3</sup> olarak seçilmiş, bununla birlikte alt sınır ve üst sınır değerleri (0,4 ve 1,3 kWh/m<sup>3</sup>) kullanılarak enerji tüketimi etki kategorisi diğer çevresel etki kategorileri ile karşılaştırılmıştır. Düşük ÇO konsantrasyonlarında SND şartlarında ise enerji tüketimlerinin tam aerobik koşullara göre %25-30 civarında azalabildiği gözlenmiştir [22,23]. Bu çalışmada, SND prosesine geçiş ile %25 enerji tasarrufu sağlanabileceği kabul edilerek, enerji tüketimi etkisi değerlendirilmiştir.

Sera gazı emisyonu etki kategorisinin hesaplanması için hava emisyonlarından CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> ve N<sub>2</sub>O dikkate alınmıştır. CH<sub>4</sub> ve N<sub>2</sub>O verileri, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yayınlanan Türkiye Sera Gazı Envanteri Raporu'ndan temin edilmiştir [24]. CO<sub>2</sub> emisyonunun hesaplanmasında, kg KOİ oksidasyonu sonucu oluşan yaklaşık 0,08 kg CO<sub>2</sub>

emisyonu değeri dikkate alınmıştır [25,26]. Böylece, bu çalışmada tespit edilen KOİ kirlilik yükü verisi ile oluşabilecek CO<sub>2</sub> miktarı hesaplanmıştır. Ayrıca enerji tüketiminden kaynaklı CO<sub>2</sub> miktarı da hesaba dahil edilerek, 1 kWh elektrik enerjisi üretimi için yaklaşık 0,58 kg CO<sub>2</sub> eşdeğeri emisyon oluşacağı dikkate alınmıştır [27]. CH<sub>4</sub> için ise, kg KOİ oksidasyonu sonucu yaklaşık 0,15 kg CH<sub>4</sub> oluştuğu raporlanmıştır. N<sub>2</sub>O parametresi ise yüksek ve düşük ÇO konsantrasyonlarında en çok değişkenlik gösteren ve küresel ısınma etkisine KF olarak CO<sub>2</sub>'den 296 kat daha fazla katkıda bulunan bir parametredir. Bu emisyonun tahmini için Denklem 1'deki bağıntı kullanılmıştır [24].

$$N_2O_{emisyon} = N_{çıkış} \times EF_{çıkış} \times 44/28 \quad (1)$$

N<sub>2</sub>O<sub>emisyon</sub>: Oluşacak N<sub>2</sub>O emisyonu, kg N<sub>2</sub>O/yıl  
N<sub>çıkış</sub>: Sucul ortama deşarj edilen azot konsantrasyonu, kg N/yıl  
EF<sub>çıkış</sub>: Atıksuya deşarj edilen N<sub>2</sub>O için emisyon faktörü, kg N<sub>2</sub>O-N/kg N  
44/28: N<sub>2</sub>O-N'in N<sub>2</sub>O dönüşüm faktörü

Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli (IPCC) dokümanından yararlanılarak, emisyon faktörünün (EF) 0,005 kg N<sub>2</sub>O-N/kg-N olarak seçildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada da bu değer ile hesaplamalar yapılmıştır [24].

**Tablo 1.** Etki kategorileri ve karakterizasyon faktörleri

Enerji Tüketimi	Karakterizasyon Faktörü (KF)	Karakterize Etki (KE) Birimi	Etki Değerlendirme Metodu
<b>Elektrik Enerjisi</b>	1	TEP	Kaynak tüketimi/Genel
<b>Tatlısu Ötrofikasyonu</b>			
PO <sub>4</sub>	1		
KOİ	0,022		
NH <sub>4</sub>	0,35	kg PO <sub>4</sub> -eşdeğer	CML 2001
NO <sub>2</sub>	0,1		
NO <sub>3</sub>	0,1		
TN	0,42		
<b>Tuzlusu Ötrofikasyonu</b>			
TN	1		
KOİ	0,05		
NH <sub>4</sub>	0,78	kg N-eşdeğer	TRACI 2.1
NO <sub>2</sub>	0,3		
NO <sub>3</sub>	0,23		
<b>Küresel Isınma</b>			
CO <sub>2</sub>	1		
CH <sub>4</sub>	25	kg CO <sub>2</sub> -eşdeğer	IPCC 2007-GWP100a
N <sub>2</sub> O	296		

Bu çalışmada, Türkiye nüfusu dikkate alınarak, NR'ler Denklem 2 ile hesaplanmıştır.

$$NR_i = \frac{\sum_1^m m_i \times EF_i}{N} \quad (2)$$

NR<sub>i</sub>: i etki kategorisi için normalizasyon referansı, kg eşdeğer bileşen /kişi-yıl  
m<sub>i</sub>: bileşenin emisyon miktarı, kg/yıl  
EF<sub>i</sub>: bileşenin karakterizasyon faktörü  
N: Nüfus, kişi

### 2.3.3. Etki değerlendirme

Etki değerlendirme kapsamında, MBR'nin farklı işletme koşullarında oluşturacağı çevresel etkilerin karşılaştırılması için 4 farklı etki kategorisi seçilmiştir. Bunlar; deşarj edilen atıksudaki nütrientlerin sebep olduğu tatlısu ötrofikasyonu ve tuzlusu ötrofikasyonu, kaynak kullanımı (enerji tüketimi) ve küresel ısınma-100 yıl'dır. Enerji tüketimi etkisi küresel-bölgesel-yerel olarak, ötrofikasyon etkileri yerel olarak ve küresel ısınma etkisi küresel ölçekte seçilmiştir. Çevresel etki kategorilerini oluşturan parametreleri, etki kategorilerinin birimlerine dönüştürmek amacıyla KF'ler kullanılmıştır. Bu faktörler, ReCiPe, CML, IPCC, TRACI gibi etki değerlendirme metodlarında tanımlanmıştır. Etki kategorileri ve kullanılan KF'ler Tablo 1'de verilmiştir.

Her bir çevresel etki kategorisinin kendi içerisinde hesaplanan karakterize etkilerinin (KE) rakamsal boyutları birbirinden farklılık gösterdiğinden, farklı etki kategorilerini aynı ölçekte gösterebilmek için, KE'ler Normalizasyon Referansları (NR) ile çarpılarak Normalize Etkilere (NE) dönüştürülmüş ve bu çalışmaya özgü NE'ler hesaplanmıştır. İlgili etki kategorisi oluşturan parametrelere ait toplam KE, bir bölge, ülke veya dünya nüfusuna bölünerek NF'ler hesaplanmaktadır.

Tatlı ve tuzlu su ötrofikasyonu için NR'ler hesaplanırken, belediyelere bağlı AAT'lerden tatlısu ve tuzlu sulara deşarj edilen atıksu miktarları dikkate alınmıştır [28]. Etki kategorilerini oluşturan her parametre için Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği (SKKY) Tablo 2'si, Tablo 2'de yer almayan parametreler için SKKY Tablo 1'deki limit değerler seviyesinde deşarj yapıldığı kabul edilmiştir [8]. Dolayısıyla "KF x SKKY limit değer x deşarj edilen atıksu miktarı" hesabı, ilgili parametrenin KE'sinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Her parametrenin

KE'si toplanarak toplam nüfusa bölünmüş ve NR'ler hesaplanmıştır. Enerji tüketimi (elektrik enerjisi) için NR, Türkiye'deki biyolojik olarak arıtılan atıksu miktarı [28] ve literatürden derlenen AAT'lerdeki KAÇ spesifik enerji tüketimi verisi (ortalama 0,5 kWh/m<sup>3</sup>) dikkate alınarak hesaplanmıştır. Biyolojik olarak arıtılan yıllık atıksu miktarı ile spesifik enerji tüketimi çarpılarak, yıllık enerji tüketimi belirlenmiştir. AAT'lerde tüketilen yıllık elektrik enerjisi değeri nüfus değerine bölünerek, enerji tüketimi etki kategorisi için NR hesaplanmıştır. Küresel ısınma etkisinin, sadece arıtma sırasında biyolojik reaktörden salınan emisyonlardan kaynakladığı kabul edilmiştir. Hava emisyonları ile ilgili olarak, Türkiye'de kentsel AAT'lerden 2018 yılında salınan CH<sub>4</sub> ve N<sub>2</sub>O emisyonu miktarları [24] ile KF çarpılarak KE'ler belirlenmiştir. AAT'lerden yıllık salınan CO<sub>2</sub> hesabında, kg KOİ oksidasyonu ile oluşacak CO<sub>2</sub> miktarı (0,08 kg), biyolojik olarak yıllık arıtılan atıksu miktarı, kentsel AAT ortalama giriş KOİ konsantrasyonu (500 mg/L kabul edilmiştir) verileri hesaplamalarda kullanılmıştır. Bu veriler yardımıyla yıllık okside edildiği tahmin edilen KOİ yükü ve buna bağlı olarak oluşacak CO<sub>2</sub> emisyonu hesaplanmıştır.

### 2.3.4. Yorumlama

Hesaplanan NE'ler ile çevresel etkiler kendi içerisinde ve birbirleri ile kıyaslanarak karşılaştırılmıştır. Bu sayede enerji, su ve hava emisyonları birbiri ile aynı ölçekte karşılaştırılabilir ve etkilerin boyutları tespit edilmiştir. Envanter analizinde yer almayan kriterler için öneriler sunulmuş ve mevcut verilerin etki değerlendirme süreci üzerinde etkileri tartışılmıştır.

## 3. Bulgular

Bu çalışmada, hastane atıksu karakterizasyonu ve MBR performansı değerlendirilerek, ardından birisi tam aerobik diğeri SND koşullarında işletimin çevresel etkileri karşılaştırılmıştır.

### 3.1. Atıksu karakterizasyonu ve MBR performansının değerlendirilmesi

MBR sisteminin her iki koşulda işletimi süresince giriş atıksuyunun fizikokimyasal karakterizasyonu için ortalama değerler literatür ile karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de verilmiştir. Her iki işletim koşulunda da konvansiyonel parametreler açısından yüksek farklılıklar gözlenmemiştir. Tespit edilen değerler, çoğunlukla literatürde verilen değer aralıklarında yer almaktadır. İki işletim koşulu karşılaştırıldığında, her iki durumda da KOİ giderim verimi >%90 mertebelerindedir. Bu bulgu, tam aerobik ve SND koşullarından bağımsız olarak, KOİ gideriminin yüksek seviyelerde gerçekleştiğini göstermektedir. Düşük ÇO şartlarında KOİ giderim verimlerinin, aerobik koşullardaki giderim verimlerine benzer olduğu yapılan çalışmalarda raporlanmıştır [11]. Tam aerobik koşullarda NH<sub>4</sub>-N giderim verimi %92 iken, SND koşullarında geçişte ÇO konsantrasyonlarının düşmesi ile giderim verimleri %65'e gerilemiştir. Toplam azot parametresinde ise tam aerobik koşullarda giderim verimi %15 iken, SND koşullarına geçişte %51 seviyesine yükselmiştir. Bu sonuçlar, SND koşullarına geçişte deşarj edilen atıksudaki TN konsantrasyonunun düştüğüne işaret etmektedir. SND'ye geçişte gözlenen bir diğere bulgu ise, NO<sub>3</sub>-N konsantrasyonlarıdır. Tam aerobik koşullarda çıkışta NO<sub>3</sub>-N konsantrasyonu 40 mg/L iken, SND koşullarında 11 mg/L seviyelerine düşmüştür. SND prosesine geçişte azalan oksijen konsantrasyonu ile nitrifikasyon performansı düşmüş, buna bağlı olarak da ortaya çıkan NO<sub>3</sub>-N konsantrasyonu düşüş göstermiştir. Bu durum aynı zamanda TN konsantrasyonlarına da yansımıştır. Sonuç olarak nitrifikasyon performansı düşüş gösterirken, arıtılan atıksudaki TN konsantrasyonu da düşüş göstermiş, bu durum deşarj edilen azot yükünü azaltmıştır.

**Tablo 2.** Hastane atıksuyunun konvansiyonel parametreler açısından karakterizasyonu

	Faz-1: ÇO >6 mg/L		Faz-2: ÇO=0,3 mg/L		Ham Hastane atıksuyu- Literatür	Kaynak
	Giriş	Çıkış	Giriş	Çıkış		
KOİ, mg/L	524	27	506	44	263-2325	[29]
NH <sub>4</sub> -N, mg/L	47	3,8	54	19	53-155	[29]
NO <sub>2</sub> -N, mg/L	0,15	0,4	0,25	0,28	0,1-0,58	[30]
NO <sub>3</sub> -N, mg/L	1,15	40	0,47	11	0-16,4	[30]
NH <sub>4</sub> , mg/L	61	4,9	69	24	68-2976	[29]
NO <sub>2</sub> , mg/L	0,49	1,31	0,82	0,92	0,1-0,6	[31]
NO <sub>3</sub> , mg/L	5,1	176	2,1	50	1-2	[31]
TKN, mg/L	53	5,9	61	21	38-105	[29]
TN, mg/L	54	46	62	31	60-230	[31]

### 3.2. Çevresel etkilerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Arıtılabilirlik çalışmasında tespit edilen çıkış suyu konsantrasyonları dikkate alınarak, YDEA metodolojisine göre her iki işletme koşulunun çevresel etkileri farklı etki kategorilerinde karşılaştırılmıştır. Envanter verileri için kullanılan

kaynaklar Tablo 3'te özetlenmiştir. Tatlısu ve Tuzlusu Ötrofikasyonu etki kategorilerine katkı veren parametreler MBR çalışmasının hem Faz-1 hem de Faz-2'sinde analizler ile tespit edilmiştir. Enerji tüketimi ve küresel ısınma etki kategorisi için değerler literatür verilerinden ve hesaplamalar ile belirlenmiştir.

**Tablo 3.** Envanter analizinde kullanılan parametrelere ait açıklamalar

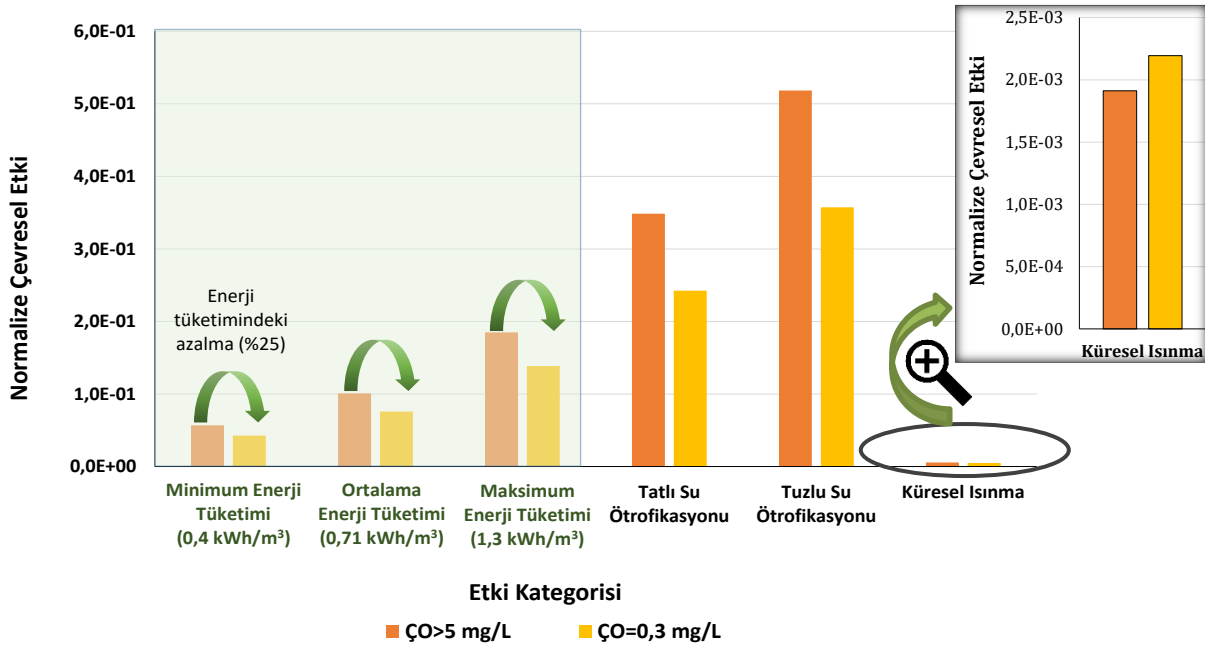
Etki Kategorisi	Parametre	Veri Kaynağı	Açıklama	Değer	Kaynak
<b>Enerji Tüketimi</b>	Elektrik Enerjisi	Literatür	MBR sistemlerinde enerji tüketimleri değişkenlik göstermekle birlikte, literatürde tespit edilen rakamlar 0,4-1,3 kWh/m <sup>3</sup> aralığında değişkenlik göstermektedir.	kWh/m <sup>3</sup>	
				0,65	[34]
				0,8-1,1	[19]
				0,6-1,3	[20]
				0,5	[35]
0,4-0,6	[21]				
<b>Tatlısu Ötrofikasyonu</b>	KOİ NH <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> TN	Faz-1 ve Faz-2 MBR çıkış suyu analiz sonuçları	İşletim süresince, ÇO>5 mg/L ve ÇO=0,3 mg/L koşullarında çıkış suyunda analiz edilen parametrelerdir.	mg/L (Faz-1 - Faz-2)	
				26,5-44	
				4,9-24,4	Bu çalışma sonuçları
				1,31-0,92	
				176-50	
46-30,5					
<b>Tuzlusu Ötrofikasyonu</b>	TN KOİ NH <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	Faz-1 ve Faz-2 MBR çıkış suyu analiz sonuçları	İşletim süresince, ÇO>5 mg/L ve ÇO=0,3 mg/L koşullarında çıkış suyunda analiz edilen parametrelerdir.	mg/L (Faz-1 - Faz-2)	
				46-30,5	
				26,5-44	Bu çalışma sonuçları
				4,9-24,4	
				1,31-0,92	
176-50					
<b>Küresel Isınma</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	Tez ve literatür verileri ile hesaplama	KOİ oksidasyonundan kaynaklı CO <sub>2</sub> emisyonu, kg CO <sub>2</sub> /kg KOİ olarak çalışmalarda belirtilmiştir. CH <sub>4</sub> için emisyon faktörü, kg CH <sub>4</sub> /kg BOİ veya kg KOİ üzerinden hesaplanabilir. Çıkış suyunda analiz edilen ve sucül ortama deşarj edilen N konsantrasyonuna bağlı olarak, TÜİK (2020) raporunda verilen hesaplama yöntemi ile tespit edilmiştir.	0,08	[25,26]
				0,15	[24]
				ÇO konsantrasyonuna göre değişken	[24]

Bir sonraki adım, tespit edilen konsantrasyonların ve değerlerin karakterize edilerek çevresel etki kategorilerinin birimlerine dönüştürülmesidir. Çalışmada belirlenen karakterize çevresel etkiler ve normalize çevresel etkiler Tablo 4'te özetlenmiştir. Tatlısu ötrofikasyonu etki kategorisinin karakterize çevresel etkisi kg PO<sub>4</sub>-eşdeğer/kg birimi ile ifade edildiği için, KF'si 1'dir. PO<sub>4</sub>'ün düşük ÇO konsantrasyonlarında gideriminin, aerobik koşullara göre çok değişkenlik göstermediği kabul edilerek, her iki işletim koşulunda da PO<sub>4</sub>'ün benzer seviyelerde giderileceği varsayılmıştır. Bu sebeple, iki farklı koşulda deşarj edilen atıksudaki PO<sub>4</sub> konsantrasyonunun değişmeyeceği dikkate alınarak, bu parametre kapsam dışı tutulmuştur. Enerji tüketimi etki kategorisinin hesaplanması için kWh değeri Ton Eşdeğer Petrol (TEP) birimine dönüştürülmüştür ve Faz-2'de havalandırma ihtiyacının azalmasına bağlı olarak elektrik enerjisi

tüketiminin %25 azalacağı kabul edilmiştir. Tam aerobik koşullardan, düşük ÇO şartlarında SND prosesine geçiş ile enerji tüketimi azalırken, suya verilen NH<sub>4</sub> konsantrasyonu bir miktar artmakta ve NO<sub>3</sub> konsantrasyonu azalmaktadır. SND mekanizmasından dolayı toplam azot konsantrasyonunda azalma tespit edilmiştir. Bu sebeple, farklı parametrelerdeki değişimlerin toplam çevresel etkiler üzerinde yarattığı eğilimler gözlemlenmiştir. Her iki fazda, normalize edilmemiş durumda KE'lerin büyüklük sıralaması küresel ısınma>tuzlusu ötrofikasyonu>tatlısu ötrofikasyonu>enerji tüketimi şeklindedir. Ancak normalize edilen değerlere bakıldığında sıralama, tuzlusu ötrofikasyonu> tatlısu ötrofikasyonu> enerji tüketimi> küresel ısınmadır (Tablo 4). Bu farklılıkların nedeni, hesaplanan NR'lerdir. Küresel ısınma için gerekli NR hesabı yapılırken Türkiye'deki AAT'lerden kaynaklı emisyonlar dikkate alınmıştır.

Bu bulgular, YDEA çalışmalarında bölgesel veya yerel bir değerlendirme yapıldığında NR'lerin önemini göstermektedir. Mevcut durumda dört etki kategorisinde normalize çevresel etkiler karşılaştırıldığında, en yüksek çevresel etki tuzlusu ötrofikasyonu kategorisindedir. Bu sırayı, tatlısu ötrofikasyonu, enerji tüketimi ve küresel ısınma etkileri takip etmiştir (Şekil 3). En yüksek etkinin tuzlusu ötrofikasyonunda gözlenmesinin sebebi, deşarj edilecek olan azotlu bileşiklerin karakterize çevresel etkilerinin yüksek seviyelerde olmasıdır. Bu tespit, Lopes vd. [17] bulguları ile de uyumludur. Tam aerobik koşullardan SND koşullarına geçişte, arıtılmış suda TN konsantrasyonu düştüğünden, SND şartlarında tüm etki kategorilerinde azalma gözlenmiştir.

Enerji tüketiminin etkisini net olarak belirlemek amacıyla, MBR teknolojisi için literatürde tespit edilen ve Tablo 3'te verilen minimum, ortalama ve maksimum enerji tüketim değerleri (0,4 kWh/m<sup>3</sup>, 0,71 kWh/m<sup>3</sup>, 1,3 kWh/m<sup>3</sup>) ile hesaplanan normalize çevresel etkiler Şekil 3'te gösterilmiştir. Buna göre maksimum enerji tüketiminde dahi, MBR'de tam aerobik koşullarda tespit edilen NE 1,85E-01'dir. Bu değer, tatlısu ötrofikasyonu için tam aerobik koşullarda tespit edilen 3,48E-01 değerinden 1,9 kat daha düşüktür. Dolayısıyla, maksimum enerji tüketimlerinde dahi, enerji tüketiminin etkisi tatlı ve tuzlusu ötrofikasyonu etkisinden düşük, küresel ısınma etkisinden büyüktür.



Şekil 3. Faz-1 ve Faz-2'nin normalize çevresel etkilerinin karşılaştırılması

Tam aerobik koşullardan SND şartlarına geçişte, enerji tüketimi ve tatlı/tuzlusu ötrofikasyonu etkilerinde azalma tespit edilirken, küresel ısınma etkisinde negatif yönde bir eğilim gözlenmiştir. Bu durum, düşük ÇO şartlarında artan N<sub>2</sub>O konsantrasyonlarında ve N<sub>2</sub>O'nun CO<sub>2</sub>'den 296 kat daha küresel ısınmaya katkı vermesinden kaynaklanmaktadır. Düşük ÇO şartlarında N<sub>2</sub>O'nun arttığı daha önceki bilimsel çalışmalarda raporlanmıştır [32,33]

Her bir etki kategorisinde tespit edilen NE'lerin toplam değeri, toplam çevresel etki olarak ifade edilebilmektedir. Tam aerobik işletim koşullarından düşük ÇO şartlarında SND prosesine geçildiğinde hesaplanan çevresel etkilerin toplam değerleri ve aerobik koşullardan SND koşullarına geçişte belirlenen azalma ve artış oranları Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre, Enerji tüketiminde %25 (kabul edilen azalma oranı kadar), tatlısu ve tuzlusu ötrofikasyonunda sırasıyla %30 ve %31

azalma olabileceği tahmin edilmektedir. Bunun yanı sıra küresel ısınma etkisinde %13 oranında bir artış olacağı gözlenmiştir. Bütüncül bir değerlendirme ile toplam çevresel etkinin %30 oranında azalacağını söylemek mümkündür (Tablo 5).

Bu çalışmadaki YDEA kapsamında, konvansiyonel parametreler dikkate alınarak çevresel etkiler karşılaştırılmıştır. MBR'lerin konvansiyonel parametrelerde olduğu kadar, mikrokirleticilerin gideriminde etkili olduğu dikkate alınarak, deşarj edilen atıksudaki kimyasallar ve mikrokirleticiler gibi diğer parametrelerin YDEA kapsamında değerlendirilmesi ile insan sağlığı, toksisite ve sucul toksisite gibi farklı etki kategorileri için hesaplamalar yapılabilir. Bu durumda, genişleyen sistem sınırları ile daha temsil edici sonuçlar almak mümkündür.

**Tablo 4.** Hesaplanan normalizasyon referansları ve normalize çevresel etkiler

Etki Kategorisi	E/T ÇO>5	E/T ÇO=0,3	KF	KE Birimi	ÇO> 5 mg/L koşulları				ÇO=0,3 mg/L koşulları				
					KE	KE Toplam	NR	NE	KE	KE Toplam	NR	NE	
<b>Enerji Tüketimi</b>	<b>TEP</b>												
Elektrik Enerjisi	6,12E-05	4,59E-05	1	TEP	6,12E-05	6,12E-05	0,001	<b>1,01E-01</b>	4,59E-05	4,59E-05	0,001	<b>7,57E-02</b>	
<b>Tatlısu Ötrofikasyonu</b>	<b>kg</b>												
PO <sub>4</sub>	-	-	1		-				-				
KOİ	0,0265	0,044	0,022	kg PO <sub>4</sub> -eşdeğer/kg	5,83E-04	3,94E-02	0,113	<b>3,48E-01</b>	9,68E-04	2,74E-02	0,113	<b>2,42E-01</b>	
NH <sub>4</sub>	0,0049	0,0245	0,35		1,71E-03				8,56E-03				
NO <sub>2</sub>	0,0013	0,0009	0,1		1,31E-04				9,20E-05				
NO <sub>3</sub>	0,1760	0,0496	0,1		1,76E-02				4,96E-03				
TN	0,0461	0,0305	0,42		1,93E-02				1,28E-02				
<b>Tuzlusu Ötrofikasyonu</b>	<b>kg</b>												
TN	0,0461	0,0305	1	kg N-eşdeğer/kg	4,61E-02	9,21E-02	0,178	<b>5,18E-01</b>	3,05E-02	6,35E-02	0,178	<b>3,57E-01</b>	
KOİ	0,0265	0,0440	0,05		1,33E-03				2,20E-03				
NH <sub>4</sub>	0,0049	0,0245	0,78		3,82E-03				1,91E-02				
NO <sub>2</sub>	0,0013	0,0009	0,3		3,94E-04				2,76E-04				
NO <sub>3</sub>	0,1760	0,0496	0,23		4,05E-02				1,14E-02				
<b>Küresel Isınma</b>	<b>kg</b>												
CO <sub>2</sub>	2,12E-03	3,52E-03	1	kg CO <sub>2</sub> -eşdeğer/kg	2,12E-03	2,09E-01	109,1	<b>1,91E-03</b>	3,52E-03	2,39E-01	109,1	<b>2,19E-03</b>	
CH <sub>4</sub>	3,98E-03	6,60E-03	25		9,94E-02				1,65E-01				
N <sub>2</sub> O	3,62E-04	2,40E-04	296		1,07E-01				7,09E-02				
<b>TOPLAM ETKİ</b>								<b>9,70E-01</b>	<b>TOPLAM ETKİ</b>				<b>6,78E-01</b>
E/T: Emisyon/tüketim	KF: Karakterizasyon faktörü	KE: Karakterize etki	NR: Normalizasyon referansı	NE: Normalize etki									



**Tablo 5.** Normalize çevresel etkiler

Etki Kategorisi	Karakterize Etkinin Birimi	Normalize Etkiler		% Değişim
		ÇO>5 mg/L	ÇO=0,3 mg/L	
Enerji Tüketimi	kg eşdeğer petrol	1,01E-01	7,57E-02	25 Azalma
Tatlısu Ötrofikasyonu	kg PO <sub>4</sub> -eşdeğer/kg	3,48E-01	2,42E-01	30 Azalma
Tuzlusu Ötrofikasyonu	kg N-eşdeğer/kg	5,18E-01	3,57E-01	31 Azalma
Küresel Isınma	kg CO <sub>2</sub> -eşdeğer/kg	1,91E-03	2,19E-03	13 Artış
<b>TOPLAM ETKİ</b>		9,70E-01	6,78E-01	<b>30 Azalma</b>

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, hastane atıksularının yerinde arıtılması gerektiği durumlarda, MBR teknolojisinin tam aerobik ve SND prosesi ile işletilmesinin çevresel etkileri Yaşam Döngüsü Etki Analizi (YDEA) metodolojisi ile karşılaştırılmıştır. SND prosesine geçişte azalan enerji tüketimleri ve deşarj edilen toplam azot yükünün azalması ile çevresel etkilerde önemli bir azalma gözlenirken, bazı hava emisyonlarının etkileri sebebi ile negatif yönde de çevresel etkiler tespit edilmiştir. Tam aerobik işletim koşullarından SND şartlarına geçildiğinde enerji tüketiminde %25, tatlısu ve tuzlusu ötrofikasyonunda sırasıyla %30 ve %31 azalma gözlenirken, küresel ısınma etkisinde %13 oranında bir artış olacağı hesaplanmıştır. Bu artış, düşük ÇO şartlarında aerobik reaktörde konsantrasyonu artması muhtemel N<sub>2</sub>O'dan kaynaklanmaktadır. Toplam çevresel etkide ise %30 oranında azalma sağlanacağı tahmin edilmiştir. Çalışma kapsamında sistem sınırları "kapıdan kapıya" konseptinde, sadece proses bazında değerlendirmeye alınmıştır. "Beşikten mezara" yaklaşımı uygulandığında, prosese giren her bir girdinin üretimine ait YDA verisi de (arka plan prosesleri) dahil olacağı için çevresel etkilerin boyutlarında farklılıklar gözlenebilir. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde, kurulacak bir arıtma sisteminin çevresel etkilerinin YDA yazılımları ve veritabanları yardımıyla bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi farklı çevresel etkilerin karşılaştırılmasına olanak vermekte ve karar verme sürecinde oldukça faydalı görülmektedir. Bunun yanı sıra, MBR prosesinin önüne veya sonrasına herhangi bir proses eklenmesi durumunda da (ön denitrifikasyon gibi) etki seviyelerinde değişiklikler gözlenebilir.

#### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Verlicchi, P., Aukidy, M. Al., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D. 2012. Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 430, 109–118.
- [2] Carraro, E., Bonetta, S., Bertino, C., Lorenzi, E., Bonetta, S., Gilli, G. 2016. Hospital effluents management: Chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries, *Journal of Environmental Management*, 168, 185–199.
- [3] Chonova, T., Keck, F., Labanowski, J., Montuelle, B., Rimet, F., Bouchez, A. 2016. Separate treatment of hospital and urban wastewaters: A real scale comparison of effluents and their effect on microbial communities. *Science of the Total Environment*, 542, 965–975.
- [4] Alrhoun, M., Carrion, C., Casellas, M., Dagot, C. 2014. Hospital Wastewater Treatment by Membrane Bioreactor: Performance and Impact on the Biomasses. *International Conference on Civil and Environmental Engineering (BCEE-2014)*, March 17-18, 95–101.
- [5] Wen, X., Ding, H., Huang, X., Liu, R. 2004. Treatment of hospital wastewater using a submerged membrane bioreactor. *Process Biochemistry*, 39, 1427–1431.
- [6] Tambosi, J.L., de Sena, R.F., Favier, M., Gebhardt, W., José, H.J., Schröder, H.F. 2010. Removal of pharmaceutical compounds in membrane bioreactors (MBR) applying submerged membranes. *Desalination*, 261(1-2), 148–156.
- [7] Shojaee Nasirabadi, P., Saljoughi E., Mousavi, S.M. 2016. Membrane processes used for removal of pharmaceuticals, hormones, endocrine disruptors and their metabolites from wastewaters: a review, *Desalination and Water Treatment*, 3994, 1–30.
- [8] ÇŞB (Mülga Çevre ve Şehircilik Bakanlığı). 2004. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği. <https://cygm.csb.gov.tr/yonetmelikler> (Erişim Tarihi 1.11.2020).

- [9] TÜBİTAK-MAM. 2018. Enerji Verimli ve Enerji Pozitif Atıksu Arıtma Tesislerinin Geliştirilmesi Projesi. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı 5178602, 320.
- [10] Metcalf and Eddy (Ed. ). 1991. Wastewater Engineering: Treatment Disposal Reuse. 3rd edition. McGraw-Hill, New York (N.Y.), 1334p.
- [11] Hocaoglu, S.M., Insel, G., Cokgor, U.U., Orhon, D. 2011. Effect of low dissolved oxygen on simultaneous nitrification and denitrification in a membrane bioreactor treating black water. *Bioresource Technology*, 102, 4333–4340.
- [12] Insel, G., Erol, S., Övez S. 2014. Effect of simultaneous nitrification and denitrification on nitrogen removal performance and filamentous microorganism diversity of a full-scale MBR plant. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 37, 2163–2173.
- [13] Sager, A.E. 2016. Experimental Studies of Simultaneous Nitrification Denitrification and Phosphorus Removal at Falkenburg Advanced Wastewater Treatment Plant. University of South Florida, Department of Civil and Environmental Engineering, Master Thesis, 88p, Florida.
- [14] Sandip, M., Kalyanraman, V. 2017. Existing biological nitrogen removal processes and current scope of advancement. *Research Journal of Chemistry and Environment*, 21, 43–53.
- [15] Hocaoglu, S.M. 2010. Mechanisms and Modelling of Segregated Household Wastewater Treatment by Membrane Bioreactor. Istanbul Technical University, Environmental Engineering, Ph.D. Thesis, 270p, İstanbul.
- [16] ISO (International Organization for Standardization). 2006. ISO 14040: Environmental management—Life cycle assessment—Principles and framework. Geneva, Switzerland.
- [17] Lopes, T.A. de S., Queiroz, L.M., Kiperstok, A. 2018. Environmental performance of a full-scale wastewater treatment plant applying Life Cycle Assessment. *Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science (AMBIAGUA)*, 13, 1.
- [18] APHA. 2012. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 20th Edition, American Public Health Association, 1216, Washington.
- [19] Krzeminski, P., van der Graaf, J.H.J.M., van Lier, J.B. 2012. Specific energy consumption of membrane bioreactor (MBR) for sewage treatment. *Water Science and Technology*, 65, 380–392.
- [20] Barillon, B., Ruel, S.M., Langlais C., Lazarova, V. 2013. Energy efficiency in membrane bioreactors. *Water Science and Technology*, 67, 2685–2691.
- [21] Xiao, K., XU, Y., Liang, S., LEI, T., Sun, J., Wen X. et al. 2014. Engineering application of membrane bioreactor for wastewater treatment in China: current state and future prospect. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 8, 805–819.
- [22] Keene, N.A., Reusser, S.R., Scarborough, A.L., Grooms, M. J., Seib, M., Santo Domingo, D.R., Noguera, J. 2017. Pilot plant demonstration of stable and efficient high rate biological nutrient removal with low dissolved oxygen conditions, *Water Resource*, 121, 72–85.
- [23] Shi, C.Y. 2011. Mass Flow and Energy Efficiency of Municipal Wastewater Treatment Plants. IWA Publishing. London, 105p.
- [24] TÜİK. 2020. Turkish Greenhouse gas inventory report 1990–2018, Türkiye İstatistik Kurumu, 568s.
- [25] Metz, B., Kuijpers, L., Solomon, S., Andersen, S.O., Davidson, O., Pons, J. et al. 2005. Safeguarding the Ozone Layer and the Global Climate System: Issues Related to Hydrofluorocarbons and Perfluorocarbons, Report No:-, 478p.
- [26] Campos, J.L., Valenzuela-Heredia, D., Pedrouso, A., Val Del Río, A., Belmonte M., Mosquera-Corral, A. 2016. Greenhouse Gases Emissions from Wastewater Treatment Plants: Minimization, Treatment, and Prevention. *Journal of Chemistry*, 3796352, 1-12.
- [27] Ecoinvent. 2012. Electricity Production Mix, APOS, U - TR, Ecoinvent Apos Unit Process. <https://ecoinvent.org/the-ecoinvent-database/sectors/electricity/> (Erişim Tarihi: 5.11.2020).
- [28] TÜİK. 2018. Atıksu İstatistikleri, Türkiye İstatistik Kurumu, Çevre ve Enerji İstatistikleri, Belediye Atıksu Göstergeleri.
- [29] Hocaoglu, S.M., Celebi, M.D., Basturk I., Partal, R. 2021. Treatment-based hospital wastewater characterization and fractionation of pollutants, *Journal of Water Process Engineering*. 43, 102205.
- [30] Al-Hashimia, M.A.I., and Jasema, Y.I. 2013. Performance of Sequencing Anoxic / Anaerobic Membrane Bioreactor (Sam) System in Hospital Wastewater Treatment and Reuse. *European Scientific Journal* 9 (15), 169–180.
- [31] Verlicchi, P. ed. 2018. Hospital Wastewaters - Characteristics, Management, Treatment and Environmental Risks. Springer, Italy, 243p.

- [32] Tumendelger, A., Alshboul, Z., Lorke, A. 2019. Methane and nitrous oxide emission from different treatment units of municipal wastewater treatment plants in Southwest Germany. PLoS One, 14 (1), 1–17.
- [33] Kampschreur, M.J., Temmink, H., Kleerebezem, R., Jetten, M.S.M., van Loosdrecht, M.C.M. 2009. Nitrous oxide emission during wastewater treatment. Water Research, 43(17), 4093–4103.
- [34] Brepols, C., Drensla, K., Janot, A., Schafer, H. 2020. Energy reduction at a large-scale MBR: the Nordkanal experience. <https://www.thembrsite.com/features/energy-reduction-at-a-large-scale-mbr-the-nordkanal-experience> (Erişim Tarihi: 1.11.2020).
- [35] Buer, T., and Cumin, J. 2010. MBR module design and operation. Desalination, 250(3), 1073–1077.

## Şekil Hafızalı Alaşımların Farklı Kesici Takım Malzemeleri Kullanarak Alın Frezeleme ile İşlenmesinde Kesme Hızlarının Takım Aşınması Oluşumu ve İlerlemesine Etkisinin İncelenmesi

Eren KAYA\*<sup>1</sup>, İrfan KAYA<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Eskişehir Teknik Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, 26555, Eskişehir, Türkiye

(Alınış / Received: 27.06.2022, Kabul / Accepted: 05.12.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

NiTi,  
Yüksek hız,  
Frezeleme,  
Takım aşınması,  
Kesici takım

**Öz:** NiTi şekil hafızalı alaşımların kullanımı, fonksiyonel ve mekanik özellikleri nedeniyle, gün geçtikçe artmaya başlamıştır. Öte yandan, alaşımın termal ve mekanik özellikleri nedeniyle talaşlı imalat ile işlenebilirliği oldukça güçtür. Bu kapsamda karşılaşılan problemlerin başında takım aşınması gelmektedir. Önceki araştırmalara bakıldığında, gerçekleştirilmiş çalışmaların karbür ve kaplamalı karbür kesici takımlar ile geleneksel kesme hızlarında planlandığı görülmektedir. Bu çalışmada şekil hafızalı alaşımların, karbür, CBN ve whisker seramik kesici takımlar ile yüksek kesme hızlarında frezelenmesi ve takım aşınması davranışlarının incelenmesi hedeflenmiştir. Deneylerde kullanılan kesme hızları şunlardır: 100, 200, 300 ve 400 m/dk. Takım aşınması analizleri göstermiştir ki takım ömrü ve aşınma davranışı, kesme hızı değişimine göre değişiklik göstermektedir. 100 ve 200 m/dk kesme hızlarında karbür ve kaplamalı karbür kesici takımlar yüksek kesme ömrü sergilemiştir. Kesme hızı 300 ve 400 m/dk değerlerine arttırıldığında, seramik ve CBN kesici takımların kesme ömrünün nispeten arttığı, karbür ve kaplamalı karbür kesici takım ömürlerinin ciddi düzeyde azaldığı görülmüştür. Gözlemlenen aşınma mekanizmaları; abrazyon, adeziv, oksidasyon ve kimyasal aşınma olarak sıralanabilir.

## Investigation of Effects of Cutting Speed on Tool Wear Formation and Progression During Face Milling of Shape Memory Alloys Using Different Cutting Tool Materials

### Keywords

NiTi,  
High speed,  
Milling,  
Tool wear,  
Cutting tool

**Abstract:** Use of NiTi shape memory alloys are increasing due to functional and mechanical properties of these alloys. However, machinability of them quite poor because of thermal and mechanical properties of the alloy. In this context, the main problem is tool wear. The previous work have been planned with coated and uncoated carbide cutting tools and conventional cutting speed values. In this work, high-speed milling of shape memory alloys using carbide, CBN and whisker ceramic cutting tools and investigation of tool wear behaviors are aimed. The cutting speed values used in the experiments are as follows: 100, 200, 300 and 400 m/min. The tool wear analysis showed that tool life and tool wear behavior change upon the cutting speed value. At the cutting speed values of 100 and 200 m/min, carbide cutting tools performed a long tool life. When the cutting speed was increased to 300 and 400 m/min, it was seen that the tool life of ceramic and CBN cutting tools relatively increased and that of carbide and coated carbide tools dramatically decreased. The observed wear mechanisms are abrasive, adhesive, oxidative and chemical wear.

### 1. Giriş

Son yüzyılda malzeme bilimi ve mühendisliğinde kaydedilen büyük gelişmeler ile malzemelerin mikro yapılarının daha iyi anlaşılması ve üretimleri kapsamında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Önceleri malzemelerden genel olarak beklenen

özelliğ mukavim olması iken yeni malzemelerin keşfi ile bu durum değişmiştir. Günümüzde hafif, mukavim ve fonksiyonel malzemelerin talep edilmesi, "aktif malzemeler" olarak da adlandırılan bir malzeme grubunun oluşmasını sağlamıştır. Şekil hafızalı alaşımlar (SHA), özel bir sınıfta bulunan aktif malzemelerdir ve bazı uyarıları almalarını müteakip

esas şekillerine geri dönmektedirler. Genel olarak bu uyarılar, gerilim kaynaklı deformasyon ile ısı veya manyetik alan olarak sıralanabilir [1]. ŞHA'ların sunduğu bazı ilgi çekici özellikler şunlardır; mekanik yüklemeye esnasında yüksek derecede geri dönebilir gerinim alabilmeleri (süper elastiklik), ısıtılma sonucu esas şeklin geri kazanılması (şekil hafızası özelliği) ve biyo- uyumluluk. Nikel Titanyum (NiTi) ŞHA'ların diğer şekil hafızalı malzemelere göre oldukça yüksek aktivasyon enerjisi ve mekanik mukavemet sağladığı bilinmektedir. Fonksiyonel performanslarının daha yüksek olması ve biyo- uyumlu olmaları nedeniyle, NiTi bazlı alaşımlar en fazla araştırılan ve kullanılan ŞHA'lar olmuştur [2].

Talaşlı imalat yöntemi yaygınlığı, uygulanabilirliği, doğru ölçüde parça çıkarma kabiliyeti ve malzemeye verdiği hasarın minimum olması nedenleriyle en sık kullanılan imalat yöntemlerinden biridir. NiTi ŞHA'lardan imal edilen parçaların, bu alaşımların kullanım alanları dikkate alındığında (biyomedikal, otomotiv, havacılık ve uzay), boyutsal ve şekilsel olarak hassas olması gerekmektedir [1, 3]. Bu parçaların imalatı için çeşitli imalat yöntemleri kullanılıyor olsa da kabiliyetleri nedeniyle en uygun yöntem talaşlı imalattır. NiTi ŞHA parçaların, esas olarak malzemenin fonksiyonel özellikleri nedeniyle tercih edildiği göz önüne alındığında, talaşlı imalat sürecinin parçanın fonksiyonel özelliklerine olan etkisinin de değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir. Zira bu etkilerin negatif olması durumunda, final parçadan beklenen fonksiyonel özellikler azalmış ya da tamamıyla yok olmuş olabilecektir [4]. Öte yandan NiTi ŞHA'ların işlenebilirliği kapsamında gerçekleştirilmiş olan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır [5].

Freze işleminin talaşlı imalat yönteminde oldukça büyük bir yeri vardır. Freze ile işlemin mekanikleri, torna ile işlemeye çok benzer de olsa, işlenebilirlik davranışları bu prosesin kesintili olmasından dolayı torna prosesine göre farklılık gösterebilir. Huang, kesme hızı, ilerleme ve kesme derinliği parametrelerinin işlenebilirlik yanıtları üzerine olan etkilerini oda şartlarında östenit fazında olan Ni50.6Ti49.4 (at%) alaşımının freze prosesi ile işlenmesi için araştırmıştır [6]. Kesici takım olarak 10 mm çapında, kaplamasız karbür parmak freze kullanılmıştır. Deneyler esnasında oldukça geniş bir deney matrisi araştırılmıştır ( $V_c = 5 - 500$  m/dk,  $f = 50 - 1000$  mm/dk,  $a_p = 0,05 - 0,5$  mm,  $a_e = 2,54$  mm). Kesme hızının  $V_c = 5$  ve  $50$  m/dk arasında olması durumunda, yüksek kesme kuvvetleri (25 N), yüksek takım aşınması ve yüksek yüzey pürüzlülüğü (0,8  $\mu$ m, Ra) oluştuğu bildirilmiştir. Guo vd. Ni50.8Ti49.2 alaşımının, freze ile işlenmesinden sonraki yüzey bütünlüğü karakteristiklerini AlTiN/TiN kaplamalı karbür kesici takımlar kullanarak araştırmıştır [7]. Araştırma sonucunda raporlanan aşınma tipleri çentik aşınması, tane kopması, yan yüzey aşınması ve

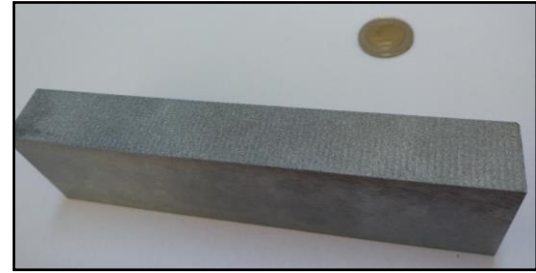
kaplama soyulması olarak sıralanabilir. En iyi yüzey kalitesi değeri (Ra),  $f = 200$  mm/dk ilerleme değeri kullanıldığında elde edilmiştir.

Bu çalışmada östenitik eşatomik NiTi şekil hafızalı alaşımların freze imalat yöntemleri ile işlenebilirliği araştırılmıştır. Bunun için kaplamalı ve kaplamasız tungsten karbür kesici takımların yanında, tarihsel süreci daha yeni olan yüksek sertlikteki kesici takımlar (whisker seramik, CBN) da kullanılmıştır. Araştırmanın amaçlarından birisinin de işlenebilirliğin iyileştirilmesi olduğundan, literatürde sonuçları bulunmayan yüksek kesme hızları deneysel olarak uygulanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. İş parçası malzemesi

Araştırmada çalışılan alaşım içeriği Ni50Ti50 (at%) olan oda sıcaklığında östenit faza sahip eş-atomik NiTi malzeme, boyutları 40x20x150 mm ölçülerinde dikdörtgenler prizması şeklinde Baoji Seabird Metal Material Co. Ltd. firmasından temin edilmiştir (Şekil 1).

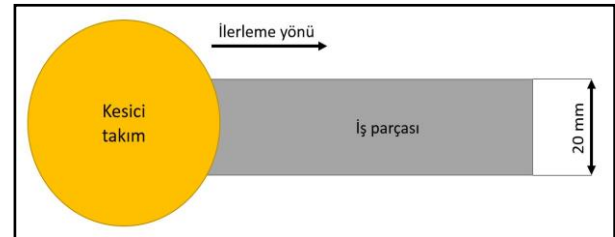


Şekil 1. İşlenmemiş freze numunesi

Alaşımlar tedarikçi firma tarafından vakum ark ergitme döküm ve ardından sıcak haddeme yöntemleri ile üretilmiştir.

### 2.2. Freze prosesi

Frezeleme işlemlerinde LER VQ 110 marka (25 HP iş mili gücü) CNC kontrollü, 4 eksenli dik işleme tezgâhı kullanılmıştır. Frezeleme işlemleri yüzey frezeleme olarak gerçekleştirilmiştir. Freze takımı parça yüzey genişliği boyunca (radyal kesme derinliği) sabit paso olacak şekilde ilerleme hareketi sağlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Freze operasyonunda kullanılan yüzey frezeleme hareketi

### 2.3. Kesici takım

Farklı kesici takım malzemelerinin davranışlarını araştırabilmek için geniş bir kesici uç malzemesi yelpazesi oluşturulmuş olup değiştirilebilir uçlu kesici takım kullanılmıştır. Takım geometrisinin tüm deneyler boyunca sabit tutulması hedeflendiğinden, aynı uç tutucu, tüm takım konfigürasyonları için ortak kullanılmıştır. Bunun için 3 ağızlı ve TPKN ISO kod geometrisinde kesici uca uygun tutucu kullanılmıştır. Tezgâh-takım bağlantısı, BT50 takım tutucu ile gerçekleştirilmiştir.

Freze operasyonunda Whisker seramik, yüksek içerikli CBN (yCBN), çok katmanlı PVD kaplamalı tungsten karbür (WC - PVD) ve kaplamasız tungsten karbür (WC) kesici takım malzemeleri kullanılmıştır. Freze operasyonunda kullanılan kesici takımların bazı geometrik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Frezeleme işleminde kullanılan kesici takımların bazı özellikleri

Malzeme (Kalite)	Kesici uç ISO kodu	Takım çapı, mm	Uç rad., mm	Talaş açısı, °	Kesme kenarı açısı, °
Whisker (KY 4300)	TPGN 220412	63	1,2	5	30
yCBN (KB 1630)	TPGN 220408	63	0,8	5	30
WC (PVD) (KCU 10)	TPGN 220408	63	0,8	5	30
WC (K 68)	TPGN 220408	63	0,8	5	30

### 2.4. Kesme parametreleri

NiTi alaşımının frezeleme ile işlenmesinde kesme hızlarının takım aşınması oluşumu ve ilerlemesi üzerine etkisini incelemek için  $V_c = 100, 200, 300$  ve  $400$  m/dk kesme hızları seçilmiştir. Tüm freze işlemlerinde sabit ilerleme ( $f_z = 0,05$  mm/dev/diş) ile aksel ( $a_p = 0,2$  mm) ve radyal kesme derinliği ( $a_e = 20$  mm) kullanılmıştır. Tüm kesimler kuru kesim şartı altında gerçekleştirilmiştir.

### 2.5. Takım aşınması analizi

Takım aşınması analizleri ISO 3685 takım ömrü testi standartlarına göre gerçekleştirilmiştir. Bu standartlara göre takım ömrünün tamamlanmış sayılması için takım ömrü kriterlerinden birisinin sağlanmış olması gerekmektedir. Bu kriterler şu şekilde sıralanabilir:

- Ortalama yan yüzey aşınmasının,  $0,3$  mm değerine ulaşması ( $VB_{ort} > 0,3$  mm)
- Maksimum yan yüzey aşınmasının  $0,4$  mm değerine ulaşması ( $VB_{maks} > 0,4$  mm)
- Çentik aşınmasının  $0,6$  mm değerine ulaşması ( $VB_{ç} > 0,6$  mm)
- Kesme kenarında meydana gelen aşırı dökülme ya da kesme kenarında kırılma

ISO 3685 gereğince deney matrisinde bulunan her bir koşuldaki takım aşınmasının ölçülmesi ve takım ömrünün belirlenmesi için kesme işlemi belirli bir uzunlukta gerçekleştirilmiş ve ardından kesici takım optik mikroskopta analiz edilmiştir. Bu analizde hem aşınma miktarı ölçülmüş hem de aşınma tipleri ve kesici kenarın durumu değerlendirilmiştir. Eğer yukarıda belirtilen kriterlere göre takım ömrü tamamlanmamış ise, kesme ve ardından takım aşınması analizine devam edilmiştir. Bu işleme, takım ömrü tamamlanıncaya kadar devam edilmiştir. Takım aşınması analizleri için Nikon marka optik mikroskop kullanılmıştır.

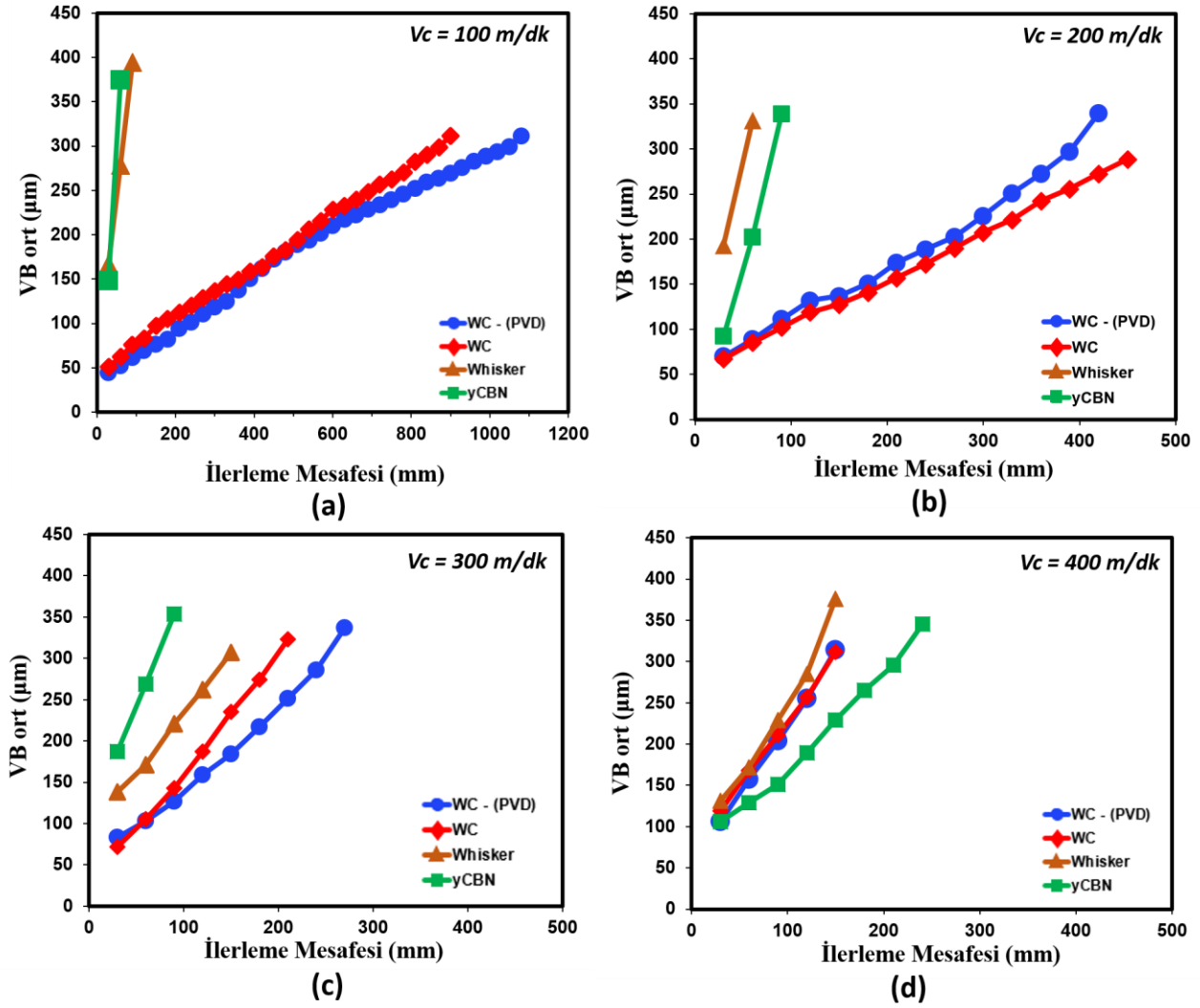
Aşınma analizi için uygulanan kesme aralıkları ise ilerleme mesafesi cinsinden belirlenmiştir. Bunun için  $l = 30$  mm ilerleme mesafesi kullanılmıştır. Bu durumda her bir kesme aralığı için kaldırılan talaş hacmi  $120$  mm<sup>3</sup> olmaktadır.

### 3. Bulgular

4 farklı kesici uç malzemesi için yüksek hızlı frezeleme ( $V_c = 100, 200, 300$  ve  $400$  m/dk) işlemi gerçekleştirilmiştir. Şekil 3(a)'da  $V_c = 100$  m/dk kesme hızı ile frezeleme neticesinde oluşan yan yüzey aşınması ilerlemeleri ve takım ömürleri verilmiştir. Whisker ve yCBN kesici takımlar çok çabuk aşınmış ve oldukça kısa bir takım ömrü ile sonuçlanmışlardır. WC ve WC-(PVD) kesici takımlar ise birbirlerine benzer aşınma ilerlemesi göstermişlerdir. Bu kesme hızı kullanıldığında en uzun takım ömrü, WC-(PVD) kesici takım tarafından sağlanmıştır ( $1080$  mm).

Şekil 3(b)'de  $V_c = 200$  m/dk kesme hızında gerçekleşen yan yüzey aşınmalarının ilerleme mesafesine göre değişimi verilmiştir. Yüksek sertlikteki kesici takımların ömrü  $V_c = 100$  m/dk değerine göre büyük değişiklik göstermemiştir. WC ve kaplamalı WC kesici takımların ömrü, artan kesme hızı ile birlikte büyük düşüş göstermiştir. Bu beklenen durum, artan kesme sıcaklıkları ile tungsten karbür takımlardaki kobalt fazının ergimesi ile kesici takımın sertliğindeki ve aşınma direncindeki düşüşten kaynaklanmaktadır. Bir önceki kesme hızında kaplamalı WC takım en uzun kesme mesafesini gerçekleştirirken,  $V_c = 200$  m/dk değerinde, WC takımın daha uzun kesme ömrünü sağladığı görülmektedir.

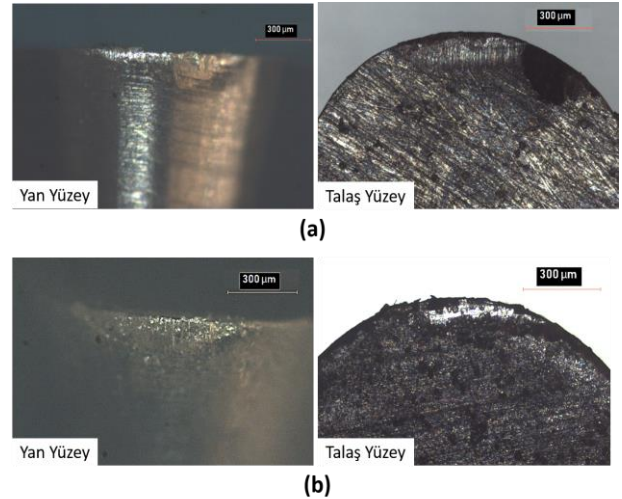
Şekil 3(c)'de  $V_c = 300$  m/dk kesme hızında gerçekleşen yan yüzey aşınmalarının ilerleme mesafesine göre değişimi verilmiştir. Kesme hızının artması ile birlikte, yüksek sertlikteki kesici takımların kesme ömrünün arttığı görülmektedir. WC ve kaplamalı WC takımların kesme ömürleri ise daha düşük kesme hızlarına göre azalmıştır. Ancak yine de yCBN ve Whisker kesici takımlardan fazladır



Şekil 3. a)  $V_c = 100$  m/dk, b)  $V_c = 200$  m/dk, c)  $V_c = 300$  m/dk ve d)  $V_c = 400$  m/dk kesme hızları için ortalama yan yüzey aşınması ilerlemesi ve takım ömrü

Şekil 3(d)'de  $V_c = 400$  m/dk kesme hızında gerçekleşen yan yüzey aşınmalarının ilerleme mesafesine göre değişimi verilmiştir. WC ve kaplamalı WC kesici takımın kesme ömrü daha da kısalarak 150 mm değerine inmiştir. Bu durum, kesici uç yapısındaki bağlayıcı fazın termal yumuşama ile ergimesi ve sertliğinin düşmesinden kaynaklanmaktadır. Whisker kesici takım, karbür takımlarla aynı kesme ömrünü sağlamıştır. yCBN kesici takım ise,  $V_c = 400$  m/dk kesme hızı kullanıldığında, en uzun takım ömrünü sağlamıştır.

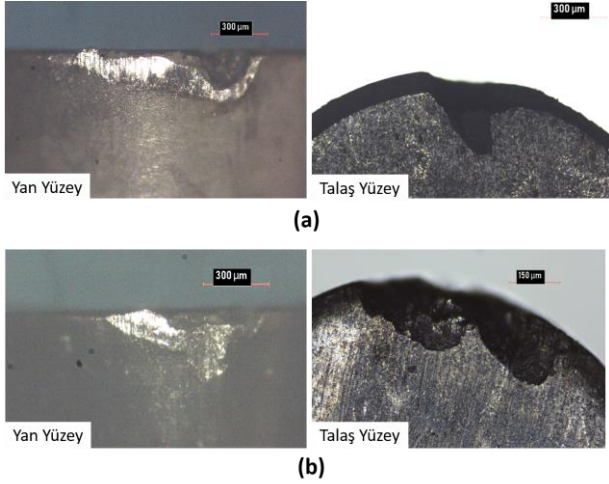
Şekil 4(a) ve 4(b)'de sırasıyla WC ve kaplamalı WC kesici takımlar için  $V_c = 100$  m/dk kesme hızı kullanıldığında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. WC ve kaplamalı WC kesici takımlarda mikro parçacık kopması başlangıcı ve yan yüzey aşınması görülmektedir [8]. Ancak bu takımlarda talaş yüzeyi ve yan yüzeyde oluşan abrazyon aşınmanın daha baskın olduğu görülmektedir.



Şekil 4. a) WC, b) kaplamalı WC kesici takımlar için  $V_c = 100$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

Özellikle talaş yüzeyinde oluşan adezyon yüksek sertlikteki takımlara göre daha belirgin durumdadır. Kaplamasız WC kesici takımında oluşan çentik aşınmasının, kesici takım sertliğinin kaplamalı WC takıma göre daha düşük olmasından ve işleme sertleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

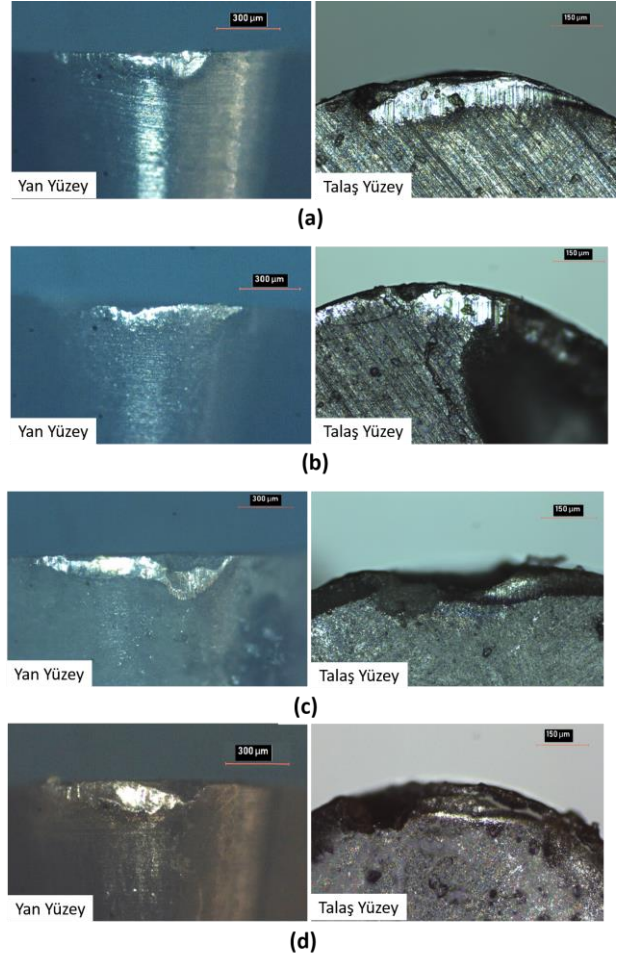
Şekil 5(a) ve 5(b)'de sırasıyla Whisker seramik ve yCBN kesici takımlar için yine  $V_c = 100$  m/dk kesme hızında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir.



**Şekil 5.** a) Whisker, b) yCBN kesici takımlar için  $V_c = 100$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

Yüksek sertlikteki yCBN ve Whisker kesici takımların aşınma davranışlarının oldukça benzer olduğu görülmektedir. Talaş yüzeyinde köşe kırılması oluşumu başlangıcı görülmektedir. Buna neden olan faktörler çentik aşınması ve hızlı ilerleyen parçacık kopmasıdır. İş parçasının işleme sertleşmesi geçirmesinin, çentik aşınması oluşumuna katkısı büyüktür. Öte yandan yCBN takımında bir miktar adezyon görülmektedir. Bu durumun kesici takımındaki bağlayıcı fazın ergimesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. yCBN ve Whisker kesici takımında gözlemlenen yan yüzey aşınmasının, kesici kenar dökülmesi ve çentik aşınması kaynaklı olarak daha hızlı ilerlediği önerilmektedir. Aşınma ile kesici takımdan ayrılan yüksek sertlikteki aşındırıcı partiküller abrazyon aşınma mekanizması ile yan yüzey aşınmasını hızlandırmışlardır. yCBN takımında çentik aşınmasının çabuk ilerlemesinde oksidasyon aşınmasının da etkilerinin olabileceği düşünülmektedir [9]. Burada hem talaş yüzeyi hem de yan yüzey görüntülerinden de anlaşılacağı üzere kesici kenarda parçacık kopmasının etkisi oldukça büyüktür. Bunun nedeni, nispeten düşük kesme hızlarında iş parçası sertliğinin yüksek olması, işleme sertleşmesi geçirmesi ve frezeleme operasyonunun doğası gereği darbeli bir kesim olmasıdır.

Şekil 6 'da  $V_c = 200$  m/dk kesme hızı kullanıldığında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir.

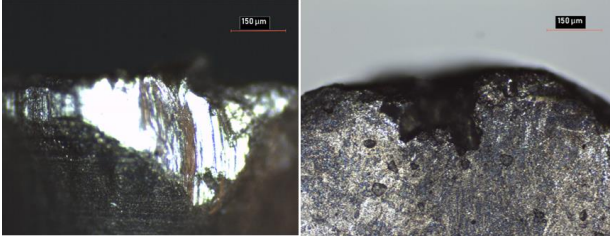


**Şekil 6.** a) WC, b) kaplamalı WC, c) Whisker ve d) yCBN kesici takımlar için  $V_c = 200$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

WC kesici takımında, yan yüzeyde ve talaş yüzeyinde abrazyon izleri ile adeziv aşınma oyuntuları görülmektedir. Çentik aşınması ve bir miktar parçacık kopması, kesme hızındaki artışa rağmen devam etmektedir. Öte yandan artan kesme sıcaklıkları ile kesici kenar bölgesinde termal çatlak oluşumları da vardır. Kaplamalı WC takımında ise parçacık kopmasının daha ciddi boyutlarda seyrederek, talaş yüzeyinde makro kopmaya yol açtığı görülmektedir. Bu durum kaplama malzemesinin gevrek yapısından ve mekanik şok dayanımının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Whisker ve yCBN kesici takımlarda çentik aşınması ve parçacık kopması problemleri devam etmektedir. Bu takımlarda yan yüzey aşınmasının çabuk ilerlemesinin en büyük nedeni, parçacık kopması ile kopan parçacıkların, yan yüzeyde abrazyon aşınmaya neden olmasıdır. Zira bu takımların talaş yüzeylerinin, çentik aşınması haricinde oldukça kararlı bir şekilde seyrettikleri görülmektedir.



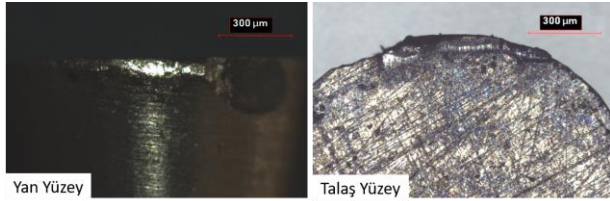
Şekil 7'de yCBN kesici takım ile 60 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen takım aşınması görselleri verilmiştir.



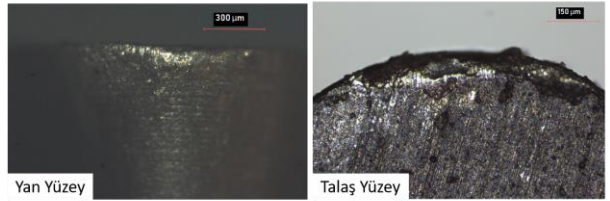
Şekil 7.  $V_c = 200$  m/dk kesme hızı ile yCBN takımında 60 mm uzunluğunda gerçekleştirilen frezelemenin ardından oluşan takım aşınmaları

Takım ömrünün doldurulduğu bu görüntülerde, yan yüzeydeki ciddi abrazyon izleri ve kenar bölgesindeki parçacık kopmaları görülmektedir. Bunun yanında Whisker takımında termal yanıklar gözlemlenmektedir. Bu durumun nedeni ise yüksek sıcaklık ile talaşların yanmaya başlaması ve kesici takıma yapışmasıdır. Benzer durum, yüksek hızlı tornalama deneylerinde de vuku bulmuştur [10].

Şekil 8(a) ve 8(b)'de sırasıyla WC ve kaplamalı WC kesici takımlar için  $V_c = 300$  m/dk kesme hızı kullanıldığında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir.



(a)

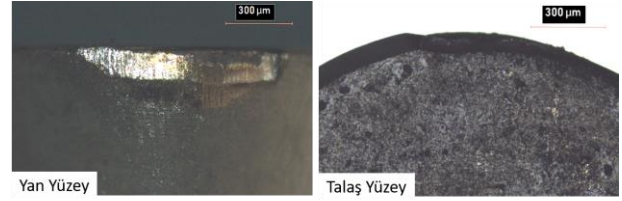


(b)

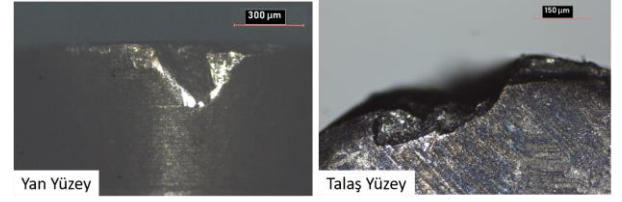
Şekil 8. a) WC, b) kaplamalı WC kesici takımlar için  $V_c = 300$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

WC ve kaplamalı WC takımında, adezyon ve parçacık kopmasının baskın olduğu görülmektedir. WC takımında bu durum, kesimin ilk 30 mm uzunluğundaki kısmında makro dökülme şeklinde seyretmiştir. Daha düşük kesme hızlarında gözlemlenen abrazyon aşınma izlerinin  $V_c = 300$  m/dk kesme hızında azaldığı görülmektedir. Öte yandan artan kesme sıcaklıkları ile iş parçasının termal yumuşaması kaynaklı olarak, çentik aşınmasının ortadan kalktığı gözlemlenmiştir.

Şekil 9(a) ve 9(b)'de sırasıyla Whisker seramik ve yCBN kesici takımlar için yine  $V_c = 300$  m/dk kesme hızında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir.



(a)



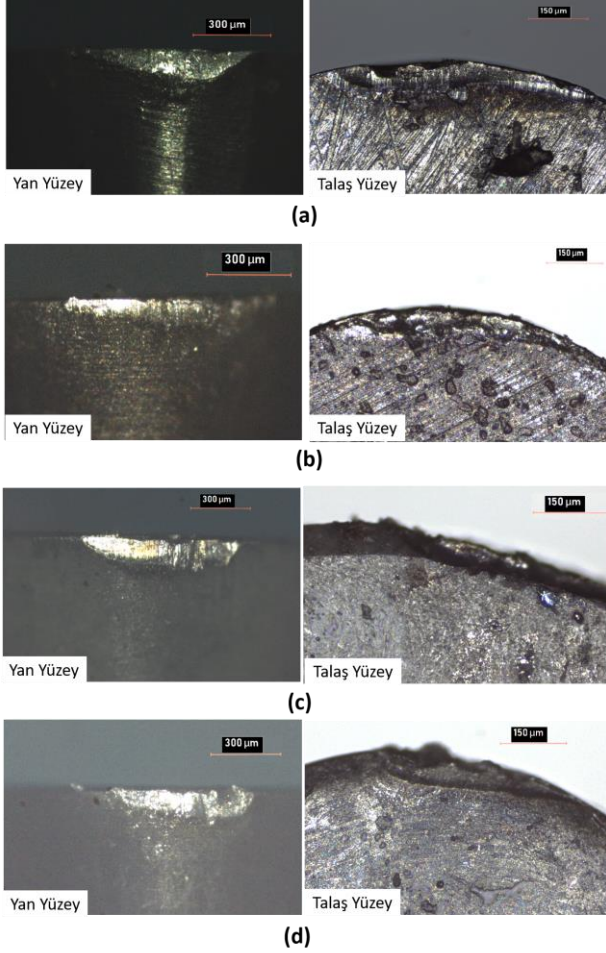
(b)

Şekil 9. a) Whisker, b) yCBN kesici takımlar için  $V_c = 300$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

Whisker kesici takımında, artan kesme hızının etkisiyle çentik aşınması problemi ortadan kalkmıştır. Kesme kenarında gözlemlenen parçacık kopmasının ise oldukça düşük seviyede seyrettiği gözlemlenmiştir [11]. Whisker takımında baskın aşınma, yan yüzeyde meydana gelen abrazyon aşınmasıdır. Kesme hızı değeri  $V_c = 300$  m/dk değerine ulaştığında, artan kesme sıcaklıkları ile beraber talaş yanması başlamıştır. yCBN kesici takımında ise parçacık kopması ve çentik aşınması ciddi seviyede devam etmektedir. Çentik aşınması probleminin devam ediyor olmasının nedeni, CBN'nin atmosferdeki  $O_2$  ile tepkimeye girip, oksidasyon aşınmasına yol açması olabilir. Yüksek hızlara çıktıkça krater aşınması görülmesinin temel nedenlerinden birisi C ile Ti arasındaki kimyasal afinite ve kimyasal aşınmadır. Kesme sıcaklığındaki artış ile difüzyon aşınmasının etkileri de artış göstermiştir.

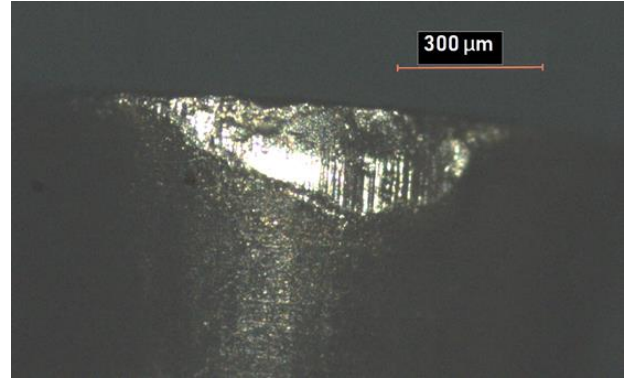
Şekil 10'da sırasıyla WC, kaplamalı WC, whisker ve yCBN kesici takımları için  $V_c = 400$  m/dk kesme hızı kullanıldığında, ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından elde edilen, yan yüzey ve talaş yüzeyi optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. WC ve kaplamalı WC kesici takımların aşınma davranışlarının oldukça benzer olduğu görülmektedir. Özellikle kesici kenarda, parçacık kopması ve adeziv aşınmanın etkileri görülmektedir [12]. Her iki kesici takımında da krater aşınması başlangıcı görünse de kaplamasız WC takımında, krater oluşumu daha geniş bir alandadır. Kaplama malzemesi, yüksek hızlarda WC malzemeyi koruyucu bir etki göstermiştir.

Whisker kesici takımın talaş yüzeyi, artan kesme hızları ile birlikte oldukça kararlı bir davranış göstermiştir.  $V_c = 400$  m/dk kesme hızında, neredeyse hiç talaş yüzeyi aşınması oluşmamıştır. Ancak abrazyon kaynaklı yan yüzey aşınması oldukça hızlı ilerlemiştir. Bu kesme hızında da Whisker kesici takımla oluşan talaşlar yanmış ve belirli bir formda talaş elde edilememiştir.



**Şekil 10.** a) WC, b) kaplamalı WC, c) Whisker ve d) yCBN kesici takımlar için  $V_c = 400$  m/dk kesme hızı ile ilk 30 mm uzunluğundaki frezelemenin ardından oluşan yan yüzey ve talaş yüzeyi aşınmaları görüntüleri

yCBN kesici takımında daha düşük kesme hızlarında gözlemlenen çentik aşınması,  $V_c = 400$  m/dk kesme hızında oluşmamıştır. Yan yüzey aşınması, bir miktar krater aşınması ve parçacık kopması bu kesme hızındaki aşınma davranışlarıdır. Önceki kesme hızlarında gözlemlenen derin çentik aşınmasının ilerlemesi ile oluşan kenar kırılması bu kesme hızında meydana gelmemiştir. Bu durum sayesinde de yan yüzey aşınması düzenli ve nispeten yavaş olarak ilerlemiş ve takım ömrü bu kesme hızındaki takımlar içerisinde en üst noktaya çıkmıştır (Şekil 11).



**Şekil 11.**  $V_c = 400$  m/dk kesme hızında yCBN takım ömrü sonunun görüntüsü

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada östenitik eşatomik NiTi şekil hafızalı alaşımların freze imalat yöntemleri ile literatürde bulunmayan yüksek kesme hızlarında işlenebilirlikleri araştırılmıştır. Bunun için kaplamalı, kaplamasız tungsten karbür kesici takımları ve yüksek sertlikteki kesici takımlar kullanılmıştır.

Östenitik NiTi alaşımının frezelenmesi neticesinde oluşan baskın aşınma tipi kesici kenarda parçacık kopması ve çentik aşınmasıdır. Baskın aşınma mekanizmaları ise adezyon ve abrazyondur. Genel olarak, artan kesme hızları ile beraber yCBN ve Whisker kesici takım ömürleri artarken, WC ve kaplamalı WC takım ömürleri azalma göstermiştir.

#### Teşekkür

Bu çalışma, Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 19ADP141 numaralı proje ile desteklenmiştir.

#### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Zainal, M.A., Sahlan, S., Ali, M.S.M. 2015. Micromachined Shape-memory-alloy Microactuators and Their Application in Biomedical Devices. *Micromachines*, 6(7), 879-901.
- [2] Elahinia, M.H., Hashemi, M., Tabesh, M., Bhaduri, S.B. 2012. Manufacturing and Processing of NiTi implants: A Review. *Progress in materials science*, 57(5), 911-946.

- [3] Petrini, L., Migliavacca, F. 2011. Biomedical Applications of Shape Memory Alloys. *Journal of Metallurgy*, 2011.
- [4] Kaya, E., Kaya, İ. 2022. Investigation of High Speed Cutting Performance and Phase Transformation Behavior of NiTi Shape Memory Alloys. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 119(1), 489-502.
- [5] Kaya, E., Kaya, İ. 2019. A Review on Machining of NiTi Shape Memory Alloys: the Process and Post Process Perspective. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 100(5), 2045-2087.
- [6] Huang, H. 2004. A Study of High-speed Milling Characteristics of Nitinol. *Materials and Manufacturing Processes*, 19(2), 159-175.
- [7] Guo, Y., Klink, A., Fu, C., Snyder, J. 2013. Machinability and Surface Integrity of Nitinol Shape Memory Alloy. *CIRP Annals-Manufacturing Technology*, 62(1), 83-86.
- [8] Biermann, D., Kahleyss, F., Surmann, T. 2009. Micromilling of NiTi Shape-memory Alloys with Ball Nose Cutters. *Materials and Manufacturing Processes*, 24(12), 1266-1273.
- [9] Honghua, S., Peng, L., Yucan, F., Jihua, X. 2012. Tool Life and Surface Integrity in High-speed Milling of Titanium Alloy TA15 with PCD/PCBN Tools. *Chinese Journal of Aeronautics*, 25(5), 784-790.
- [10] Kaya, E., Kaya, İ. 2020. Tool Wear Progression of PCD and PCBN Cutting Tools in High Speed Machining of NiTi Shape Memory Alloy Under Various Cutting Speeds. *Diamond and Related Materials*, 105.
- [11] Weinert, K., Petzoldt, V., Kötter, D., Buschka, M. 2004. Drilling of NiTi Shape Memory Alloys. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 35(5), 338-341.
- [12] Weinert, K., Petzoldt, V., Kötter, D. 2004. Turning and Drilling of NiTi Shape Memory Alloys. *CIRP Annals-Manufacturing Technology*, 53(1), 65-68.

## Vulnerability of the Tukey M Robust Regression Method Against Multicollinearity

Filiz KARADAĞ<sup>1</sup> , Hakan Savaş SAZAK<sup>\*2</sup> 

<sup>1,2</sup> Ege University, Faculty of Science, Department of Statistics, 35100, İzmir

(Alınış / Received: 06.07.2022, Kabul / Accepted: 14.02.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Condition index,  
Correlation,  
Least squares,  
M estimators,  
Variance inflation factors

**Abstract:** In this study, we investigate whether the Tukey M robust regression method provides a solution for the data sets suffering from multicollinearity problem. It is observed that high values of variance inflation factors (VIF) which is a sign of the multiple linear link among the explanatory variables, cannot be controlled by the robust methods which work through the residual values. The reason for this fact is that multicollinearity and high values of VIF which is a result of multicollinearity do not produce extreme residuals. For this reason, the robust methods cannot provide a solution for the high VIF problem. This fact is shown by an extensive simulation study. In the simulation study, the explanatory variables were derived from trivariate normal distribution for three different correlation values. In this study, we also used two real-life data examples and we observed that the results support the findings of the simulation study. For all these reasons, we can conclude that specialized methods should be utilized in the case of multicollinearity.

## Tukey M Dayanıklı Regresyon Yönteminin Çoklu Doğrusal Bağlantıya Karşı Zafiyeti

### Anahtar Kelimeler

Koşul indeksi,  
Korelasyon,  
En küçük kareler,  
M tahmin edicileri,  
Varyans şişirme faktörü

**Öz:** Bu çalışmada, Tukey M dayanıklı regresyon metodunun, çoklu doğrusal bağlantı problemlerine sahip veri setleri için bir çözüm sunup sunmadığı araştırılmıştır. Çalışmada açıklayıcı değişkenler arasında çoklu doğrusal bağlantı göstergesi olan yüksek VIF (varyans şişirme faktörü) değerlerinin, artık değerler üstünden çalışan dayanıklı metodlarla kontrol edilemediği gözlenmiştir. Bunun sebebi çoklu doğrusal bağlantının ve bunun sonucu olan yüksek VIF değerlerinin ekstrem artık değerler üretmiyor olmasıdır. Dolayısıyla dayanıklı metodlar yüksek VIF problemlerine bir çözüm sunamamaktadır. Bu durum kapsamlı bir simülasyon çalışması ile gösterilmiştir. Simülasyon çalışmasında üç farklı korelasyon değeri için üç değişkenli normal dağılıma sahip açıklayıcı değişkenler üretilmiştir. Çalışmada ayrıca iki gerçek hayat veri örneği kullanılmış ve sonuçların simülasyon bulgularını desteklediği görülmüştür. Tüm bu sebeplerden dolayı çoklu doğrusal bağlantı durumunda özel yöntemlerin kullanılması gerektiği sonucunu çıkarabiliriz.

### 1. Introduction

Multicollinearity can be defined as the high linear relationship among two or more explanatory variables. It is crucial to understand the causes and the extent of the multicollinearity. Thus, it should be determined whether the cause of the multicollinearity is the nature of the variables or the consequence of the data collection method which can be helpful in finding the remedies for this problem [1].

In a multiple regression analysis, first, it should be detected if multicollinearity exists because it has

many adverse effects on the regression analysis. In the case of the existence of multicollinearity, the regression coefficients, extra sum of squares, the variability of the estimated regression coefficients, the fitted values, the predictions and the simultaneous tests of beta can be negatively affected [2]. Additionally, even if a definite statistical relationship exists between the dependent variable and the set of the predictor variables, many of the estimated regression coefficients individually may be statistically insignificant [3].

The measurement of the marginal effect of the explanatory variables is not easy since the marginal

\* Corresponding author: hakan.savas.sazak@ege.edu.tr

contribution of a predictor variable in reducing the error sum of squares can be affected by other variables which are already in the regression model. This is due to the fact that under multicollinearity, the explanatory variables that are already included in the model contain almost the same information [3]. The most well-known effect of the multicollinearity is its capability to inflate the variances of the estimators of the regression coefficients which also constitutes a barrier to establish the regression model correctly [2].

There are many tools to detect multicollinearity. Checking the scatterplots and correlations between the explanatory variables can be useful but we should keep in mind that correlation and multicollinearity are not the same things, thus, there can still be multicollinearity even when all the correlations are low. A similar diagnostic tool is to examine the whole correlation matrix of the explanatory variables. This gives the opportunity to see all the correlations at once but as we mentioned before, this is not enough to determine the existence of multicollinearity. Fortunately, in addition to these, several multicollinearity detection methods have been developed [3]. Now let us sort the eigenvalues of the variance-covariance matrix of the  $p$  explanatory variables ( $\Sigma$ ) in descending order as  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p$  (see Chatterjee and Hadi [4] for details). If at least one of the eigenvalues is close to zero, there is a serious multicollinearity [5].

Many other symptoms of multicollinearity can be observed including a small determinant of the correlation matrix, improbable signs or size of the estimators of the regression coefficients, unexpected magnitudes of the standard errors of the regression coefficients and large confidence intervals of the regression coefficients [2, 5]. The sum of the reciprocals of  $\lambda_k, k=1,2,\dots,p$  is also used as a multicollinearity diagnostic measure. If the sum of them is larger than  $5p$ , then multicollinearity is present. This rule is given below

$$\sum_{k=1}^p \left(\frac{1}{\lambda_k}\right) > 5p. \tag{1}$$

Another measure of multicollinearity is the condition index and the  $k$ th condition index is found by

$$CI_k = \sqrt{\frac{\lambda_{max}}{\lambda_k}}, \quad k = 1, 2, \dots, p. \tag{2}$$

The greater the condition index, the higher the multicollinearity is. If the condition index is between 10 and 30, a moderate multicollinearity is expected while the condition index being greater than 30 indicates a high multicollinearity [4, 6, 7].

There is another detection method suggested by Marquardt [5] which is called variance inflation

factors (VIF). VIF are the diagonal elements of the inverse of the variance-covariance matrix of the explanatory variables after the correlation transformation. Usage of VIF is widely recognized for detecting the presence of multicollinearity. VIF can be accepted as a tool in measuring the amount of inflation in the variances of the regression coefficients when the explanatory variables are linearly related compared to the case when they are linearly independent [3].

VIF can be mathematically shown below

$$VIF = \text{diag}(r_{xx}^{-1}) = \text{diag}((X^*X^*)^{-1}) \tag{3}$$

$$VIF_k = \frac{1}{1-R_k^2} \text{ for } k = 1, 2, \dots, p, \tag{4}$$

where  $X^*$  is the matrix of the explanatory variables after correlation transformation and  $R_k^2$  is the coefficient of the multiple determination of  $X_k$  on the remaining explanatory variables. The larger the VIF, the more variance of the estimators of the regression coefficients is inflated and so higher the severity of the multicollinearity is [3].

In order to handle the multicollinearity problem, there are many suggestions in the literature. One approach to dealing with multicollinearity is to collect more information or additional data but this may not be possible in most of the situations and even if it is possible it may not solve the problem if the additional data also possess the same problem. Removing one or more explanatory variables from the model, defining new predictors or respecification of the model are other remedies [8]. Using alternative estimation methods which are not influenced unfavorably by multicollinearity as Least Square (LS) is another remedy. One is the ridge regression method which was proposed by Hoerl and Kennard [9] as an alternative to the LS method. There is another method called principle component approach which is based on working with the eigenvalues and eigenvectors of the correlation matrix of the explanatory variables [4]. There are also some studies focused on using robust ridge regression methods but in this study, we investigate whether the Tukey M robust estimation for the regression coefficients provides a simpler solution for the adverse effects of multicollinearity in regression analysis [10, 11]. To do so, we conducted a simulation study including the LS method and the Tukey M robust estimation method for the regression coefficients and examine the effects of multicollinearity on the regression analysis based on them. As a classical robust estimation method we used the Tukey M estimators by utilizing MATLAB Robustfit module. Basically, we checked the differences in the variances of the regression coefficients produced by these methods. We will give more detailed information about the methods used in

this study in Section 2. Section 3 will present the simulation results and the related comments. Two real-life data examples are given in Section 4 for illustration. The final section includes discussion and some concluding remarks.

## 2. Material and Method

The general linear regression (GLR) model can be given as follows

$$Y_{n \times 1} = X_{n \times (p+1)}\beta_{(p+1) \times 1} + \varepsilon_{n \times 1} \quad (5)$$

Here,  $Y$  is the vector of the response variable,  $X$  is the matrix of the explanatory variables,  $\beta$  is the vector of the regression parameters,  $\varepsilon$  is the vector of the error term,  $n$  is the sample size and  $p$  is the number of slope parameters. The assumptions related to Eq. (5) are

$$E(\varepsilon) = 0,$$

$$Var(\varepsilon) = \sigma^2 I,$$

$$rank(X) = p + 1,$$

where  $I$  is the identity matrix. Many estimators for the regression parameters were suggested in the literature. In this study, we include two of them, the LS estimators and one of the most commonly used robust estimators, the Tukey M estimators, for the regression parameters [12]. It is also reported by Yu and Yao [12] that the Tukey M estimators achieve both robustness and high efficiency for regression models. Here, we intend to observe the differences if any between the classical estimators and the Tukey M robust estimators for the regression parameters.

The philosophy of the LS method is obtaining the estimators by minimizing the sum of the squared errors. Theoretically, the LS method can be defined as follows

$$\min \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2. \quad (6)$$

Since  $\varepsilon = Y - X\beta$  from Eq. (5), we can also express Eq. (6) by using the matrix format as

$$\min (Y - X\beta)'(Y - X\beta). \quad (7)$$

Taking derivative of Eq. (7) w.r.t.  $\beta$  and equating it to zero gives the following estimator as the LS estimator of  $\beta$

$$\hat{\beta} = (X'X)^{-1}X'Y. \quad (8)$$

The variance-covariance matrix of the LS estimator of  $\beta$  is

$$Var(\hat{\beta}) = \sigma^2(X'X)^{-1}. \quad (9)$$

The M estimators were found by Huber [13]. The principle of the M estimation is the minimization of the sum of a selected  $\rho$  function of the errors instead of the sum of squares of them. More specifically, the M estimators are found by minimizing the following expression

$$\min \sum_{i=1}^n \rho(\varepsilon_i). \quad (10)$$

The M estimate for a given sample can be obtained by solving the equation given below

$$\sum_{i=1}^n \rho'(\varepsilon_i) = 0 \quad \left( \text{or} \quad \sum_{i=1}^n \psi(\varepsilon_i) = 0 \right). \quad (11)$$

We used the following bisquare function  $\psi$  in this study

$$\psi(u_i) = \begin{cases} u_i(1 - u_i^2)^2 & \text{if } |u_i| \leq 1 \\ 0 & \text{if } |u_i| > 1 \end{cases} \quad (12)$$

where  $u_i$ 's are the standardized residuals. There are many proposals in the standardization of the residuals. One needs to select a robust estimator of scale to do so. The most popular one is the re-scaled median absolute deviation (MAD). The procedure used in this study is given below which is the default option of the robustfit module of Matlab

$$u_i = \frac{r_{i,adj}}{k*s}, \quad r_{i,adj} = \frac{r_i}{\sqrt{(1 - h_{ii})}},$$

$$k = 4.685, \quad s = \frac{MAD(r_i)}{0.6745},$$

$$MAD(r_i) = \text{median}|r_i - \text{median}(r_i)|, \quad (13)$$

where  $k$  is the tuning constant,  $r_i$ 's are the raw residuals and  $h_{ii}$ 's are the leverage values. The constant 0.6745 makes the scale estimation unbiased under normal distribution [13, 14].

## 3. Simulation Results

In order to compare the estimators mentioned in this paper, a simulation study was conducted including two different levels of sample sizes and several correlation levels for the explanatory variables. In this study, all the programs were written in Matlab for the GLR model given in Eq. (5) but for simplicity, the simulations were conducted for the model given below

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \varepsilon. \quad (14)$$

In this model,  $\beta_0$  is the intercept,  $\beta_1, \beta_2$  and  $\beta_3$  are the slope parameters and  $\varepsilon$  is the error term. We took  $\beta_0 = 0$  and  $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 1$  without loss of

generality. Simulations were conducted for  $nn=(10000/n)$  Monte Carlo runs and for the sample sizes  $n=50$  and  $100$  with the correlation levels  $\rho = 0, 0.95$  and  $0.98$ . Since we have observed that high VIF values can be obtained at least with the correlation value of  $0.95$ , we did not conduct simulations between  $0$  and  $0.95$ . We simulated the samples with independent and identically distributed error terms from standard normal distribution and with the explanatory variables having trivariate standard normal distribution with several correlation levels as specified earlier. The simulation results are given in Tables 1 and 2. We conducted the simulations for two different levels of sample sizes to observe the possible effect of the increase in the sample size. Depending on the simulation results, first we should note that other than the natural effect of the sample size on the variance of the estimators, we did not

observe any difference between the results for two different sample sizes. Second, as expected, we did not observe any bias for the estimators for any situation. Regarding to the correlation levels, we observe that as the correlation increases, the variances of the estimators of the slope parameters  $(\beta_1, \beta_2, \beta_3)$  have a tendency to increase for both LS and robust estimators. For  $\beta_0$ , we do not observe any difference between the correlation levels. When we compare the LS and robust estimators in terms of their variances, the best performance is shown by the LS estimators even for high correlation levels. This fact shows that the Tukey M robust method cannot be a remedy for the multicollinearity problem. The reason of this fact is that the Tukey M robust estimators are based on the residuals but based on our observations, multicollinearity does not affect residuals.

**Table 1.** The simulated values for  $n=50$  with three levels of correlations

		$\rho = 0$		$\rho = 0.95$		$\rho = 0.98$	
Estimator:		LS	Robust	LS	Robust	LS	Robust
bias	$\beta_0$	-0.0005	-0.0011	0.0014	0.0011	0.0033	0.0034
	$\beta_1$	0.0030	0.0029	0.0035	0.0026	0.0043	0.0051
	$\beta_2$	-0.0008	-0.0006	-0.0012	0.0002	0.0012	0.0010
	$\beta_3$	-0.0026	-0.0024	-0.0021	-0.0029	-0.0054	-0.0060
nxvar	$\beta_0$	1.0684	1.1288	1.0691	1.1247	1.0541	1.1199
	$\beta_1$	1.0978	1.1678	15.1204	16.1211	37.1836	39.9254
	$\beta_2$	1.1155	1.1905	14.5919	15.5283	36.5866	39.0565
	$\beta_3$	1.1068	1.1724	14.8718	15.8277	38.1899	40.3686
nxmse	$\beta_0$	1.0685	1.1289	1.0692	1.1248	1.0547	1.1205
	$\beta_1$	1.0982	1.1682	15.1210	16.1214	37.1845	39.9267
	$\beta_2$	1.1155	1.1905	14.5920	15.5283	36.5866	39.0566
	$\beta_3$	1.1071	1.1727	14.8720	15.8281	38.1913	40.3704

**Table 2.** The simulated values for  $n=100$  with three levels of correlations

		$\rho = 0$		$\rho = 0.95$		$\rho = 0.98$	
Estimator:		LS	Robust	LS	Robust	LS	Robust
bias	$\beta_0$	-0.0002	0.0000	-0.0019	-0.0020	-0.0005	-0.0002
	$\beta_1$	-0.0002	-0.0003	0.0020	0.0032	0.0064	0.0087
	$\beta_2$	0.0021	0.0019	0.0005	0.0002	0.0007	0.0003
	$\beta_3$	0.0012	0.0011	-0.0011	-0.0021	-0.0084	-0.0103
nxvar	$\beta_0$	1.0379	1.0940	1.0409	1.1026	1.0203	1.0832
	$\beta_1$	1.0559	1.1093	14.4161	15.2945	35.3720	37.2375
	$\beta_2$	1.0437	1.1041	14.0303	14.8097	35.9366	37.9109
	$\beta_3$	1.0308	1.0893	14.2437	15.1038	35.7273	37.6315
nxmse	$\beta_0$	1.0379	1.0940	1.0413	1.1029	1.0203	1.0832
	$\beta_1$	1.0559	1.1093	14.4165	15.2955	35.3761	37.2451
	$\beta_2$	1.0441	1.1045	14.0303	14.8097	35.9366	37.9109
	$\beta_3$	1.0310	1.0894	14.2438	15.1042	35.7343	37.6421

#### 4. Applications

In this section, we give two real-life data examples for the illustration and comparison between the LS and Tukey M robust estimators.

##### 4.1. Body Fat Data

The data set which is based on body fats was investigated in detail by Kutner et al. [3]. Body fat data set contains three explanatory variables (triceps skinfold thickness ( $X_1$ ), thigh circumference ( $X_2$ ) and midarm circumference ( $X_3$ ), all in cm.) with a sample size of 20. The dependent variable is the body fat percentage ( $Y$ ). We obtained the maximum condition index value as 53.33 and the VIF values as 708.84, 564.34 and 104.61. We also examined the scatter plots and the correlation matrix of the explanatory variables. All the information gathered here indicates that multicollinearity exists for this data set. Now we give the regression coefficient estimates and the standard errors of the regression estimators for the LS and robust estimators in Tables 3 and 4 respectively. In Table 3 we do not see much difference between the LS and robustfit estimates. Table 4 shows that the standard errors of the LS estimators are smaller than their counterparts. This result is very consistent with the simulations we have conducted. In the simulations we have found that the LS estimators have a better performance than the Tukey M robust estimators in terms of their variances.

**Table 3:** The regression estimates for “the body fat data set”

	LS	Robust
$\beta_0$	117.0847	122.5170
$\beta_1$	4.3341	4.4953
$\beta_2$	-2.8568	-2.9953
$\beta_3$	-2.1861	-2.2733

**Table 4:** The standard errors of the regression estimators

	LS	Robust
$\beta_0$	99.7823	108.4804
$\beta_1$	3.0166	3.2711
$\beta_2$	2.5884	2.8107
$\beta_3$	1.5811	1.7321

##### 4.2. Longley Data

Another real-life data example with multicollinearity problem is the Longley econometric data set. It consists of a macroeconomic data set with 7 economic variables observed annually from 1947 to 1962 and includes 6 explanatory variables with 16 observations (GNP (Gross National Product) ( $X_1$ ),

number of people unemployed ( $X_2$ ), number of people in the armed forces ( $X_3$ ), population ( $\geq 14$

years old) ( $X_4$ ), years ( $X_5$ ), number of people employed ( $X_6$ )). The dependent variable is the GNP Deflator percentage ( $Y$ ) [15].

We obtained the maximum condition index value as 15159.33 and the VIF values as 1214.57, 83.96, 12.16, 230.91, 2065.73 and 220.42. The processes followed in the previous example are also followed for this example. Tables 5 and 6 show the regression coefficient estimates and the standard errors of the regression estimators for the LS and robust estimators, respectively.

**Table 5:** The regression estimates for “the Longley data set”

	LS	Robust
$\beta_0$	2946.856	2686.2
$\beta_1$	0.2635	0.2589
$\beta_2$	0.0365	0.0355
$\beta_3$	0.0112	0.011
$\beta_4$	-1.7370	-1.7377
$\beta_5$	-1.4188	-1.2833
$\beta_6$	0.2313	0.2011

**Table 6:** The standard errors of the regression estimators

	LS	Robust
$\beta_0$	5647.977	6053.459
$\beta_1$	0.1082	0.1159
$\beta_2$	0.0302	0.0324
$\beta_3$	0.0155	0.0166
$\beta_4$	0.6738	0.7222
$\beta_5$	2.9446	3.156
$\beta_6$	1.3039	1.3976

According to Table 6, the results are consistent with the simulation results and the previous real-life data example. We observe that the standard errors of the Tukey M estimators are larger than the LS estimators.

#### 5. Discussion and Conclusion

The main focus of this study is to investigate whether the Tukey M robust estimation method enables us to handle the regression analysis in the presence of multicollinearity. First, in the simulations we have found that one has to take at least a correlation value of 0.95 between the explanatory variables to obtain high VIF values. The most important result is that the classical robust estimators such as the Tukey M estimators cannot be a remedy for the multicollinearity problem. The real-life data examples also supported this fact. The reason of this fact is that the Tukey M robust regression method is focused on the residuals but we observed that multicollinearity does not cause an increase in the residuals (in magnitude) and thus the Tukey M robust regression estimators cannot cope with this problem. This shows that specialized methods should be utilized for the data sets possessing multicollinearity.



## Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

## References

- [1] Hocking, R.R., Pendleton, O.J. 1983. The regression dilemma. *Commun. Stat. Theory Methods*, 12(5), 497-527.
- [2] Mansfield, E.R., Helms, B.P. 1982. Detecting multicollinearity. *Am. Stat.*, 36, 158-160.
- [3] Kutner, M.H., Nachtsheim, C.J., Neter, J., Li, W. 2004. *Applied Linear Statistical Models*, 5th edn. McGraw Hill, New York.
- [4] Chatterjee, S., Hadi, A.S. 2012. *Regression Analysis by Example*, 5th edn. John Wiley and Sons, New Jersey.
- [5] Marquardt, D.W. 1970. Generalized inverses, ridge regression, biased linear estimation, and nonlinear estimation. *Technometrics* 12(3), 591-612.
- [6] Belsley, D.A., Klema, V.C. 1974. Detecting and assessing the problems caused by multicollinearity: A use of the singular-value decomposition. *NBER Working Paper Series*, 66.
- [7] Belsley, D.A., Kuh, E., Welsch, R.E. 1980. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. John Wiley and Sons, New York.
- [8] Montgomery, D.C., Askin, R.G. 1981. Problems of nonnormality and multicollinearity for forecasting methods based on least squares. *AIIE Trans.* 13(2), 102-115.
- [9] Hoerl, A.E., Kennard, R.W. 1970. Ridge regression. Biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics*. 12(1), 55-67.
- [10] Holland, P.W. 1973. *Weighted Ridge Regression: Combining Ridge and Robust Regression Methods*. NBER Working Paper Series. 11.
- [11] Askin, R.G., Montgomery, D.C. 1980. Augmented Robust Estimators. *Technometrics*. 22, 333-341.
- [12] Yu, C., Yao, W. 2017. Robust linear regression: A review and comparison. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*. 46(8), 6261-6282.
- [13] Huber, P.J. 1964. Robust estimation of a location parameter. *Ann. Math. Stat.* 35, 73-101.
- [14] Elsaid, H., Fried, R. 2015. Tukey's M-estimator of the Poisson parameter with a special focus on small means. *Stat. Methods Appl.* 25, 191-209.
- [15] Becker, R. A., Chambers, J. M., Wilks, A. R. 1988. *The New S Language*. Wadsworth & Brooks/Cole.

## ***Bupleurum zoharii* (Apiaceae) Türünün Gövde ve Yaprak Anatomik Özellikleri**

Hakkı DEMİRELMA<sup>1</sup>, Burcu YILMAZ ÇITAK<sup>\*1</sup>, Osman TUGAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 42130, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, 42130, Konya, Türkiye

(Alınış/Received:03.08.2022, Kabul/Accepted:27.03.2023, Online Yayınlanma/Published Online:25.04.2023)

### **Anahtar Kelimeler**

Anatomi,  
Apiaceae,  
*Bupleurum*,  
Maydanozgiller,  
Öksüz şeytanayağı,  
Sistematik,  
Salgı kanalı

**Öz:** Bu çalışmada Türkiye’de yayılış gösteren endemik *Bupleurum zoharii* türü anatomik olarak ilk kez incelenmiştir. Anatomik incelemeler, gövde ve yaprak enine kesitlerinin parafin yöntemi ve manuel olarak elde edilmesini kapsamaktadır. Buna ek olarak, yaprak yüzeysel kesitleri ise el ile alınmıştır. Gövde enine kesitlerinde, öz bölgesinin bulunması ile sklerenkima ve klorenkima dokularının hücre sıra sayıları, yaprak enine kesitlerinde ise mezofil dokusunun tipi ve yaprak kesitlerinin şeklinin önemli anatomik karakterler olduğu belirlenmiştir. Özellikle, gövde ve yapraklarda yer alan iletim demetlerinin hemen yakınında salgı kanalları gözlemlenmiştir. Gövde anatomik yapısında iletim demetleri ve öz bölgesi geniş yer kaplamaktadır. Stomaların mezomorfik, komşu hücrelerin sayı ve düzenlenişine göre anizositik tipte olduğu gözlemlenmiştir.

## **The Anatomical Characteristics of *Bupleurum zoharii* (Apiaceae)**

### **Keywords**

Anatomy,  
Apiaceae,  
*Bupleurum*,  
Umbellifers,  
Systematic,  
Secretory channel

**Abstract:** In the current study, endemic *Bupleurum zoharii*, which grows in Turkey, has been investigated anatomically for the first time. Anatomical examinations have included the paraffin method and manual extraction of stem and leaf cross-sections. In addition, leaf superficial sections were taken by manually. In the transverse sections of the stem, the presence of the pith and the number of rows of the sclerenchyma and chlorenchyma tissues, the type of mesophyll tissue in the leaf cross-sections and the shape of the leaf sections were determined to be important anatomical characters. Especially, secretion areas have been observed near the vascular bundles on the stem and leaves. In stem anatomical structure, vascular bundles and pith regions have been occupied in a large space. Stomata were mesomorphic and were observed to be of anisocytic type according to the number of neighbor cells.

### **1. Giriş**

Apiaceae (Umbelliferae) familyasının takson bakımından en zenginlerinden (yaklaşık 150) biri olan *Bupleurum* L. cinsi, esas olarak Avrupa, Kuzey Afrika, Asya ve Kuzey Amerika’ya yayılan otsu bitkilerle temsil edilir [1, 2]. Apiaceae familyası içerisinde yer alan *Bupleurum* cinsi Asya kıtasında tür sayısı bakımından ikinci sırada yer almaktadır [3]. Türkiye Florası’nda ise Apiaceae familyası tür sayısı bakımından sekizinci büyük familya olup, *Bupleurum* cinsi familyanın en büyük cinsi olarak bildirilmiştir [2]. Ülkemizde *Bupleurum* cinsi 48 tür ile temsil edilmekte olup, bu türlerden 21 tanesi endemiktir [4]. Bu türlerden sadece *Bupleurum falcatum* L. türü çok yıllık olup diğer taksonlar ise tek yıllıktır [3]. *Bupleurum*, Apiaceae’de çok nadir görülen bir özellik olan basit ve bütün yapraklara sahip olmasıyla diğer

cinslerden ayırt edilir. Bu cinsi araştıran araştırmacıların çoğu bu cinsi doğal bir grup olarak kabul etmiştir [5].

Apiaceae familyasında yer alan türlerin birçoğunun yaprakları yada ekseriya meyve ve tohumları baharat ve tatlandırıcı madde olarak mutfaklarda kullanılmaktadır. Dolayısıyla ekonomik olarak önemli bir familyadır [6, 7]. Bitki türlerinin anatomik karakterleri, özellikle Apiaceae familyasında yakından ilişkili türler ve cinsler arasında ayırım yapmak için çok önemlidir [8]. Bu familyanın üyeleri üzerinde yapılan anatomik çalışmaların ortak özelliği meyve, gövde ve yapraklarında salgı kanalları içermesidir [7-13].

*Bupleurum* cinsi anatomik yapısına ait çalışmaların oldukça sınırlı olduğu literatür araştırmaları ile tespit edilmiştir [11]. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak

\*İlgili yazar: burcuylmaz@selcuk.edu.tr

özelliğinin *Bupleurum* türlerinin gövde ve yaprak dokularında iletim demetlerine yakın konumlu olarak bulunan salgı kanalları içermesidir. *B. zoharii*, tek yıllık, ışınlarının kısa ve petallerinin küçük olması ile tanınan endemik bir tür olup, daha önce yapılan anatomik bir araştırmaya konu olmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızdaki amaç; morfolojik özellikleri bilinen *B. zoharii* türünün anatomik özelliklerini belirleyip taksonomisine katkıda bulunmaktır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Materyalin temini

*Bupleurum zoharii* örneklerine ait lokalite bilgileri ile toplayıcı numarası aşağıda verilmiştir:

*B. zoharii*, Şanlıurfa-Viranşehir yolu, Şanlıurfa'dan Viranşehir'e 44. km., kuru ve açık alanlar, 700 m., H. Demirelma-3340-Osman Tugay.

Morfolojik olarak incelemek üzere toplanan bitki örnekleri prese alınarak gölgelik bir alanda hava akımının etkili olduğu bir ortamda kurutulmak üzere bırakılmıştır. Bu şekilde kurutulmuş bitkilere ait herbaryum örnekleri hazırlanmıştır. Bu araştırmada kullanılan herbaryum örnekleri ise Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi bünyesinde yer alan KNYA Herbaryumu'nda muhafaza edilmektedir. Bitki örnekleri, teşhis edilirken "Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florası" adlı kaynaktan faydalanılmıştır [3]. Arazi koşullarında toplanan bitkilerden 5 tanesi de yapılacak anatomik araştırmalar için etil alkol (% 70'lik) dolu plastik sızdırmaz kaplar içerisine konularak depolanmıştır.

### 2.2. Anatomik yöntem

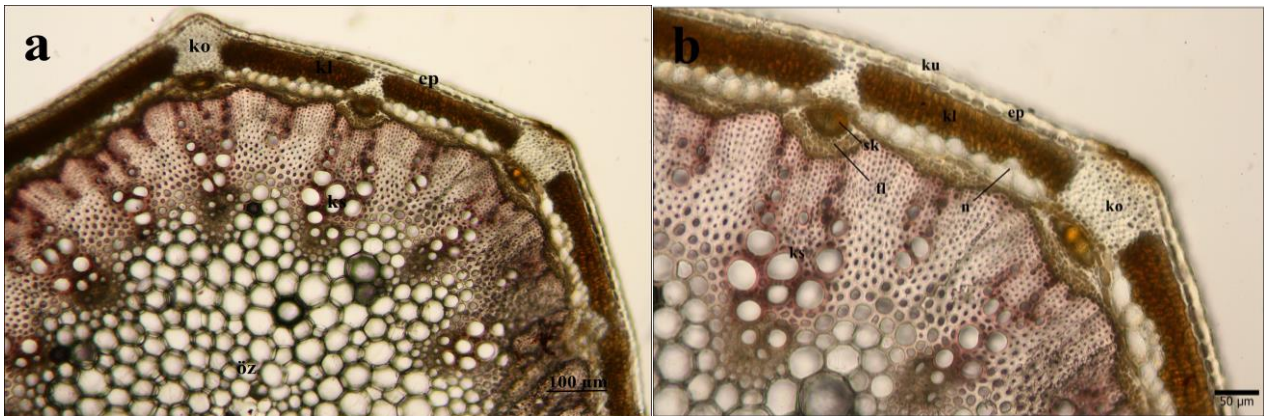
Anatomik analizler için, bitkilere ait gövde ve yaprak organları kullanılmıştır. Etil alkol içinde yer alan bitki kısımları, öncelikle 1-2 cm'lik parçalara ayrılmış ve yükselen alkol çözeltilerinde bekletilmek suretiyle

dehidrasyon (suyun dokulardan uzaklaştırılması) işlemi için bu bitki kısımları belirli sürelerde muamele edilmiştir. Dokulardan suyun uzaklaştırılmasından sonra bitki kısımları saf ksilole alınmış ve bir miktar parafin eklenerek doyum işlemine başlanmıştır. Bu işlemin ilk basamağında saf ksilolde bekletilen örnekler oda ısısında 1-2 gün süreyle parafin eklenerek doyum işlemine başlanılmıştır. Bundan sonra sırasıyla 35-40 °C'lik ve 45-55 °C'lik etüve alınan bitkisel organ parçaları 2'şer gün süreyle parafine doyum işlemine tabi tutulmuştur. Altıncı gün sonrasında bitki kısımlarının bulunduğu vezin kapları etüvün sıcaklığının 60 °C çıkarılması ile takibe devam edilmiş ve dokuların içerisinden ksilolun uçurulması sağlanmıştır. Bitki kısımları parafinden çıkarılarak kesit yönlerine dikkat edilmek sureti ile parafin bloklar haline getirilmiştir [14]. Parafin bloklardan Rotary Mikrotom kullanılarak 12-16 µm kalınlığında enine kesitler alınmıştır. Kesitler, albümin çözeltilerinde bekletilmiş ve lamlara çekilerek kurutulmuştur. Kesit içeren lamalar, ısı 60 °C'ye ayarlanmış etüve konulmuştur. Kesitlerin boyanması işlemi safranin-fast green ikili boyaması ile gerçekleştirilmiştir. Gövde enine kesitlerinden aynı zamanda manuel olarak da kesitler alınmış ve sadece safranin ile boyanarak doğrudan incelenmiştir. %50'lik gliserin içerisine bırakılan yaprak üst ve alt yüzeylerinden alınan kesitler geçici preparatlar halinde doğrudan incelenmiştir. Kesitlerin mikrofotografaları, Leica DM 1000 markalı ışık mikroskobuna takılı Canon EOS 450 D dijital kamera kullanılarak çekilmiştir.

## 3. Bulgular

### 3.1. Gövde Anatomisi

Gövdelerden alınan enine kesitlerin yuvarlak şekilli olduğu ve beş anatomik doku grubu içerdiği tespit edilmiştir. Bu doku grupları; dıştan içeriye doğru epidermis, korteks, sklerenkima, iletim demetleri ve öz bölgesi olarak sayılabilir (Şekil 1-a). Gövdelerin en dış kısmında yer alan epidermis hücreleri dikdörtgen şekilli ve tek sıralı olup, 12.89-19.27×17.66-25.56 µm



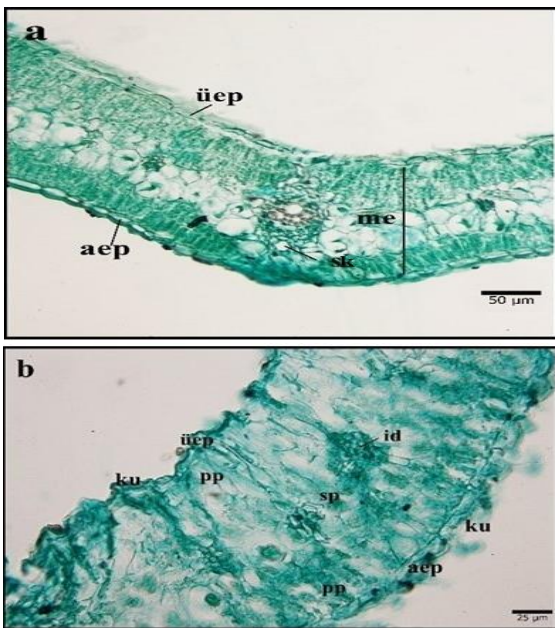
**Şekil 1.** *Bupleurum zoharii* türünün gövdelerinden alınan enine kesit mikrofotografaları **a.** Gövde genel görünüşü ep: epidermis, ko: kollenkima, kl: klorkenima, id: iletim demeti, öz: öz bölgesi. **b.** Klorkenima, kollenkima ve iletim demetlerinin ayrıntılı görünüşü ku: kutikula, fl: floem, ks: ksilem, sk: salgı kanalı, n: nişasta hücresi, ö: öz hücresi

hücre boyutlarındadır. Epidermis hücrelerinin üzeri kutikula tabakası ile sarılmış durumdadır. Epidermis hücrelerini takip eden klorenkima hücreleri parenkimatik karakterli, 4-5 sıralı, yuvarlak-hafif uzamış şekilli ve çok miktarda kloroplast ihtiva eden hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 1-b). Klorenkima hücrelerini takiben nişasta içeren hücreler yer almaktadır. Ksilem ve floemden oluşan iletim demetleri gövdede çevreye paralel olarak düzenlenmiştir. İletim demetlerinin hemen üzerinde ise salgı kanalları bulunmaktadır. Öz bölgesi, parankimatik karakterli, yuvarlak şekilli ve 45.64-60.95 µm boyutundaki hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 1-b).

### 3.1. Yaprak Anatomisi

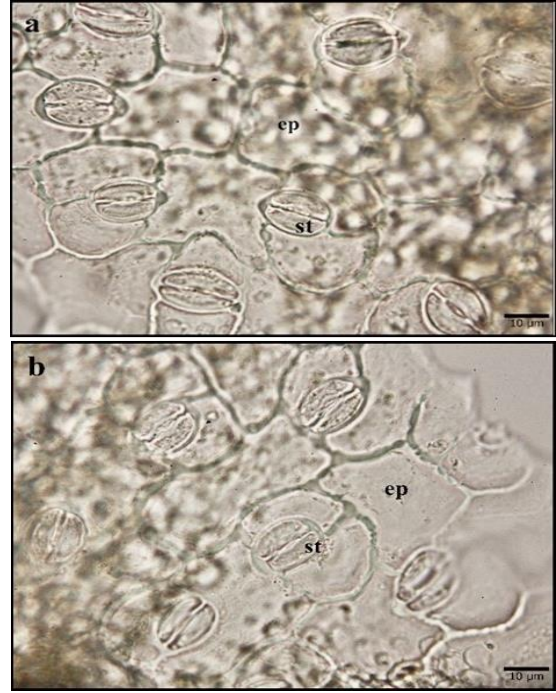
Yapraklardan alınan enine kesitlerin genel şekli linear olup, her iki yaprak yüzeyi de, bir sıralı, dikdörtgen şekilli epidermis hücreleri ile çevrelenmiştir (Şekil 2-a). Yapraklardan alınan enine kesitlerin V şekilli olduğu belirlenmiştir. Yaprakların mezofil tabakası, palizat ve sünger parankimalarından oluşmakta olup ekvifasiyal tip mezofil dokusu içermektedir. Mezofil dokusu ortalama 134.50 µm genişliğindedir. Palizat parankiması hücreleri kısa silindirik ve yaprağın her iki yüzeyinde iki sıralıdır. Bu hücrelerin arasında yer alan sünger parankiması hücreleri de iki sıralı ve yuvarlak hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 2-b). Mezofil dokusunda yer alan iletim demetleri tek sıralıdır. Yaprığın orta damarında yer alan demet yaprak laminasında yer alan diğer demetlere göre oldukça büyüktür (Şekil 2-a). Bu büyük demetin hemen yakınında salgı kanalı yer almaktadır.

Yaprakların her iki yüzeyinden alınan yüzeysel kesitler ile stomaların anizositik tip olduğu tespit edilmiştir. Stoma hücrelerinin etrafında yer alan epidermis hücrelerinin duvarları düzdür (Şekil 3a,b).



**Şekil 2.** *Bupleurum zoharii* türünün yapraklarından alınan enine kesit mikrofotografaları **a.** Yaprak genel görünüşü ve midrib görüntüsü **üep:** üst epidermis, **aep:** alt epidermis, **sk:**

salgı kanalı, **me:** mezofil tabakası. **b.** Lamina yakın görünüm **id:** iletim demeti, **pp:** palizat parankiması, **sp:** sünger parankiması, **ku:** ksilem.



**Şekil 3.** *B. zoharii* türünün yaprak yüzeysel kesitlerine ait ışık mikroskopu fotoğrafları **a.** Üst yüzeyde yer alan stomaların görüntüsü **b.** Alt yüzeyde yer alan stomaların görüntüsü **st:** stoma, **ep:** epidermis

### 4. Tartışma ve Sonuç

*Bupleurum* cinsinin vejetatif organ anatomik yapısını ortaya çıkaran araştırmaların oldukça sınırlı olduğu bilinmektedir [11, 15]. Buna karşın, *Bupleurum* cinsinin taksonlarının teşhisleri yapılırken sıklıkla faydalanılan meyve karakterlerine ve anatomik yapılarına ise daha önceden yapılan bazı araştırmalarda yer verildiği tespit edilmiştir [15-19]. Bu araştırma ile *Bupleurum zoharii* türünün gövde ve yaprak anatomik karakterleri ise ilk kez ortaya konulmuştur.

*Bupleurum* cinsinin gövde anatomik yapısına ışık tutan araştırmalar ile bu çalışmada yer alan *B. zoharii* türünün gövde anatomik yapısı genel olarak benzerlik göstermektedir [11, 15]. Bu cinsin gövde anatomisinde en dıştan merkez bölgesine doğru epidermis, korteks, iletim demetleri ve öz hücreleri olmak üzere dört farklı tabaka yer almaktadır. Korteks hücrelerinin arasında ise yer yer salgı sistemi elemanları bulunmaktadır [11, 15]. Bu özelliklerle birlikte, çalışmamızda yer alan *B. zoharii* türü daha önceden çalışılan *Bupleurum* türlerinden farklı olarak klorenkima tabakası taşımaktadır. Mısır ve ark. [11] tarafından yapılan araştırmada *B. lophocarpum* ve *B. heldreichii* türlerinin gövde anatomik yapılarında belirgin bir klorenkima ve klorenkima tabakası tespit edilmemiştir. Bu iki anatomik yapı türleri arasında farklılık olduğunu göstermektedir. Ayrıca *B. zoharii* türünün gövde anatomik yapısında yer alan öz

bölgesindeki öz hücrelerinin gövdede kapladığı alan oldukça fazladır. Benzer bir anatomik araştırma, *B. lophocarpum* Boiss. & Balansa ve *B. heldreichii* Boiss. & Balansa türlerinin de geniş bir alanda öz hücresi barındırdığını tespit etmişlerdir [11]. Ek olarak, Wang vd. [16] *Bupleurum* cinsinin gövde anatomik yapısında bulunan öz boşluğunun varlığının ya da yokluğunun tür tanımlamalarında faydalanabilecek bir anatomik karakter olabileceğini bildirmiştir. *B. zoharii* türü gövde anatomisinde öz boşluğu içermemektedir. Buna karşın, *B. heldreichii* taksonu ise öz boşluğu içermekte, *B. lophocarpum* türü ise öz boşluğu içermemektedir [11].

Yaprak anatomisi açısından, Apiaceae familyası üyelerinin mezofil tabakasına göre yaprak tipi; ekvifasiyal, unifasiyal ya da bifasiyal olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada yapraklarda salgı kanallarının bulunduğu tespit edilmiştir [19-22]. *Bupleurum zoharii* türü, hem gövde hem de yapraklarında iletim demetlerine yakın konumda yer alan salgı kanalları içermekte olup, mezofil tabakasına göre yaprak tipi ekvifasiyal olarak gözlemlenmiştir. Yaprak orta damarında yer alan iletim demetlerinin etrafında demet kını hücrelerinin yer aldığı belirlenmiştir. İletim demetlerinin etrafında kollenkimatik ya da sklerenkimatik hücreler tespit edilmemiştir. Benzer anatomik özelliklere *B. lophocarpum* ve *B. heldreichii* türlerinin her ikisinden elde edilen yaprak enine kesitlerinde de rastlanmıştır [11].

Daha önce yapılan araştırmalar ile Umbelliferae (Apiaceae) familyasında yer alan cinslere ait türlerin stoma tipleri, anomositik, anizositik, para-, dia-, staurositik, haplositik olarak belirlemiştir [11, 23, 24]. *B. zoharii* taksonu da anizositik tip stomalara sahip olması ve epidermis hücre duvarlarının düz olması ile karakterize olup, literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Bu araştırma *Bupleurum zoharii* türünün gövde ve yapraklarına ait ilk detaylı anatomik inceleme olması nedeniyle önemli olup cinse ait diğer anatomik araştırmalara katkı sağlayacak ve yol gösterici olacaktır.

### Teşekkür

Bu çalışma, S.Ü. BAP tarafından 10401034 numaralı, "Türkiye'deki *Bupleurum* L. (Apiaceae) Cinsi Üzerine Taksonomik Bir Araştırma" başlıklı araştırma projesinin saha çalışmaları esnasında toplanan örnekler ile yapılmıştır. Bu nedenle maddi desteklerinden dolayı S.Ü. BAP'a teşekkür ederiz.

### Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi

geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

### Kaynakça

- [1] Leonardis, W. De., Santis, C. De., Ferrauto, G., Fichera, G. 2009. Pollen morphology of six species of *Bupleurum* L. (Apiaceae) present in Sicily and taxonomic implications. *Plant Biosystems*, 143(2), 293-300.
- [2] Pimenov, M.G., Leonov, M.V. 2004. The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) with particular reference to South-West Asian taxa. *Turkish Journal of Botany*, 28, 139-145.
- [3] Davis, P.H. 1972. *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, Vol. 4, Edinburgh University Press., London, 265-398.
- [4] Demirelma, H. 2012. *Bupleurum*. Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. ed. 2012. *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını, İstanbul.
- [5] Steponava, A.V., Oskolski, A.A. 2010. Wood anatomy of *Bupleurum* L. (Apiaceae) in relation to habit, phylogenetic relationships, and infrageneric taxonomy. *Plant Div. Evol. Vol.*, 128 (3-4), 501-516.
- [6] Akalın, E., Kızılarşan, Ç. 2013. Fruit anatomy of some *Ferulago* (Apiaceae) species in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 37, 434-445.
- [7] Khajepiri, M., Ghahremaninejad, F., Mozaffarian, V. 2010. Fruit anatomy of the genus *Pimpinella* L. (Apiaceae) in Iran. *Flora*, 205, 344-356.
- [8] Akalın-Uruşak, E., Kızılarşan, Ç. 2013. Fruit anatomy of some *Ferulago* (Apiaceae) species in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 37, 434-445.
- [9] Özdemir, E., Kültür, Ş. 2014. Fruit anatomy of some Apiaceae plant species from NiğdeAladağlar/Turkey. *İstanbul Journal of Pharmacy*, 44, 215-223.
- [10] Akalın, E., Yeşil, E., Akpulat, A. 2016. Fruit anatomy of the Turkish *Pimpinella* species. *Flora*, 223, 62-73.
- [11] Mısır, F.T., Demirelma, H., Çıtak, B.Y., Dural, H. 2017. An anatomical investigation on *Bupleurum heldreichii* Boiss. & Bal. and *Bupleurum lophocarpum* Boiss. & Bal. (Apiaceae) from Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 10(3), 25-32.
- [12] İdman, D.Ö.M., Karakaya, M.A., Ulusoy, F., Bani, B. 2019. Comparative vegetative anatomy of the genera *Grammosciadium*, *Caropodium* and *Vinogradovia* (Apiaceae) in Turkey. *Phytotaxa*, 427(1), 9-21.

- [13] Karakaya, M.A., İdman, D.Ö.M., Bani, B. 2021. Detailed Fruit Anatomy of the Genus *Grammosciadium* DC. (Apiaceae). S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 25 (2), 395-400.
- [14] Algan, G. 1981. Bitkisel Dokular için Mikroteknik. Fırat Üniversitesi Fen Fak. Yayınları, İstanbul.
- [15] Özcan, T. 1999. Türkiye'nin Endemik Bazı *Bupleurum* L. Türleri Üzerinde Taksonomik Araştırmalar, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 155 syf.
- [16] Wang, C., Ma, X., He, X. 2011. *Bupleurum candollei* var. *paucefulcrans* comb. nov. (Apiaceae) from Guizhou, China, comparison of allied species based on morphology, anatomy and molecular data. Nordic Journal of Botany, 29, 424-430.
- [17] Özcan, T. 2002. SEM observations on petals and fruits of some Turkish endemic *Bupleurum* L. (Umbelliferae) species. Botanical Journal of Linnean Society, 138, 441-449.
- [18] Özcan, T. 2004. Analysis of the fruit surfaces in *Bupleurum* L. (Umbelliferae) with SEM, Plant Systematic and Evolution, 247, 61-74
- [19] Liu, M., Shi, L., Wyk, B.E., Tilney, P.M. 2003. Fruit anatomy of the genus *Bupleurum* (Apiaceae) in northeastern China and notes on systematic implications. South African Journal of Botany, 69(2), 151-157.
- [20] Yılmaz, G., Tekin, M. 2013. Anatomical and Palynological Studies on *Chaerophyllum astrantiae* and *C. aureum* in Turkey. Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca, 41(2), 355-360.
- [21] Akpulat, H.A., Ataşlar, E. 2014. The anatomical structure of endemic *Peucedanum graminifolium* Boiss. (Apiaceae/Umbelliferae). İstanbul Journal of Pharmacy, 44(2), 225-232.
- [22] Yılmaz, G., Koyuncu, M. 2015. Morphology and anatomy of stems-leaves *Heptaptera* Marg. & Reuter (Apiaceae) species growing in Türkiye. Biological Diversity and Conservation, 8(3), 65-79.
- [23] Winter, P.J.D., Van WYK, B.E. 1994. The taxonomic value of epidermal characters in the leaf of *Heteromorpha* and some related genera (Apiaceae). Bothalia, 24(2), 187-194.
- [24] Zhou, J., Wang, W., Gong, X., Liu, Z. 2014. Leaf epidermal morphology in *Peucedanum* L. (Umbelliferae) from China. Acta Bot Gallica, 161(1), 21-31.

## Immobilization of Acetylcholinesterase onto Pyrrole-containing Photocured Thermosets

Khadija Khaled ALI<sup>1</sup> , Serap DEMİR<sup>1</sup> , Emrah ÇAKMAKÇI<sup>1</sup> , Ayşe OGAN<sup>\*1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 34722, İstanbul, Türkiye

(Alınış / Received: 01.08.2022, Kabul / Accepted: 23.11.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Acetylcholinesterase,  
Thiol-ene,  
Photocuring,  
Enzyme immobilization,  
Pyrrole

**Abstract:** Acetylcholinesterase (AChE; EC 3.1.1.7) is a group of enzymes that catalyzes the hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine (ACh) into choline and acetate. AChE inhibition is commonly utilized as a biomarker for pesticides. In membrane based AChE biosensors the enzyme immobilization onto an electrode surface is of prime importance. In previous studies, conducting polymers-based supports have been used for the immobilization of AChE. In this study, a novel immobilization platform was developed. The simultaneous polymerization of pyrrole and functional thiol/ene monomers was performed to prepare conductive thermosets. AChE was covalently immobilized onto the membranes through the epoxy functional groups. After the immobilization process, the optimal temperature increased to 50 °C, displaying a better thermal stability and the optimum pH was elevated to 8.5. The activity of the immobilized enzyme was tested in the presence of several metals, and it was found that Cu<sup>2+</sup> ions caused a noticeable inhibition. After 10 cycles, the immobilized enzyme retained 51% of its original activity. In accordance with our results; the durability and the stability of the immobilized enzyme were improved. In future studies, the method applied here can be used in the design of an AChE biosensor.

## Asetilkolinesterazın Pirol İçeren Fotokürlenmiş Termosetlere İmmobilizasyonu

### Anahtar Kelimeler

Asetilkolinesteraz,  
Tiyol-en,  
Fotokürlenme,  
Enzim immobilizasyonu,  
Pirol

**Öz:** Asetilkolinesteraz (AChE; EC 3.1.1.7), nörotransmitter asetilkolinin (ACh) kolin ve asetata hidrolizini katalize eden bir grup enzimdir. AChE inhibisyonu, pestisitler için biyolojik bir belirteç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Membran temelli AChE biyosensörlerinde, elektrot yüzeyine enzimin immobilizasyonu oldukça önemlidir. AChE'nin immobilizasyonu için iletken polimerlerle de içeren pek çok farklı destek kullanılmıştır. Bu çalışmada, yeni bir immobilizasyon platformu geliştirilmiştir. Pirol ve tiyol-en monomerleri ile birlikte polimerleştirilerek iletken polimerik termosetler elde edilmesi planlanmıştır. AChE epoksi grupları üzerinden membrana immobilize edilmiştir. İmmobilizasyon işleminden sonra enzimin optimum sıcaklığı 50°C'ye çıkarak daha iyi bir termal kararlılık gösterirken, optimum pH değeri 8.5'a yükselmiştir. İmmobilize enzimin aktivitesi üzerine çeşitli metallerin etkisi araştırılmış ve Cu<sup>2+</sup> iyonlarının önemli bir inhibisyonu yol açtığı bulunmuştur. 10 döngüden sonra, immobilize enzimin başlangıç aktivitesinin %51'ine halen sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuçlarımızla uyumlu olarak immobilize edilen enzimin kararlılığının ve dayanıklılığının arttığı görülmektedir. Gelecek çalışmalarda burada önerilen metod bir AChE biyosensör tasarımında kullanılabilir.

### 1. Introduction

Acetylcholinesterase (AChE; EC 3.1.1.7) is a hydrolase that is vital for living organisms [1, 2]. It converts the neurotransmitter acetylcholine to choline and acetate. AChE terminates impulse transmission by rapidly hydrolyzing acetylcholine (ACh) [3]. Abrupt inhibition of AChE catalytic activity leads to excess acetylcholine

at neuromuscular synapses and causes muscle paralysis and contractions, severe respiratory dysfunction, and death [4].

Highly toxic AChE-inhibiting organophosphates (OPs) and carbamates (CMs) are mostly used pesticides throughout the world. Pesticides, can pass into the air, water, and soil, and from there to other creatures

living in these environments, and accumulate in the adipose tissue of humans and animals. Inhibition of the AChE enzyme is used to detect pesticides in environmental and food pollution. AChE can be used for the fabrication of biosensors [5]. Most AChE sensors designed for practical applications use immobilized enzymes. AChE is not only used for biosensing features it is also used for diagnosis of neurodegenerative diseases [6, 7]. Nevertheless, it can be used as a biocatalyst in organic synthesis [8].

Enzyme immobilization is the physical or chemical confinement of enzymes within or onto a support material. Enzyme immobilization has several advantages. Enzymes can be used over and over again, which is especially important for enzymes that are difficult and expensive to produce. As the enzyme is retained in the matrix, the product is not contaminated with the enzyme, and since the matrix protects the enzyme as a physical barrier, the enzyme becomes resistant to influences such as extreme pH and temperature. Immobilized enzymes can be controlled much more easily [9,10]. AChE was immobilized onto different substrates for pesticide detection [11-15].

In this study, a fast, simple, and single-step method has been aimed to prepare a novel platform for enzyme immobilization. First, allyl glycidyl ether (AGE), 1,3,5-Triallyl-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (TTT), pentaerythritol tetrakis(3-mercapto propionate) (4SH), photoinitiators, and pyrrole (Py) were blended in definite ratios and then subjected to polymerization under UV light. Polypyrrole is an intrinsically conducting organic polymer and it was previously shown that Py can be polymerized photochemically by using a cationic photoinitiator or other agents such as  $\text{AgNO}_3$  [16-20]. The polymerization mechanism of Py in the presence of a cationic photoinitiator is given in the literature [20]. In our system while thiol-ene photopolymerization takes place, pyrrole polymerizes simultaneously. The AGE which is a bifunctional monomer can also participate in the thiol-ene photopolymerization as well as it can polymerize through its epoxy groups and also the thiol groups can participate and react with the epoxy groups. The originality of this work arises from the combination of these multi-curing mechanisms in one material design for the first time. The combination of different polymerization mechanisms in one-step, and the incorporation of light-triggered polymerization are the novel, original and intriguing sides of this study.

AChE was immobilized onto the prepared thiol-ene photocured films through the epoxy functional groups (the remaining unpolymerized epoxy groups in the polymer matrix). Furthermore, a second route for the immobilization was performed by, modifying the free epoxy groups which did not undergo polymerization. The modification was performed by reacting the epoxy

groups with polyethyleneimine (PEI). Then, the amine functionalized discs were further reacted with glutaraldehyde and the enzyme was attached. Prepared films were characterized before and after the immobilization process and hydrolytic response towards acetylthiocholine iodide was assessed using a spectrophotometric bioassay. This study focuses on the material preparation and enzyme immobilization performance rather than the conductivity measurements and sensor applications which will be the subject of another paper in the future.

## 2. Material and Method

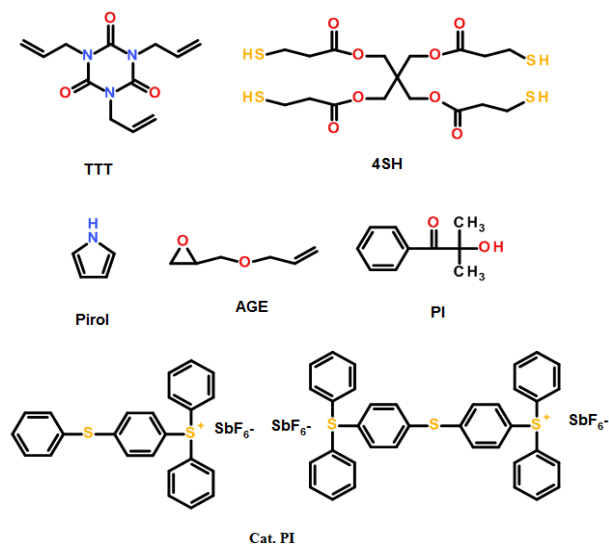
All chemicals including Acetylcholinesterase from *Electrophorus electricus* were of high purity and maintained from Sigma Aldrich Chemical Co. (St.Louis, USA). Pyrrole was distilled before use.

### 2.1. Structural characterization of polymeric support

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) measurements were performed by using Perkin-Elmer Spectrum 100 ATR-FTIR.

### 2.2. Photocured support fabrication

In order to prepare the support material, first 4SH, TTT, AGE, and pyrrole were mixed according to the ratios given below (Table 1) in a beaker. The ene:thiol ratio was kept as 1:1. 4% cationic, and free radical photoinitiator were then added to this mixture. Finally, the mixtures were placed into circular Teflon molds (6 mm diameter) and held under UV irradiation for 10 minutes. The structure of all the monomers are presented in Figure 1. For the enzyme immobilization, TE-APCR encoded films were used. Other compositions were only prepared to understand the effect of cationic photoinitiator, and Py.



**Figure 1.** Main chemical compounds used for the synthesis of the polymeric discs.



**Table 1.** Composition of the photocurable formulations. \*

	TE-APCR	TE-ACR (Py-free)	TE-APR (Cat. PI-free)
AGE**	5	5	5
TTT**	5	5	5
4SH**	5	5	5
Pyrrole	10%	-	10%
Cat. PI	4%	4%	-
PI	4%	4%	4%

\*TE:Thiol-ene, P:Py, C:cationic photoinitiator, R: free radical photoinitiator. 10% Py and 4% of each initiator were added. \*\* mmoles

### 2.3. Immobilization of AChE onto the prepared support

For the immobilization studies we used the TE-APCR films. AChE was immobilized via two different ways. In the first method, polymeric discs were added to phosphate buffer (10mL, pH 7.0) containing a 63 µg of AChE. Films were incubated for 24 hours in an orbital shaker. After this period, films were removed from enzyme solution and the covalently immobilized enzyme was determined according to the Bradford method as described elsewhere [21, 22].

For the second immobilization route, polymeric discs were kept in an aqueous solution of PEI. The solution was prepared by transferring 1 gram of 30% stock solution of PEI to 30 mL of water. The films were kept in this solution for 24 hours. The solution was heated in a water bath to 40°C during this procedure.

After that the films were removed, washed with distilled water and dried. Then, the films were immersed into a 25% glutaraldehyde solution for 1 hour. The activated discs were removed and then AChE was immobilized as described previously.

### 2.4. AChE activity assay

The enzymatic activity was determined according to the Ellman method [23]. Acetylthiocholine iodide (ATChI) was used as substrate and 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB). The details of this procedure can be found in our previous paper [22].

### 2.5. Effect of pH and temperature

The influence of pH on the activity of immobilized and free AChE was investigated in a pH range of 7.0 to 9.0. For this purpose phosphate buffers (50 mM) at different pH values were prepared. The effect of temperature on the enzymatic activity was also performed in the temperature range of 25°C-55°C. Details of these measurements can be found in the literature [22, 24].

### 2.6. Determination of Kinetic Parameters

The maximum reaction velocity ( $V_{max}$ ) and Michaelis constant ( $K_m$ ) parameters were calculated from Lineweaver-Burk plot at optimum pH and temperature. The activities of the immobilized and

free enzymes were determined at different substrate concentrations (0.1-2 mM).

### 2.7. Determination of the re-use and storage values

To the pre-weighed immobilized enzyme, 100 µL of 2 mM acetylthiocholine iodide in distilled water, 100 µL of DTNB solution (10 mM in phosphate buffer solution), and 1.8 mL of phosphate buffer solution were added. The mixture was incubated for 10 minutes at 37°C. Then the immobilized enzyme was taken out of the solution and the absorbance of the solution at 412 nm was measured. The immobilized enzyme was added to a new substrate solution to start a new cycle. For details see references 16 and 18.

To demonstrate the storage performance of the immobilized and free enzymes, their activities were periodically measured at their optimum pH and temperature conditions for two months. During this time period, samples were kept at 4°C.

### 2.8. The effect of metal ions

Aqueous solutions (0.1 mM) of different metals were prepared ( $Ca^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ). The effect of these cations on the enzymatic activity of the immobilized and free AChE was investigated.

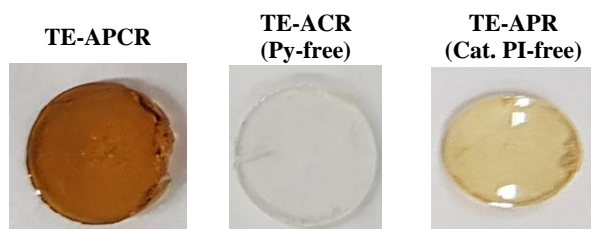
### 2.9. Effect of pesticides

0.01µg of the pesticide (azinphos methyl, chlorpyrifos-ethyl, or cyanofenphos) were dissolved in 10µL acetonitrile. Then the inhibitory effect of these pesticides on the immobilized and free enzymes was determined under optimum conditions.

## 3. Results

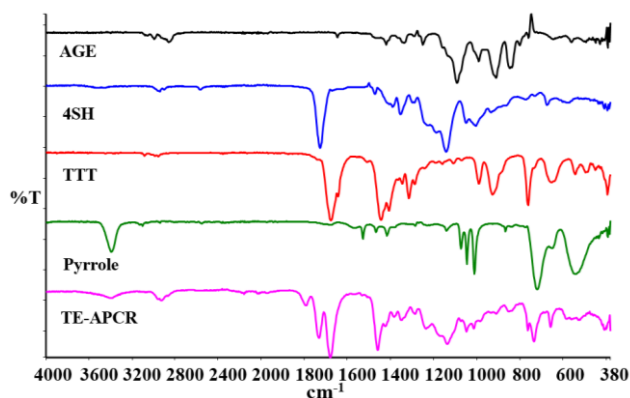
In this work, thiol-ene photopolymerization and photoinduced pyrrole polymerization techniques were combined with the aim to develop an immobilization support material that can be prepared quickly and easily and can also be suitable for sensor applications.

To verify the polymerization of Py within the prepared systems, Py-free and cationic photoinitiator-free formulations were prepared. The photographs of the fabricated films are given in Figure 2. The films of Py-free formulation were transparent while the sample TE-APCR encoded samples which contain pyrrole, AGE and cationic and radical photoinitiators were brown. This color change is a direct evidence of polypyrrole formation. Generally Py turns to black when polymerized, thus it can be said that Py was partially polymerized in the formulation. When cationic photoinitiator was not used, the films displayed a yellowish color. The structural characterization of the photocured thermoset materials was conducted by recording their FTIR spectra.

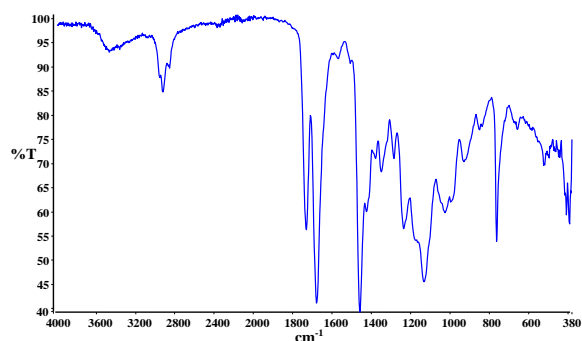


**Figure 2.** Digital photographs of the photocured discs.

The FTIR spectra of the photocured TE-APCR and the precursor monomers; AGE, 4SH, TTT and pyrrole can be seen in Figure 3. The vibration band at  $911\text{ cm}^{-1}$  for TE-APCR is due to AGE's epoxy ring which reveals that not all epoxy groups are polymerized [25]. We take the advantage of this feature and immobilized enzymes through these epoxy groups. The vibration bands at  $1732$  and  $1680\text{ cm}^{-1}$  belong to carbonyl groups of 4SH and TTT, respectively. The absence of SH and allyl bands at  $2550\text{ cm}^{-1}$  and  $1645\text{ cm}^{-1}$ , respectively prove that the polymerization was achieved and the polymeric films were prepared successfully (FTIR spectrum of TE-APCR). The vibration band appeared at  $1794\text{ cm}^{-1}$  is due to propylene carbonate (cationic photoinitiator) and the bands at  $2980$ - $2800\text{ cm}^{-1}$  belong to aliphatic  $-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_3$  groups. Since the bands of polypyrrole are screened by the bands of thiol-ene monomers, they cannot be clearly seen but the vibration band at  $3397\text{ cm}^{-1}$  can be attributed to  $-\text{NH}$  stretching of polypyrrole. Figure 4 displays the FTIR spectrum of PEI modified films. It can be seen in this spectrum that all the epoxy bands have disappeared and the band around  $3500\text{ cm}^{-1}$  belongs to  $-\text{OH}$  and amine groups.



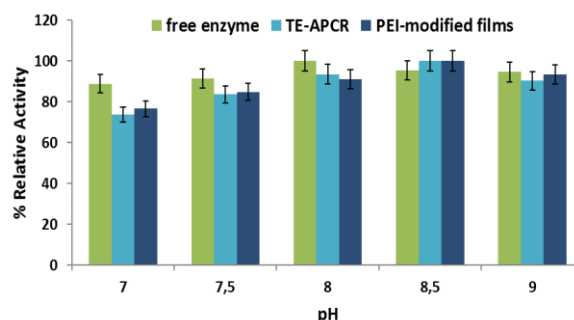
**Figure 3.** FTIR spectra of AGE, 4SH, TTT, Py and TE-APCR encoded films.



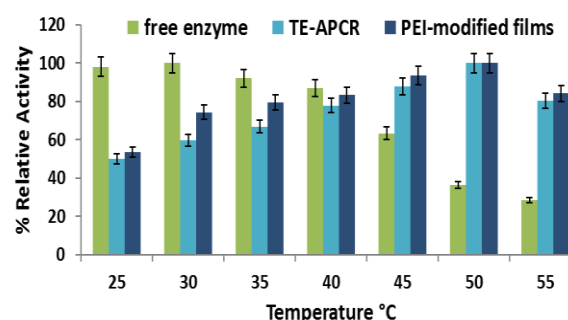
**Figure 4.** FTIR spectrum of PEI modified TE-APCR films.

AChE immobilization is an intriguing area of research for the fact that immobilization can lead to improved properties such as shelf-life, re-usability, pH and thermal stability which are all beneficial and required for the development of biosensors with enhanced features. AChE was covalently immobilized onto the epoxy-functional TE-APCR and PEI-modified TE-APCR films successfully (Scheme 1). The amount of covalently immobilized AChE was calculated on per gram of TE-APCR and PEI-modified TE-APCR was found as  $60.27\text{ }\mu\text{g}$  and  $54.82\text{ }\mu\text{g}$  with high binding capacities of  $95.66\%$  and  $87.01\%$  respectively.

The influence of pH around 7.0-9.0 was investigated. The results of pH effect are presented in Figure 5 as relative activity vs. pH. The maximal enzyme activity was detected at pH 8.0 for the free enzyme while, the same parameter was determined as 8.5 for the immobilized enzymes. The impact of temperature on the activity of immobilized and free AChE was examined by altering the temperature from  $25$ - $55\text{ }^\circ\text{C}$  and the relative enzyme activity versus temperature graph was shown in Figure 6. As it is seen from Figure 6, free enzyme displayed its maximum activity at around  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . The thermal stability for the TE-APCR and PEI-modified films increased up to  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

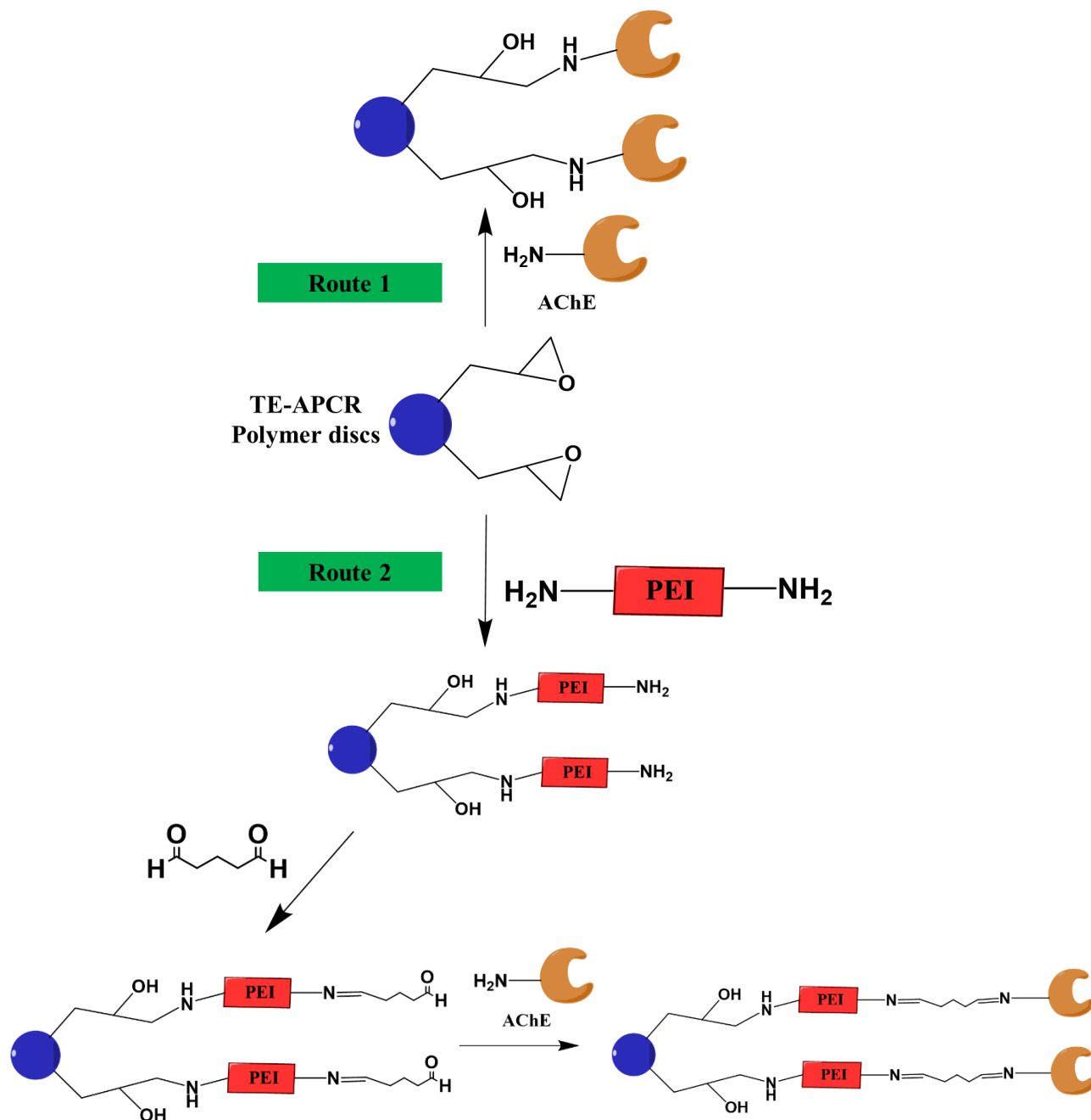


**Figure 5.** pH versus relative activity plot.



**Figure 6.** Temperature versus activity plot.

$K_m$  and  $V_{max}$  were evaluated from the Lineweaver-Burk plot for immobilized and free AChE, at the optimum pH and temperature values, in certain concentration range ( $0.01$ - $1.5\text{ mM}$ ) of ATChI solution. The measured  $K_m$  and  $V_{max}$  values are given in Table 2. The immobilized AChE possess a lower  $K_m$  and  $V_{max}$  values compared to free AChE. TE-APCR immobilized enzymes did not display significantly higher activity when compared to PEI-modified films.

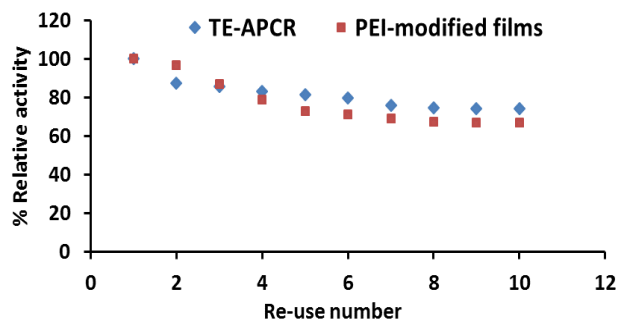


**Scheme 1.** Depiction of the immobilization routes applied in this work.

**Table 2.** Kinetic values of the immobilized and free enzymes

	Free enzyme	TE-APCR	PEI-modified films
<i>K<sub>m</sub></i> (mM)	1.25	0.182	0.416
<i>V<sub>max</sub></i> (mM/min)	1.53	0.5	0.018

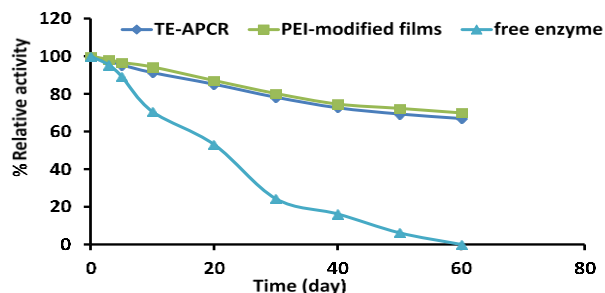
The adequate reusability of immobilized enzymes is a prerequisite for different enzymatic applications. According to the re-use tests, the residual activity of the immobilized AChE was declined with the increasing number of cycles (Figure 7). Nonetheless, after the 10th cycle, the remaining activity of the TE-APCR and PEI-modified films were 74 and 67 % of their initial activities, indicating a good operational stabilities for the enzyme-based applications.



**Figure 7.** The re-use performance of the immobilized enzymes.

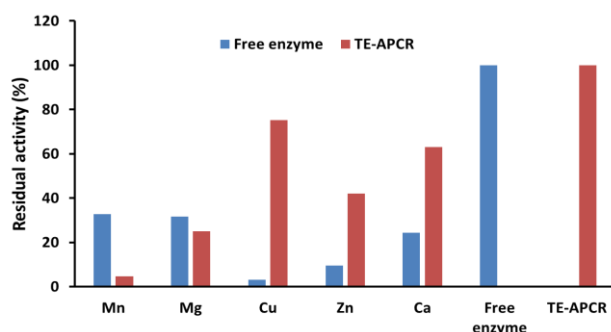
Generally, enzymes lose their activities during storage. The plot of the residual activity percentage versus time is given in Figure 8. Contrast to free enzyme

which lost its activity completely within 60 days, TE-APCR and PEI-modified films retained 66.9% and 69.9 % of their initial activities under the same storage time.



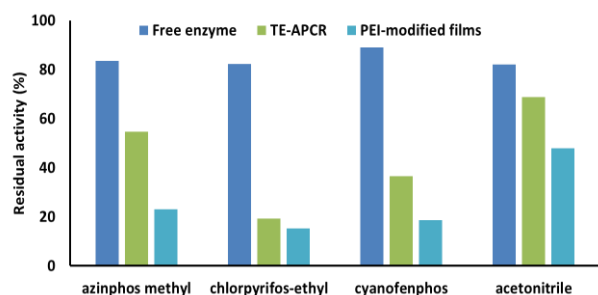
**Figure 8.** Relative activity change versus time plot for the immobilized and free enzymes.

The effect of  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , and  $\text{Zn}^{2+}$  cations on the enzymatic activity is demonstrated in Figure 9. Remaining activity can be sorted as  $\text{Mn} > \text{Mg} > \text{Ca} > \text{Zn} > \text{Cu}$  for the free enzyme. Free enzyme displayed a remaining activity of 33% and 32% in the presence of Mn and Mg ions while displayed the least activity for Cu (3.14%). The TE-APCR and PEI-modified films exhibited very similar remaining activities, therefore only the results for TE-APCR are given. The remaining % activity can be sorted as  $\text{Cu} > \text{Ca} > \text{Zn} > \text{Mg} > \text{Mn}$  for TE-APCR.



**Figure 9.** The effect of different metal cations.

The inhibitory activity of pesticides (azinphos methyl, chlorpyrifos-ethyl, or cyanofenphos) and acetonitrile (solvent) were investigated for free enzyme and immobilized enzymes (Figure 10). It can be seen from the results that the activity of both the immobilized and free enzymes declined in the presence of the pesticides. However, the decrease in the activity is much more pronounced in immobilized enzymes.



**Figure 10.** The effect of different pesticides on enzyme activity.

#### 4. Discussion and Conclusion

In the literature, there are various levels of loading values for AChE onto different polymeric matrices. Immobilization efficiency changes according to the polymer type and reaction conditions. In this study, AChE was immobilized onto Py-containing photocured films (TE-APCR). The prepared films displayed excellent binding capacity percentages for AChE. Among the routes applied for immobilization, the first route involves the immobilization of the enzyme by reacting with the epoxy groups on the surface of the films. Due to steric and diffusional limits, it can be stated that both physical adsorption and covalent attachment were responsible for the immobilization. In the second route, enzyme was covalently attached to the surface of the films with the aid of PEI and glutaraldehyde. The optimum pH slightly shifted to higher pH values in this work. This slight shift to basic range after covalent immobilization was reported previously in literature and can be attributed to the surface charges of the polymer support and also to the change of AChE conformation [26-28].

The covalent immobilization is known to render the enzyme suitable for high temperature applications. Here, this fact was also observed and the maximum temperature that the enzyme is active was shifted to as high as 50 °C. Saleem et al., immobilized AChE onto porous silicon wafers and found that the thermal stability could be increased up to 90 °C by immobilization [29]. The increase in the thermal stability of the immobilized enzyme results from the protection of the active site of the enzyme upon immobilization. The deformation and damage of the enzyme with temperature is prevented by the conformational change. Besides the mobility of the enzyme is restricted and it becomes stable. Hence, the immobilized enzyme exhibits greater activity at higher temperatures compared to free enzyme [30].

The decrease in the  $K_m$  value after immobilization implies that the tendency of the enzyme to its substrate is increased. The kinetic parameters are affected from the changes in the conformational structure of the immobilized enzyme, steric hindrance, and diffusion effects [31]. Similar to this work, when AChE was immobilized on polyacrylic acid-based nanofibers the  $K_m$  value was found as 0.5008 mM [22]. In other works comparable low  $K_m$  values were also reported [32-33].

Here, the immobilization of the enzyme on the newly developed support material significantly improved both the re-use and storage stability. In two separate studies, Stoilova et al., found that the immobilized enzyme showed 55% activity and 35% after 10 cycles [26, 27]. Gabrovska et al., immobilized AChE onto modified acrylonitrile copolymer membranes and found that immobilized enzyme retained 50% of its original activity after 10 cycles [34]. Compared to

these studies, our support material is superior in terms of reusability. The storage stability of our support material is superior or alike compared to the AChE immobilized on different substrates [22, 27, 34, 35].

When the results of the effects of the metal cations on the activity of the free and immobilized enzyme it is clear that the immobilization significantly protected the enzyme against the activity-reducing effects of metal ions. The presence of the pesticides decreased the enzyme activity for the immobilized films. It is known that pesticides inhibit the activity of enzymes by interacting with the hydroxyl group of the serine amino acid in the active site of the AChE [36].

Finally, it can be said that a novel platform for enzyme immobilization was developed in this work. The immobilized enzyme displayed good thermal and storage stability as well as resistance to metal cations. We plan to use this newly developed polymer support material for biosensor construction in future.

### Acknowledgment

This research was financially supported by Marmara University, Commission of Scientific Research Project, for the project FEN-C-YLP-131217-0673.

### Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

### References

- [1] Massoulié, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., Vallette, F. M. 1993. Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases. Progress in neurobiology, 41(1), 31-91.
- [2] Pohanka, M. 2011. Cholinesterases, a Target of Pharmacology and Toxicology. Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc, 155(3).
- [3] Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., Vasic, V. M. 2013. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. Current neuropharmacology, 11(3), 315-335.
- [4] Karalliedde, L. 1999. Organophosphorus Poisoning and Anaesthesia. Anaesthesia, 54(11), 1073-1088.
- [5] Andreescu, S., Marty, J. L. 2006. Twenty Years Research in Cholinesterase Biosensors: from

- Basic Research to Practical Applications. Biomolecular engineering, 23(1), 1-15.
- [6] Martín-Barreiro, A., de Marcos, S., Jesús, M., Grazú, V., Galbán, J. 2018. Gold Nanocluster Fluorescence as an Indicator for Optical Enzymatic Nanobiosensors: Choline and Acetylcholine Determination. Sensors and Actuators B: Chemical, 277, 261-270.
- [7] Bodur, O. C., Özkan, E. H., Çolak, Ö., Arslan, H., Sarı, N., Dişli, A., Arslan, F. 2021. Preparation of acetylcholine biosensor for the diagnosis of Alzheimer's disease. Journal of Molecular Structure, 1223, 129168.
- [8] Jangi, S. R. H., Akhond, M. 2022. Introducing a Covalent Thiol-based Protected Immobilized Acetylcholinesterase with Enhanced Enzymatic Performances for Biosynthesis of Esters. Process Biochemistry, 120, 138-155.
- [9] D'souza, S. F. 1999. Immobilized Enzymes in Bioprocess. Current Science, 69-79.
- [10] Haider, T., Husain, Q. 2007. Calcium Alginate Entrapped Preparations of Aspergillus Oryzae  $\beta$  Galactosidase: Its Stability and Applications in the Hydrolysis of Lactose. International Journal of Biological Macromolecules, 41(1), 72-80.
- [11] Özkan, E. H., Yetim, N. K., Tümtürk, H., Sarı, N. 2015. Immobilization of acetylcholinesterase on Pt (II) and Pt (IV) attached nanoparticles for the determination of pesticides. Dalton Transactions, 44(38), 16865-16872.
- [12] Hasanoğlu Özkan, E., Kurnaz Yetim, N., Nartop, D., Sarı, N. 2021. Ensuring traceability of organophosphate pesticides (OPs) through enzyme immobilized spheres. Journal of the Iranian Chemical Society, 18(7), 1749-1759.
- [13] Nartop, D., Hasanoğlu Özkan, E., Yetim, N. K., Sarı, N. 2020. Qualitative enzymatic detection of organophosphate and carbamate insecticides. Journal of Environmental Science and Health, Part B, 55(11), 951-958.
- [14] Karmaz, E., Özkan, E. H., Yetim, N. K., Sarı, N. B. 2021. New Nanospheres to Use in the Determination of Imidan Phosmet and Vantex Pesticides. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 31(7), 2915-2924.
- [15] Yetim, N. K., Özkan, E. H., Özcan, C., Sarı, N. 2020. Preparation of AChE immobilized microspheres containing thiophene and furan for the determination of pesticides by the HPLC-DAD method. Journal of Molecular Structure, 1222, 128931.
- [16] Asmussen, S., Arenas, G., Vallo, C. 2015. Photopolymerization of Pyrrole/Methacrylate Mixtures using  $\alpha$ -Cleavage Type Photoinitiators

- in Combination with Iodonium Salt. *Synthetic Metals*, 209, 304-312.
- [17] Nazar, R., Ronchetti, S., Roppolo, I., Sangermano, M., Bongiovanni, R. M. 2015. In situ Synthesis of Polymer Embedded Silver Nanoparticles via Photopolymerization. *Macromolecular Materials and Engineering*, 300(2), 226-233.
- [18] Heydarnezhad, H. R., Pourabbas, B. 2013. One-Step Synthesis of Conductive Ceria/Polypyrrole Nanocomposite Particles via Photo-Induced Polymerization Method. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 24(11), 4378-4385.
- [19] Ijeri, V. S., Nair, J. R., Gerbaldi, C., Gonnelli, R. S., Bodoardo, S., Bongiovanni, R. M. 2010. An Elegant and Facile Single-Step UV-Curing Approach to Surface Nano-Silvering of Polymer Composites. *Soft Matter*, 6(19), 4666-4668.
- [20] Razza, N., Blanchet, B., Lamberti, A., Pirri, F. C., Tulliani, J. M., Bozano, L. D., Sangermano, M. 2017. UV-printable and Flexible Humidity Sensors based on Conducting/Insulating Semi-Interpenetrated Polymer Networks. *Macromolecular Materials and Engineering*, 302(10), 1700161.
- [21] Bradford, M. M. 1976. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-dye Binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2), 248-254.
- [22] Çakıroğlu, B., Çiğil, A. B., Ogan, A., Kahraman, M. V., Demir, S. 2018. Covalent Immobilization of Acetylcholinesterase on a Novel Polyacrylic Acid-Based Nanofiber Membrane. *Engineering in Life Sciences*, 18(4), 254-262.
- [23] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., Featherstone, R. M. 1961. A New and Rapid Colorimetric Determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7(2), 88-95.
- [24] Ali, K.K. 2018. Immobilization of acetylcholinesterase on different polymeric surfaces. Marmara University, Institute for Graduate Studies in Pure and Applied Sciences, Master Science Thesis, 74s, Istanbul.
- [25] Aires-Trapote, A., Tamayo, A., Rubio, J., Rumero, A., Hernáiz, M. J. 2015. Sustainable Synthesis of N-Acetylglucosamine using an Immobilized B-Galactosidase on a Tailor Made Porous Polymer. *RSC Advances*, 5(50), 40375-40383.
- [26] Stoilova, O., Manolova, N., Gabrovska, K., Marinov, I., Godjevargova, T., Mita, D. G., Rashkov, I. 2010. Electrospun Polyacrylonitrile Nanofibrous Membranes Tailored for Acetylcholinesterase Immobilization. *Journal of bioactive and compatible polymers*, 25(1), 40-57.
- [27] Stoilova, O., Ignatova, M., Manolova, N., Godjevargova, T., Mita, D. G., Rashkov, I. 2010. Functionalized Electrospun Mats from Styrene-Maleic Anhydride Copolymers for Immobilization of Acetylcholinesterase. *European Polymer Journal*, 46(10), 1966-1974.
- [28] Kahraman, M. V., Bayramoğlu, G., Kayaman-Apohan, N., Güngör, A. 2007.  $\alpha$ -Amylase immobilization on functionalized glass beads by covalent attachment. *Food Chemistry*, 104(4), 1385-1392.
- [29] Saleem, M., Rafiq, M., Seo, S. Y., Lee, K. H. 2016. Acetylcholinesterase Immobilization and Characterization, and Comparison of the Activity of the Porous Silicon-immobilized Enzyme with its Free Counterpart. *Bioscience Reports*, 36(2).
- [30] Yong, Y., Bai, Y. X., Li, Y. F., Lin, L., Cui, Y. J., Xia, C. G. 2008. Characterization of Candida Rugosa Lipase Immobilized onto Magnetic Microspheres with Hydrophilicity. *Process Biochemistry*, 43(11), 1179-1185.
- [31] Bayramoglu, G., Tunali, Y., Arica, M. Y. 2007. Immobilization of  $\beta$ -Galactosidase onto Magnetic Poly (GMA-MMA) Beads for Hydrolysis of Lactose in Bed Reactor. *Catalysis Communications*, 8(7), 1094-1101.
- [32] Amini, N., Mazinani, S., Ranaei-Siadat, S. O., Kalae, M. R., Hormozi, S., Niknam, K., Firouzian, N. 2013. Acetylcholinesterase Immobilization on Polyacrylamide/Functionalized Multi-walled Carbon Nanotube Nanocomposite Nanofibrous Membrane. *Applied biochemistry and biotechnology*, 170(1), 91-104.
- [33] Ebadi, S. V., Fakhrali, A., Ranaei-Siadat, S. O., Gharehaghaji, A. A., Mazinani, S., Dinari, M., Harati, J. 2015. Immobilization of Acetylcholinesterase on Electrospun Poly (acrylic acid)/Multi-walled Carbon Nanotube Nanofibrous Membranes. *RSC Advances*, 5(53), 42572-42579.
- [34] Gabrovska, K., Nedelcheva, T., Godjevargova, T., Stoilova, O., Manolova, N., Rashkov, I. 2008. Immobilization of Acetylcholinesterase on New Modified Acrylonitrile Copolymer Membranes. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 55(3-4), 169-176.
- [35] Moradzadegan, A., Ranaei-Siadat, S. O., Ebrahim-Habibi, A., Barshan-Tashnizi, M., Jalili, R., Torabi, S. F., Khajeh, K. 2010. Immobilization of Acetylcholinesterase in Nanofibrous PVA/BSA Membranes by Electrospinning. *Engineering in Life Sciences*, 10(1), 57-64.
- [36] Yetim, N. K., Sarı, N. 2019. Preparation of ferrocene core dendrimers and immobilization of AChE for detection of diclofop-methyl herbicide. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 38(2), 215-225.

## Effect of Intercritical Annealing on the Properties of Dual Phase Steel via Finite Element Method

Adnan AKMAN<sup>1</sup>, Yağız AKYILDIZ<sup>\*2</sup>, Rıdvan YAMANOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Delft University of Technology, Materials Science and Engineering, Delft, The Netherlands

<sup>2</sup> ONATUS Vision Technologies, 41400, Kocaeli, Turkey

<sup>3</sup> Kocaeli University, Metallurgical and Materials Engineering Department, 41001, Kocaeli, Turkey

(Alınış / Received: 04.08.2022, Kabul / Accepted: 29.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Automotive,  
DP Steel,  
Simheat NxT,  
Thermo-Calc,  
Finite Element Method

**Abstract:** Dual-phase (DP) steels are becoming more and more popular for automotive applications. They offer a weight reduction with a combination of energy absorption for crash zones. Rails, reinforcements, back panels, cross members, and pillars can be given as application examples. DP steels microstructure consists of a soft ferrite with hard martensite. The martensite provides strength while the ferrite provides ductility. The strength level of DP steel is correlated with the martensite fraction in the microstructure, and the fraction of martensite can be controlled via intercritical annealing. In this work, thermodynamic analysis of St52 steel was carried out with Thermo-Calc software.  $A_1$  and  $A_3$  temperatures were determined by calculating the temperature-dependent phase fractions. Intercritical annealing temperatures were determined according to the calculated critical temperatures ( $A_1$  and  $A_3$ ). The intercritical annealing process was modelled by using Simheat NxT software. In this modelling and simulation study, the intercritical annealing temperature impact on the final microstructure and hardness of DP steel was investigated.

## Sonlu Elemanlar Metodu ile Kritikler Arası Tavlamanın Çift Fazlı Çeliğin Özelliklerine Etkisi

### Anahtar Kelimeler

Otomotiv,  
DP Çeliği,  
Simheat NxT,  
Thermo-Calc,  
Sonlu Elemanlar Metodu

**Öz:** Çift fazlı (DP) çelikler, AHSS kaliteleri arasında otomotiv endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir çelik grubudur. Çarpışma bölgeleri için enerji emilimi ve ağırlık azaltma sunarlar. Günümüzde jantlarda, ön ve arka panellerde kullanılır. DP çeliklerinin mikroyapısı, ferrit ve martenzit fazlarının kombinasyonundan oluşur. Sert martenzit adaları mukavemet sağlarken, sünek ferrit fazı şekillendirilebilirliği sağlar. DP çeliğinin mukavemet seviyesi, mikroyapıdaki martenzit miktarı ile ilgilidir. Martenzit miktarı, kritikler arası tavlama işlemiyle düzenlenebilir. Bu çalışmada Thermo-Calc yazılımı ile St52 çeliğinin termodinamik analizi yapılmıştır.  $A_1$  ve  $A_3$  sıcaklıkları, sıcaklığa bağlı faz fraksiyonları hesaplanarak belirlenmiştir. Hesaplanan kritik sıcaklıklara ( $A_1$  ve  $A_3$ ) göre kritikler arası tavlama işlemi Simheat NxT yazılımı kullanılarak modellenmiştir. Bu modelleme ve simülasyon çalışmasında, kritikler arası tavlama sıcaklığının DP çeliğinin nihai mikroyapısı ve sertliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

### 1. Introduction

Recently, various needs have emerged with novel developments in the automotive industry. Lighter and safer materials are at the forefront of these needs, while at the same time, it is essential to reduce fuel consumption [1]. In response to these requirements, new alloy and process design optimization studies continue with the improvement of new steel grades [2-3]. Due to the continuous demand for steel with superior properties,

new steel grades appeared and found application in industrial applications. Modern designs, innovative forming methods, and novel heat treatment techniques have recently become the major research topic in the automotive industry to make cars lighter and safer [4]. Dual-phase (DP) steel microstructure contains ferrite with martensite and the phase fraction of martensite in DP steels ranges anywhere from 10 to 50% [5-6]. The hard martensite provides strength, while the soft ferrite provides ductility [7-8]. The strength level of DP steel is

\*Corresponding author: yagizakyildiz@onatus.com

correlated with the martensite fraction. In terms of mechanical properties, DP steels exhibit continuous yielding behavior with a high level of elongation [9-11]. In addition, the high work hardening rate of DP steels gives them an excellent capacity for energy absorption. The high mechanical properties make DP steel indispensable materials for the automotive industry [7-12]. DP steel production includes the determination of the ferrite-austenite area temperature values ( $A_1$  and  $A_3$ ), heating to the appropriate process temperature at the determined critical temperature ranges, and obtaining the two-phase region (ferrite & austenite) by holding it for a certain time and quenching until it reaches room temperature to obtain desired microstructural features [13-14].

The temperature for intercritical annealing treatment is controlled in the two-phase region of the Fe-Fe<sub>3</sub>C phase diagram. An increase in the annealing temperature leads to a higher fraction of martensite. The annealing process is followed by a subsequent quenching step, to form a ferrite-martensite microstructure with desired volume fractions. In addition, alloy chemistry is important during the processing of DP steels [13-15]. In DP steels carbon plays a critical role, it enables the formation of martensite. In addition to carbon, manganese, chromium, molybdenum, boron, and nickel were added to DP steels to increase the hardenability. Briefly, DP steels with desired properties can be achieved by controlling the alloy chemistry and processing parameters [12-15]. The effect of the annealing and tempering conditions, phase distribution and different alloy chemistries on the properties of DP steels have been studied extensively [12-21].

However, the microstructural development and mechanical properties of DP steels have not been investigated in depth via simulation studies. The purpose of this modelling and simulation study is to elucidate the impact of intercritical annealing temperature on the final microstructure and hardness of DP steel via CALPHAD methodology and Finite Element Method (FEM).

## 2. Materials and Method

In this modelling and simulation study, commercial St52 (heat treatment of unalloyed structural steels is more suitable for Simheat NxT 1.2 software) steel is used and the alloy chemistry of the steel is given in Table 1. Thermodynamic analyses of St52 steel according to its chemical composition were made according to the CALPHAD method. Thermo-Calc software version 2023a TCFE12 database was used. The temperature-dependent phase fractions were calculated based on the chemical composition. The critical transformation temperatures (CTT) of the phases forming the steel were determined and the  $A_1$  and  $A_3$  temperatures were calculated in terms of obtaining the intercritical annealing region.

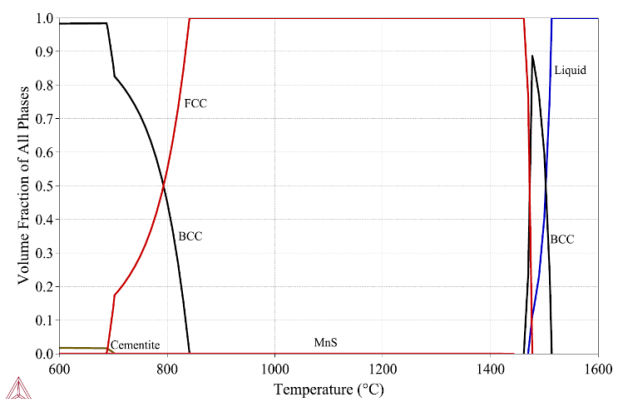
**Table 1.** Chemical composition (wt.%) of St52 steel [16]

C	Si	Mn	P	S	Cr	Mo	Cu
0.12	0.58	1.34	0.01	0.004	0.1	0.02	0.19

Intercritical annealing temperature ranges were determined by determining  $A_1$  and  $A_3$  temperatures with Thermo-Calc software. Three different temperatures, 730, 780 and 830°C were determined for intercritical annealing. In addition, in this study, Simheat NxT 1.2 software was used for geometric-based modelling and simulation analysis. Simheat NxT is a finite element method software developed for heat treatment processes. For the analysis of intercritical annealing, a rectangular geometry (2x1x1 cm<sup>3</sup>) was chosen, and water quenching processes were modelled after an intercritical annealing treatment at 3 different temperatures for 30 minutes. As a result of the modelling, the annealing temperature impact on the final microstructure and hardness of DP steel was investigated.

## 3. Results and Discussion

Phase fractions of St52 steel as a function of temperature were calculated via Thermo-Calc and shown in Figure 1. In hypo-eutectoid steels, the pro-eutectoid ferrite phase is first formed from the austenite phase. The point at which pro-eutectoid ferrite begins to form determines the  $A_3$  temperature.  $A_3$  temperature was calculated as 842°C for St52 steel.  $A_{1e}$  and  $A_{1b}$  temperatures were calculated as 702 and 688°C, respectively. The intercritical annealing has to be between the  $A_{1e}$  and  $A_3$  temperatures to obtain a ferrite-austenite mixture, and it was determined as 730, 780 and 830°C.

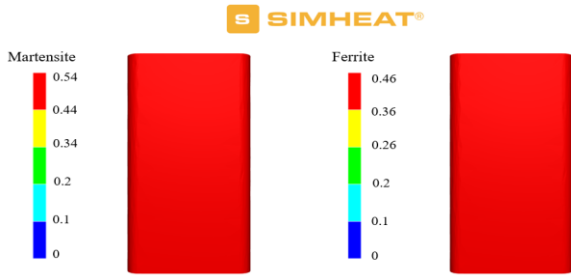


**Figure 1.** Phase fractions of St52 steel as a function of temperature

In terms of microstructural development, dual-phase (ferrite and martensite) microstructures were obtained with the absence of carbides via subsequent water quenching to room temperature from the intercritical annealing region, as shown in Figure 2. The fraction of martensite increases (ferrite fraction



decreases) with the increase in annealing temperature, as seen in Table 2. As the intercritical annealing temperature increases, the amount of martensite increases up to 90% after water quenching. Bidmeshki et al. studied the dual-phase formation of St52 steel is used in this study by applying 780°C intercritical annealing for 30 minutes and the martensite fraction was calculated as 53% [16]. In this work, the martensite fraction was calculated as 54% by applying 780°C intercritical annealing. However, it was not possible to make comments about the morphology of the phases since it is a modelling and simulation study.



**Figure 2.** Fractions of martensite and ferrite for DP steel annealed at 780°C

**Table 2.** Selected annealing temperatures and phase fractions of DP steels

Intercritical Annealing Temperature (°C)	Martensite Volume Fraction (%)	Ferrite Volume Fraction (%)
730	21	79
780	54	46
830	90	10

In addition, the hardness values of the samples were taken from the Simheat NxT software after the annealing treatment. The hardness value of the alloys is influenced by the change in annealing temperature. As the annealing treatment temperature rises from 730 to 830°C, the hardness of the DP steel increases from 172 HV to 360 HV as given in Table 3. As a result, the hardness values of the DP steels increase with higher intercritical annealing temperatures, due to an increment in the martensite fraction.

**Table 3.** Selected annealing temperatures and hardness of DP steels

Intercritical Annealing Temperature (°C)	Hardness (HV)
730	172
780	261
830	360

#### 4. Conclusions

This modelling and simulation study aimed to obtain a ferrite and martensite (dual-phase) microstructure via intercritical annealing of St52. The impact of the annealing temperature on the microstructural

features and hardness was investigated by thermodynamic and FEM analysis.

In this work, the CALPHAD methodology was used to calculate the critical transformation temperatures of St52 steel.  $A_3$ ,  $A_{1e}$ , and  $A_{1b}$  temperatures were calculated as 842, 702 and 668°C, respectively.

Thermodynamic analysis of the alloy was performed by using Thermo-Calc software and reliable parameters for the heat treatment process were determined.

The dual-phase microstructure is made of a matrix of soft ferrite to provide ductility and finely dispersed hard martensite islands to provide strength. The strength of DP steel is directly correlated with the volume fraction of martensite, and the martensite fraction can be arranged via intercritical annealing.

The martensite volume fraction increased from 21% to 90% by increasing the annealing temperature from 730 to 830°C.

The hardness of the DP steels increases by increasing the annealing temperature, in other words, increasing the martensite volume fraction. The hardness value increased from 172 HV to 360 HV.

In the end, a reliable process design of intercritical annealing can be modelled with Simheat NxT 1.2 software.

#### Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

#### References

- [1] Chen, W., Zhang, Q., Wang, C., Li, Z., Geng, Y., Hong, J., Cheng, Y. 2022. Environmental sustainability challenges of China's steel production: Impact-oriented water, carbon and fossil energy footprints assessment. *Ecological Indicators*, 136, 108660.
- [2] Schmitt, J. H., Iung, T. 2018. New developments of advanced high-strength steels for automotive applications. *Comptes Rendus Physique*, 19(8), 641-656.
- [3] Akyıldız, Y., Öztürk, O., Simsar, B. 2021. Al-10Si-xMg Alaşımının CALPHAD Metodolojisi ile Termodinamik Karakterizasyonu. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 25 (3), 699-704.

- [4] Baluch, N., Udin, Z. M., Abdullah, C. S. 2014. Advanced high strength steel in auto industry: an overview. *Engineering, Technology & Applied Science Research*, 4(4), 686-689.
- [5] Gao, X., Wang, H., Xing, L., Ma, C., Li, Y., Sha, G., Ren, H. 2021. The synergistic effects of ultrafine grains and nano-size Cu-rich precipitates on the mechanical properties of DP steels. *Materials Science and Engineering: A*, 805, 140547.
- [6] Lai, Q., Bouaziz, O., Gouné, M., Perlade, A., Bréchet, Y., Pardoën, T. 2015. Microstructure refinement of dual-phase steels with 3.5 wt% Mn: Influence on plastic and fracture behavior. *Materials Science and Engineering: A*, 638, 78-89.
- [7] Jamei, F., Mirzadeh, H., Zamani, M. 2019. Synergistic effects of holding time at intercritical annealing temperature and initial microstructure on the mechanical properties of dual phase steel. *Materials Science and Engineering: A*, 750, 125-131.
- [8] Aydin H., Zeytin Kazdal H., Ceylan, K. 2010. Effect of intercritical annealing parameters on dual phase behavior of commercial low-alloyed steels. *Journal of Iron and Steel Research International*, 17(4), 73-78.
- [9] Li, Y., Song, R., Jiang, L., Zhao, Z. 2019. Strength response of 1200 MPa grade martensite-ferrite dual-phase steel under high strain rates. *Scripta Materialia*, 164, 21-24.
- [10] Calcagnotto, M., Ponge, D., Raabe, D. 2010. Effect of grain refinement to 1  $\mu\text{m}$  on strength and toughness of dual-phase steels. *Materials Science and Engineering: A*, 527(29-30), 7832-7840.
- [11] Papa Rao, M., Subramanya Sarma, V., Sankaran, S. 2014. Processing of bimodal grain-sized ultrafine-grained dual phase microalloyed V-Nb steel with 1370 MPa strength and 16 pct uniform elongation through warm rolling and intercritical annealing. *Metallurgical and Materials Transactions A*, 45(12), 5313-5317.
- [12] Kalhor, A., Soleimani, M., Mirzadeh, H., Uthaisangsuk, V. 2020. A review of recent progress in mechanical and corrosion properties of dual phase steels. *Archives of Civil and Mechanical Engineering*, 20(3), 1-14.
- [13] Tasan, C. C., Diehl, M., Yan, D., Bechtold, M., Roters, F., Schemmann, L., Raabe, D. 2015. An overview of dual-phase steels: advances in microstructure-oriented processing and micromechanically guided design. *Annual Review of Materials Research*, 45, 391-431.
- [14] Maleki, M., Mirzadeh, H., Zamani, M. 2018. Effect of Intercritical Annealing on Mechanical Properties and Work-Hardening Response of High Formability Dual Phase Steel. *steel research international*, 89(4), 1700412.
- [15] Bleck, W., Phiu-On, K. 2005. Microalloying of cold-formable multi phase steel grades. In *Materials Science Forum* (Vol. 500, pp. 97-114). Trans Tech Publications Ltd.
- [16] Bidmeshki, C., Shokuhfar, A., Abouei, V. 2016. Influence of the heat treatment path on the martensite phase and dry reciprocating wear behavior of dual-phase steels. *Metallurgical Research & Technology*, 113(2), 203.
- [17] Saai, A., Hopperstad, O. S., Granbom, Y., Lademo, O. G. 2014. Influence of volume fraction and distribution of martensite phase on the strain localization in dual phase steels. *Procedia materials science*, 3, 900-905.
- [18] Gündüz, S. 2009. Effect of chemical composition, martensite volume fraction and tempering on tensile behaviour of dual phase steels. *Materials letters*, 63(27), 2381-2383.
- [19] Sayed, A. A., Kheirandish, S. 2012. Effect of the tempering temperature on the microstructure and mechanical properties of dual phase steels. *Materials Science and Engineering: A*, 532, 21-25.
- [20] Soomro, I. A., Abro, M. I., Baloch, M. M. 2018. Effect of intercritical heat treatment on mechanical properties of plain carbon dual phase steel. *Mehran University Research Journal of Engineering & Technology*, 37(1), 149-158.
- [21] Calcagnotto, M., Ponge, D., Raabe, D. 2012. Microstructure control during fabrication of ultrafine grained dual-phase steel: characterization and effect of intercritical annealing parameters. *ISIJ international*, 52(5), 874-883.

## Gravite Anomalilerinden Gömülü Yapı Derinliğinin Belirlemesi için Bir Yaklaşım

Mert METE<sup>1</sup>, Petek SINDIRGI<sup>\*1</sup>, Coşkun SARI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Jeofizik Mühendisliği Bölümü, 35390, Buca-İzmir, Türkiye

(Alınış / Received: 24.08.2022, Kabul / Accepted: 26.11.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Gravite,  
Kayan Ortalama,  
Küre,  
Yatay Silindir,  
Düşey Silindir

**Öz:** Gravite anomalilerinden gömülü bir yapının derinliğini kestirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmada, doğrusal bir bağıntı üretilerek normalleştirilmiş gravite değerlerinden yapı derinliğinin hesaplandığı bir yöntem tanıtılmıştır. Yöntem, gözlemlenen gravite verilerine uygulanabildiği gibi gravite anomali haritası üzerinde alınan profil verilerine de uygulanabilir. Özellikle, arazide ölçülen gravite verilerine kayan ortalama işleci uygulanması düzgünleştirilen verilerden küre, yatay ve düşey silindir gibi basit geometrik yapıların derinliklerinin kestirilmesinde yöntem oldukça yararlıdır. Bu yöntem, sadece kalıntılara değil, aynı zamanda kısa profil uzunluğundaki Bouguer gravite verilerine de kolaylıkla uygulanabilir. Bu çalışmada, gürültüsüz ve çeşitli oranlarda gürültülü kuramsal modellere uygulanmıştır. Gürültü başarı oranını düşürse de tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, yöntemin geçerliliğini sınamak amacıyla, farklı araştırmacılar tarafından değerlendirilen Mobrun, Medford, Cuba ve Leona gibi dünyanın çeşitli alanlarında ölçülen gravite anomalilerinin literatürde yer alan değerlendirme sonuçları ile yöntem çözümleri karşılaştırılmıştır. Küre, yatay ve düşey silindir yapı modelleri için saptanan çözümlerin literatürde yer alan sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

## An Approach to Determine the Buried Structure Depth from Gravity Anomalies

### Keywords

Gravity,  
Moving Average,  
Sphere,  
Horizontal Cylinder,  
Vertical Cylinder

**Abstract:** Many methods have been developed to estimate the depth of a buried structure from gravity anomalies. The method introduced in this study is to calculate the depth of structure from normalized gravity values by generating a linear equation. The method can be applied to the observed gravity data as well as the profile data taken on the gravity anomaly map. In particular, the application of the moving average operator to the gravity data measured in the field is very useful in estimating the depths of simple geometric structures such as spheres, horizontal and vertical cylinders from the smoothed data. The method can be easily applied not only to residuals, but also to Bouguer gravity data with short profile lengths. In this study, the method was applied to noise-free data and noisy model data with varying degrees of noise ratio. In this study, it has been applied to the noise-free synthetic data and noisy data with varying degrees of noise rate. The results are satisfactory, although the added noise reduces the success rate. In addition, in order to test the validity of the method, the evaluation results of the gravity anomalies measured in various areas of the world such as Mobrun, Medford, Cuba and Leona, which were evaluated by different researchers, and the method solutions in the literature were compared. It has been determined that the solutions obtained for the sphere, horizontal and vertical cylinder structure models are compatible with the results in the literature.

## 1. Giriş

Potansiyel alan verilerinin yorumundaki belirsizlik sorunu herhangi bir işlemle veya yorumlama tekniği ile çözülemez [1]. Bununla birlikte, anomaliye neden olan kaynağın basit geometrisinin atanması gibi bazı ön bilgiler birleştirilerek tekil bir çözüm elde edilebilir [2]. Her ne kadar basit modeller jeolojik olarak gerçekçi olmayabilse de genellikle bu modeller birçok anomalinin kaynaklarını analiz etmek için yeterlidir [3,4].

Gravite anomalilerini yorumlarken basit kaynak geometrisi varsayımıyla jeolojik yapıların derinliklerini kestirmek için çeşitli sayısal yöntemler uygulanabilir. Bu yöntemlere örnek olarak Fourier dönüşümü [5], Euler dekonvolüsyonu [6], Mellin dönüşümü [7], en küçük kareler minimizasyonu yaklaşımları [8,9] ve yapay sinir ağı çözümleri [10,11] verilebilir. Bu çalışmada, basit modellerin neden olduğu kalıntı (rezidüel) gravite anomalilerinin değerlendirilmesi ve yorumlanması için alternatif bir yöntem sunulmaktadır. Gömülü gravite kaynaklarının derinliğini belirlemek için doğrusal bir bağıntı türetilmiştir. Önerilen teknik basit matematiksel işlemlerle derinliğin hesaplanmasına olanak sağlar. Yöntemin katkısı, gürültüsüz ve gürültülü olarak üretilen kuramsal anomaliler ve dört arazi örneği kullanılarak gösterilmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Yöntem

$x = 0$  merkezli ve  $z$  derinliğinde gömülü basit gravite modellerinin (örneğin bir küre, sonsuz yatay bir silindir ve yarı-sonlu bir düşey silindir gibi) bir gözlem noktasında ( $x, z = 0$ ) genel gravite anomalisi [12] tarafından aşağıdaki gibi verilmektedir:

$$g(x) = \frac{Az^m}{(x^2+z^2)^q} \quad (1)$$

burada,  $q$ ; yapı biçim faktörüdür,  $m$  ise, kaynağın doğasını tanımlayan bir terimdir [14,24].

$$q = \begin{cases} 3/2 & \text{küre için,} \\ 1 & \text{yatay silindir için,} \\ 1/2 & \text{düşey silindir için,} \end{cases}$$

$$m = \begin{cases} 1 & \text{küre için,} \\ 1 & \text{yatay silindir için,} \\ 0 & \text{düşey silindir için,} \end{cases}$$

ve  $A$ , genlik faktörü olup

$$A = \begin{cases} \frac{4\pi G\rho R^3}{3} & \text{küre için,} \\ 2\pi G\rho R^2 & \text{yatay silindir için,} \\ \pi G\rho R^2 & \text{düşey silindir için,} \end{cases}$$

burada  $\rho$  yoğunluk farkıdır.  $G$ , evrensel yerçekimi sabitidir ve  $R$ , yarıçaptır. Kaynak üzerindeki ( $x = 0$ ) yerçekimi değerini ( $g_0$ ) kullanarak, (1) nolu bağıntı normalleştirilebilir [12].

$$g(n) = \frac{g(x)}{g_0} = \left(\frac{z^2}{x^2+z^2}\right) = \left(\frac{z^2}{x^2+z^2}\right)^q \quad (2)$$

Bağıntı (2) yeniden düzenlenirse,

$$(g_n(x))^{\frac{1}{q}}x^2 + (g_n(x))^{\frac{1}{q}}z^2 = z^2 \quad (3)$$

bağıntısına ulaşılır.

Bu bağıntının, normalize edilmiş tek bir kalıntı gravite değerinden bile bir derinlik tahmini ( $z$ ) sağlayabildiği açıktır. Bununla birlikte, birkaç hata kaynağı nedeniyle, derinliğin iyi bir kestirimini elde etmek için çoklu değerler gerekir. En küçük kareler anlamında, (3) nolu bağıntı izleyen bağıntıyla çözülebilir:

$$z = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (1 - (g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})((g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})x_i^2}{\sum_{i=1}^N (1 - (g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})^2}} \quad (4)$$

Burada  $N$ , gözlemlerin sayısıdır. (4) nolu bağıntı, aşağıdaki basit işlem adımları ile gerçekleştirilebilir:

1. Bağıntı (2) kullanılarak kalıntı gravite gözlemlerinin normalleştirilmesi,
2.  $\sum U = \sum_{i=1}^N (1 - (g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})((g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})x_i^2$  'nin hesaplanması,
3.  $\sum L = \sum_{i=1}^N (1 - (g_n(x_i))^{\frac{1}{q}})^2$  'nin hesaplanması,
4. Daha sonra derinlik  $z = \sqrt{\sum U / \sum L}$  bağıntısı ile belirlenir.

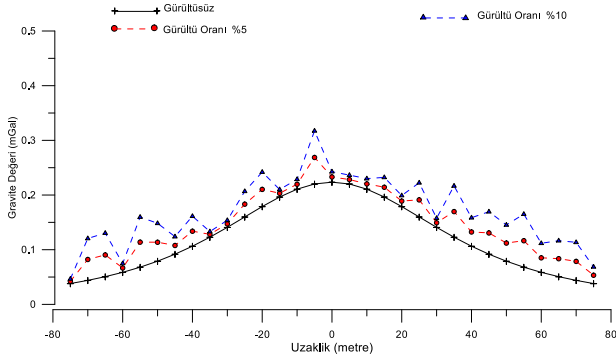
## 3. Bulgular

### 3.1. Kuramsal Yapı Modelleri için Uygulamalar

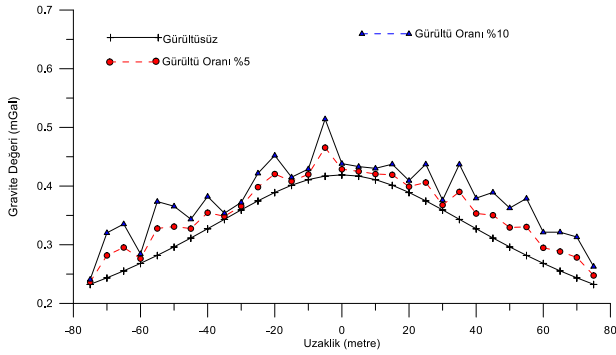
Yöntem, farklı derinliklerde gömülü olan, 2.5 g/cm<sup>3</sup> yoğunluk farkına sahip küre ve silindir (yatay ve düşey) modelleri için oluşturulan kuramsal gravite verileri kullanılarak test edilmiştir. Kuramsal gravite anomali değerleri, 5 metre aralıklarla 150 metrelik bir profil boyunca önce gürültüsüz, daha sonra da ham gravite verilerinin ölçümü ve işlenmesi sırasında ortaya çıkabilecek hataları ve/veya yakındaki kaynaklardan kaynaklanan küçük etkileri irdelemek amacıyla %5 ve %10 rasgele gürültü içerecek şekilde

gürültülü olarak hesaplanmıştır. Gürültü hesaplamaları 0 ile +1 arasında rasgele sayı üreten RND(N) alt programı ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen rasgele sayının aralığı açık bir aralıktır, yani 0 ve 1 değerlerini içermez (14). Hesaplamalarda kullanılan bilgisayar programı Ek A'da verilmektedir.

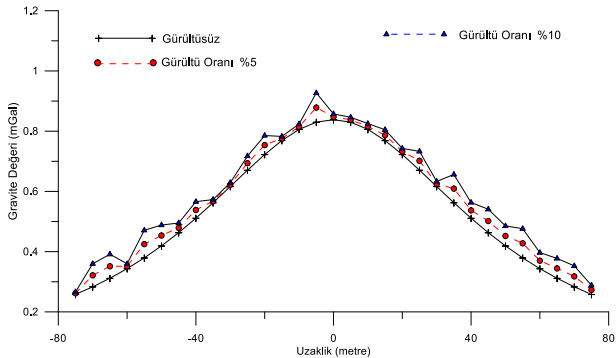
Küre ve silindir (yatay ve düşey) modellerinin kuramsal gravite anomalileri ve %5 ve %10 rasgele gürültü eklenmiş anomalileri Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 1. Küre modeli için grafik (yarıçap  $R=20$  m, derinlik  $z=50$  m, yoğunluk farkı  $2.5 \text{ gr/cm}^3$ )



Şekil 2. Düşey silindir modeli için grafik (yarıçap  $R=20$  m, derinlik  $z=50$  m, yoğunluk farkı  $2.5 \text{ gr/cm}^3$ )



Şekil 3. Yatay silindir modeli için grafik (yarıçap  $R=20$  m, derinlik  $z=50$  m, yoğunluk farkı  $2.5 \text{ gr/cm}^3$ )

Küre ve silindir (yatay ve düşey) modellerinin kuramsal gürültüsüz anomalilerinin sunulan yöntem

ile değerlendirilmesi sonucunda Tablo 1'de elde edilen sonuçlara ulaşılmıştır.

**Tablo 1.** Kuramsal gürültüsüz yapı modelleri gravite anomalileri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Model Yapı Derinliği (m)	Hesaplanan Derinlik (m)
Küre	50	50
Yatay Silindir	50	50
Düşey Silindir	50	50

Yöntem, daha sonra gürültülü kuramsal gravite verileri üzerinde denenmiştir. Gürültülü kuramsal gravite verilerine uygulanması sonucunda küre ve silindir (yatay ve düşey) modellerinin % 5 ve % 10 gürültü ile bozulan verileri için kestirilen derinlikler de Tablo 2'de verilmektedir.

**Tablo 2.** Kuramsal gürültülü yapı modelleri gravite anomalileri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Model Yapı Derinliği (m)	Hesaplanan Derinlik (m)	
		%5 Gürültülü	%10 Gürültülü
Küre	50	61.12	69.66
Yatay Silindir	50	52.99	55.89
Düşey Silindir	50	57.05	62.32

Gürültüsüz ve gürültülü kuramsal model yapı anomalilerinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen sonuçların oldukça iyi bir şekilde saptandığı görülmektedir.

Bu sonuçlardan sonra, %5 ve %10 gürültülü kuramsal model yapı anomalilerine üç noktalı kayan ortalama işleci uygulanarak veriler düzleştirilmiş ve yöntem düzleştirilmiş verilere uygulanmıştır. Model yapıların düzleştirilmiş gravite anomali grafikleri Ek B'de verilmiştir. Düzleştirilmiş gravite anomali verilerinden elde edilen sonuçlar da Tablo 3'de verilmektedir.

**Tablo 3.** Kayan ortalama ile düzleştirilmiş yapı modelleri gravite anomalileri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Model Yapı Derinliği (m)	Hesaplanan Derinlik (m)	
		%5 Gürültülü	%10 Gürültülü
Küre	50	60.56	69.02
Yatay Silindir	50	52.89	55.25
Düşey Silindir	50	55.12	59.49

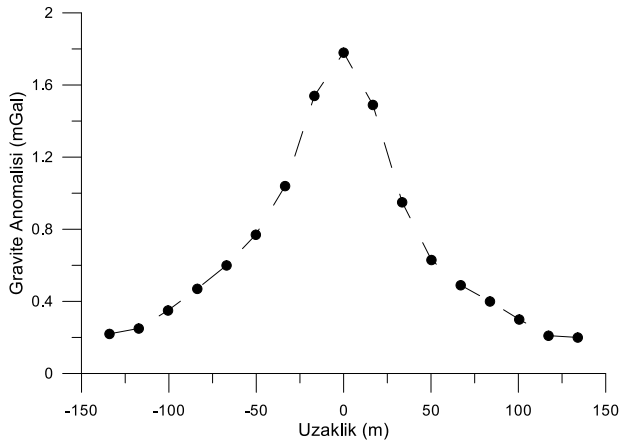
### 3.2. Arazi Verisi Uygulamaları

Bu aşamada literatürde yer alan ve daha önce farklı araştırmacılar [2, 3, 13-23] tarafından değerlendirilen Mobrur, Medford, Cuba ve Leona sahalarında ölçülen gravite anomalileri bu çalışmada sunulan yöntem ile küre ve silindir (yatay ve düşey) yapı modelleri için değerlendirilmiş ve önceki sonuçlarla

karşılaştırılmıştır. Ayrıca, örnekleme aralığının çözüme katkısının olup olmadığı da araştırılmıştır.

Çalışmada değerlendirilen gravite anomalileri sırasıyla Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7 'de verilmektedir.

Mobrun gravite anomalisi, 268 m uzunluğunda olup örnekleme aralığı  $\Delta x=16.75$  m (Veri sayısı  $N=17$ ) ve  $\Delta x=33.5$  m (Veri sayısı  $N=9$ ) olmak üzere sayısallaştırılarak (Şekil 4) tanımlanan yöntem ile değerlendirilmiştir. Saptanan derinlikler Tablo 4'te verilmektedir.



Şekil 4. Mobrun gravite anomalisi ([14]'ten sayısallaştırılmıştır)

Tablo 4. Mobrun gravite anomalisinin önerilen yöntemle farklı yapı modelleri için saptanan derinlik değerleri

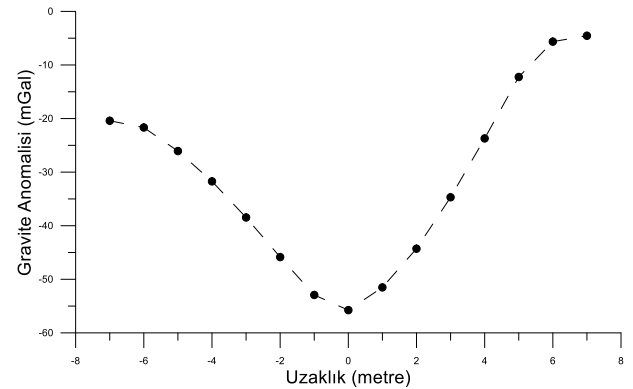
Model Yapı	Derinlik (m)	Derinlik (m)
	(N=17 $\Delta x=16.75$ m)	(N=9 $\Delta x=33.5$ m)
Küre ( $q=1.5$ )	67.33	68.87
Yatay Silindir ( $q=1$ )	45.81	46.53
Düşey Silindir( $q=0.5$ )	19.44	19.35

Mobrun gravite anomalisinin değerlendirmesini içeren literatürde yer alan çalışmalar Tablo 5'te sunulmuştur. Tablo 4 ve Tablo 5 karşılaştırıldığında, son yıllarda yapılan çalışmalarda araştırmacılar yatay ve düşey silindir arasında bir yapı parametresi hesaplamışlardır. Bu değer için saptadıkları derinlik, bu çalışmada önerilen yöntemle yatay ve düşey silindir modelleri için saptanan derinliklerin arasında kaldığından sonuçların uygunluğundan söz edilebilir.

Tablo 5. Mobrun gravite anomalisi için önceki çalışmalarda saptanan parametre değerleri

Parametre	Araştırmacılar		
	Grant and West (1965)	Roy ve diğ. (2000)	Essa (2012)
z(m)	30	29.44	33.3
q	-	0.77	0.78
A (mGal)	-	-	59.1

Yöntemin uygulandığı bir diğer anomali olan Medford gravite anomalisi, 14 m uzunluğunda olup örnekleme aralığı  $\Delta x=1$  m (Veri sayısı  $N=15$ ) ve  $\Delta x=0.5$  m (Veri sayısı  $N=29$ ) olmak üzere sayısallaştırılmıştır (Şekil 5). Uygulanan yöntem ile saptanan derinlikler Tablo 6'da verilmektedir. Medford gravite anomalisinin değerlendirmesini içeren daha önce yapılmış çalışmalar Tablo 7'de sunulmuştur. Tablo 6 ve Tablo 7 karşılaştırılırsa, diğer araştırmacının saptadığı yapı parametresi ( $q=1$ ) için hesapladığı ve kuyu bilgisinden elde edilen derinlik, önerilen yöntemle aynı yapı parametresi için hesaplanan derinliğe oldukça yakındır.



Şekil 5. Medford gravite anomalisi ([16]'dan sayısallaştırılmıştır)

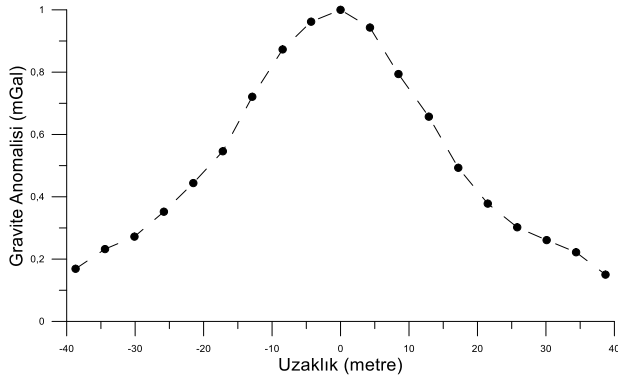
Tablo 6. Medford gravite anomalisinin önerilen yöntemle farklı yapı modelleri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Derinlik (m)	Derinlik (m)
	(N=15 $\Delta x=1$ m)	(N=29 $\Delta x=0.5$ m)
Küre ( $q=1.5$ )	4.48	4.49
Yatay Silindir ( $q=1$ )	3.41	3.42
Düşey Silindir( $q=0.5$ )	2.00	2.00

Tablo 7. Medford gravite anomalisi için önceki çalışmalarda saptanan parametre değerleri

Parametre	Araştırmacılar	
	Salem ve diğ. (2003)	Salem ve diğ., 2003 (Kuyu bilgisi)
z(m)	3.76- 4.02 m arası	3.57
q	1.0	-
A (mGal)	-	-

Bir diğer anomali olan Cuba gravite anomalisinin profil uzunluğu 73.1 m olup örnekleme aralığı  $\Delta x= 4.3$  m (Veri sayısı  $N=19$ ) ve  $\Delta x= 8.6$  m (Veri sayısı  $N=9$ ) olmak üzere sayısallaştırılarak (Şekil 6) tanımlanan yöntem ile değerlendirilmiştir. Saptanan derinlikler Tablo 8'de, anomalinin çeşitli araştırmacılar tarafından yapılmış değerlendirmeleri ise Tablo 9'da verilmiştir. Bu tablolardan da görüldüğü gibi, önerilen yöntemden hesaplanan derinlik ve yapı parametreleri, diğer çalışma sonuçlarıyla uyumludur.



**Şekil 6.** Cuba gravite anomalisi ([16]'dan sayısallaştırılmıştır)

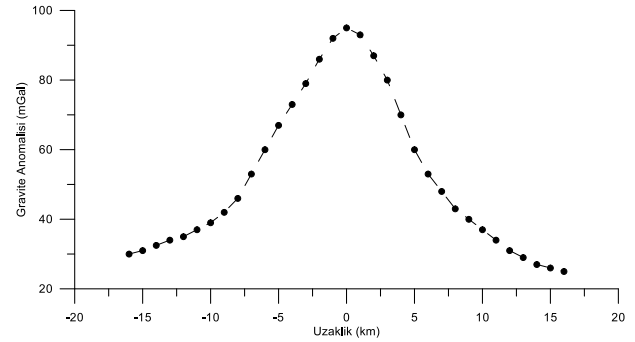
**Tablo 8.** Cuba gravite anomalisinin önerilen yöntemle farklı yapı modelleri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Derinlik (m)	Derinlik(m)
	(N=19 $\Delta x=4.3$ m)	(N=9 $\Delta x=8.6$ m)
Küre ( $q=1.5$ )	24.30	24.97
Yatay Silindir ( $q=1$ )	17.32	17.96
Düşey Silindir ( $q=0.5$ )	8.50	9.06

**Tablo 9.** Cuba gravite anomalisinin önceki çalışmalarda saptanan parametre değerleri

Parametre	Araştırmacılar		
	Robinson and Coruh (1988)	Salem ve diğ. (2003) (Çeşitli veri sayısı için hesaplanmış aralık)	Salem ve diğ., 2003 (Kuyu bilgisi)
z(m)	21.8	23.02-24.90	21
q	Küre	1.5	-
A (mGal)	-	-	-

Yöntemin uygulandığı son anomali olan Leona gravite anomalisinin profil uzunluğu 32 km'dir. Örneklem aralığı  $\Delta x=1$  km (Veri sayısı  $N=33$ ) olmak üzere sayısallaştırılarak (Şekil 7) tanımlanan yöntem ile değerlendirilmiştir. Saptanan derinlikler Tablo 10'da verilmektedir. Leona gravite anomalisinin değerlendirmesini içeren daha önce yapılmış çalışmalar Tablo 11'de sunulmuştur. Bu tablo incelendiğinde araştırmacıların  $q=0.5$  ve  $q=1.5$  gibi iki farklı yapı şekli için çözümler yaptığı görülmektedir. Her iki model için hesaplanan derinlikler, bu çalışmada (Tablo 10) hesaplanan değerlere oldukça yakındır.



**Şekil 7.** Leona gravite anomalisi ([17]'den sayısallaştırılmıştır)

**Tablo 10.** Leona gravite anomalisinin önerilen yöntemle farklı yapı modelleri için saptanan derinlik değerleri

Model Yapı	Derinlik (km)
	(N=33, $\Delta x=1$ km)
Küre ( $q=1.5$ )	11.94
Yatay Silindir ( $q=1$ )	8.77
Düşey Silindir( $q=0.5$ )	4.515

**Tablo 11.** Leona gravite anomalisinin önceki çalışmalarda saptanan parametre değerleri

Parametre	Araştırmacılar					
	Biswas ve diğ. (2017) (İnce dayk)	Tlas ve diğ. (2005)	Ashfahani ve Tlas (2012)	Mehanee (2014) (Küre)	Mehanee (2014) (Düşey Silindir)	Biswas (2015) (Düşey Silindir)
$x_0$ (km)	-0.4	0.22	-	-	-	$-0.4 \pm 0.0$
z(m)	4.6	9.17	9.13	12.2	4.59	$4.6 \pm 0.0$
q	0.5	1.499	1.499	1.5	0.5	0.5
A (mGal)	$433.6 \pm 2.94$ (mGal×km)	6971.83 (mGal×km <sup>2</sup> )	6931.78 (mGal×km <sup>2</sup> )	13026.03 (mGal×km <sup>2</sup> )	436.31 (mGal×km)	$94.7 \pm 0.7$ (mGal×km)

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Gravite anomalilerinden gömülü bir yapının derinliğini kestirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmada tanıtılan yöntem, gözlemlenen gravite verilerine uygulanabildiği gibi gravite anomali haritası üzerinde alınan profil verilerine de uygulanabilir. Özellikle, arazide ölçülen gravite verilerine kayan ortalama işleci uygulanması düzleştirilen verilerden küre, yatay ve düşey

silindir gibi basit geometrik yapıların derinliklerinin kestirilmesinde yöntem oldukça yararlıdır ve uygulaması da oldukça basittir. Yöntem, sadece kalıntılara (rezidüellere) değil, aynı zamanda kısa profil uzunluğundaki Bouguer gravite verilerine de kolaylıkla uygulanabilir.

Bu çalışmada yöntem, küre, düşey ve yatay silindir gibi basit geometrik yapı modellerinin oluşturduğu kuramsal gürültüsüz, gürültülü ve üç nokta kayan

ortalama işleci ile düzgünleştirilmiş gravite anomali verilerinin değerlendirilmesi ile sınınmıştır. Yöntemin geçerliliği, daha sonra farklı araştırmacılar tarafından değerlendirilen Mobraun, Medford, Cuba ve Leona gibi farklı alanlarda ölçülen gravite anomalilerini literatürde verilen değerlendirme sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu alanlar için diğer çalışmalarda benzer ve farklı yöntemlerle elde edilen q yapı parametresine karşılık hesaplanan yapı derinliğinin bu çalışmada üç farklı yapı modeline göre hesaplanan yapı derinliklerinden q yapı parametresi aynı/yakın olan çözümle oldukça yakın sonuçlar verdiği görülmüştür.

Literatürden alınan gravite anomali verilerine bu verilere daha önce düzgünleştirme ve süzgeçleme amaçlı birçok veri işlem uygulaması yapıldığı düşünülerek ikinci bir düzgünleştirme işlemi uygulanmamıştır. Ancak, arazide ölçülen gravite anomalilerine uygun bir süzgeçleme ve düzgünleştirme işlemi uygulanması yöntemin daha uygun ve doğru sonuçlar vermesi bakımından yararlı olacaktır.

Çalışmamızda literatürden seçilen anomaliler iki ayrı örnekleme aralığı ile sayısallaştırılmıştır. Bunun amacı, örnekleme aralığının yöntemin sonuçları üzerindeki etkisini gözlemlemektir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, örnekleme aralığının sonuçlar üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Sonuçlar arasında gözlemlenen farkların potansiyel alan verisi olan gravite verisinin çok çözümlülüğünden ve matematiksel çözümden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada sunulan yöntem gravite anomali verilerinden küre, yatay silindir, düşey silindir gibi basit geometrik yapı modellerinin derinliklerinin saptanmasında özellikle öğrenciler için yararlı bir uygulama olacağı düşünülmektedir.

### **Etik Beyanı/Declaration of Ethical Code**

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

### **Kaynakça**

- [1] Roy, A. 1962. Ambiguity in Geophysical Interpretation. *Geophysics*, 27, 90-99.
- [2] Roy, L., Agarwal, N. P., Shaw, R. K. 2000. A New Concept in Euler Deconvolution of Isolated Gravity Anomalies. *Geophysical Prospecting* 48, 559-575.

- [3] Nettleton, L. L. 1976. *Gravity and Magnetism in Oil Prospecting*. McGraw-Hill Book Co., New York, NY, 462s.
- [4] Abdelrahman, E. M., EI-Araby, T. M. 1993. A Least-squares Minimization Approach to Depth Determination from Moving Average Residual Gravity Anomalies. *Geophysics*, 59, 1779-1784.
- [5] Sharma, B., Geldart, L. P. 1968. Analysis of Gravity Anomalies of Two-dimensional Faults using Fourier Transforms. *Geophysical Prospecting*, 16, 77-93.
- [6] Thompson, D. T. 1982. EULDPH-A New Technique for Making Computer-assisted Depth Estimates from Magnetic Data. *Geophysics*, 47, 31-37.
- [7] Mohan, N. L., Anandababu, L., Roa, S. 1986. Gravity Interpretation using Mellin Transform. *Geophysics*, 52, 114-122.
- [8] Gupta, O. P. 1983. A least-squares Approach to Depth Determination from Gravity Data. *Geophysics*, 48, 360-537.
- [9] Abdelrahman, E. M. 1990. Discussion on a Least-squares Approach to Depth Determination from Gravity Data by O.P. Gupta. *Geophysics*, 55, 376-378.
- [10] Elawadi, E., Salem, A., Ushijima, K. 2001. Detection of Cavities from Gravity Data using a Neural Network. *Exploration Geophysics*, 32, 75-79.
- [11] Kaftan, I., Salk, M., Senol, Y. 2011. Evaluation of Gravity Data by using Artificial Neural Networks Case Study: Seferihisar Geothermal Area (Western Turkey). *Journal of Applied Geophysics*, 75 (4), 711-718.
- [12] Abdelrahman, E. M., EI-Araby, H. M., EI-Araby, T. M., Abo-Ezz, E. R., 2001. Three least-squares minimization approach to depth, shape, and amplitude coefficient determination from gravity data. *Geophysics* 66,1105-1109.
- [13] Grant, F. S., West, G. E. 1965. *Interpretation Theory in Applied Geophysics*. McGraw-Hill, Co., New York, NY, 140s.
- [14] Essa, K. S. 2012. A Fast Interpretation Method for Inverse Modelling of Residual Gravity Anomalies Caused by Simple Geometry. *Journal of Geological Research*, 2012, 1-10.
- [15] Robinson, E. S., Coruh, C. 1988. *Basic Exploration Geophysics*. Wiley, New York, NY, 562s.



- [16] Salem, A., Elawadi, E., S., Ushijima, K. 2003. Short note: Depth Determination from Residual Gravity Anomaly using a Simple Formula. Computer and Geosciences, 29, 801-804.
- [17] Biswas, A., Parija, M., Kumar, S. 2017. Global Nonlinear Optimization for the Interpretation of Source Parameters from Total Gradient of Gravity and Magnetic Anomalies Caused by Thin Dyke. Ann. Geophys., 60(2),1-17.
- [18] Davis, W. E., Jackson, W. H., Richter, D. H. 1957. Gravity Prospecting for Chromite Deposits in Camaguey Province, Cuba. Geophysics 22, 848-869.
- [19] Asfahani J., Tlas M. 2012. Fair Function Minimization for Direct Interpretation of Residual Gravity Anomaly Profiles due to Spheres and Cylinders. Pure and Applied Geophysics, 169, 157-165.
- [20] Mehane S. A. 2014. Accurate and Efficient Regularized Inversion Approach for the Interpretation of Isolated Gravity Anomalies. Pure and Applied Geophysics ,171, 1897-1937.
- [21] Butler, D. K. 1984. Microgravimetric and Gravity Gradient Techniques for Detection of Subsurface Cavities. Geophysics, 49, 1084-1096.
- [22] Tlas, M., Asfahani, J., Karmeh, H. 2005, A Versatile Nonlinear Inversion to Interpret Gravity Anomaly Caused by a Simple Geometrical Structure. Pure and Applied Geophysics, 162, 2557-2571.
- [23] Biswas, A. 2015. Interpretation of Residual Gravity Anomaly Caused by a Simple Shaped Body using Very Fast Simulated Annealing Global Optimization. Geoscience Frontiers, 6(6), 875-893.
- [24] Abdelrahman, E. M., Bayoumi, A.I., Abdelhady, Y. E., Gobashy, M. M., El-Araby, H. M.,1989. Gravity interpretation using correlation factors between successive least-squares residual anomalies. Geophysics 54(12), 1614-1621. 1989.

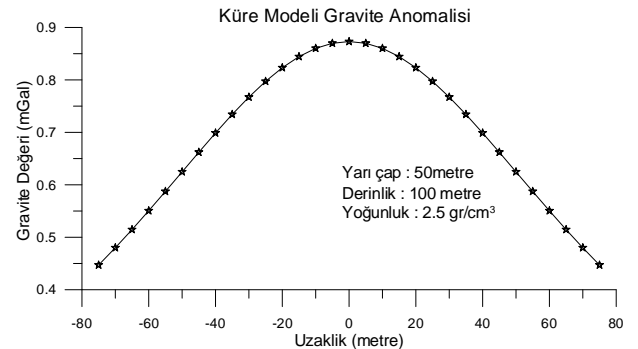
## Ekler

### Ek A. FORTRAN Bilgisayar Programı

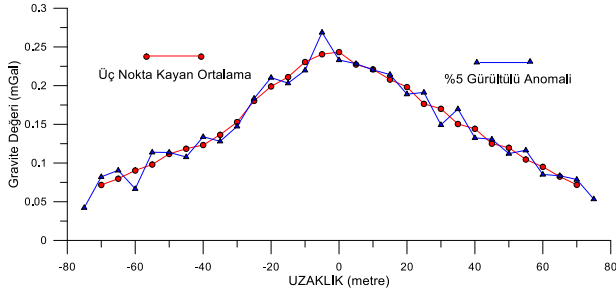
```
C....PROGRAM İÇİNDE KULLANILAN TANIMLAR
C.....G : EVRENSEL ÇEKİM DEĞERİ (0.00667)
C.....X(I) : ÖLÇÜM NOKTALARI
C.....H(I) : HESAPLANAN GRAVİTE ANOMALİ DEĞERLERİ
C.....HR(I) : GÜRÜLTÜLÜ GRAVİTE ANOMALİ DEĞERLERİ
C.....RO : YOĞUNLUK FARKI (GR/CM3)
C.....R : YARIÇAP (METRE)
C.....Z : YAPI DERİNLİĞİ
C.....Q : YAPI FAKTÖRÜ
C.....Q=1.5 İSE KÜRE ; Q=1.0 İSE YATAY SİLİNDİR ; Q=0.5
C..... İSE (DÜŞEY SİLİNDİR)
```

```
C.....M=1 İSE KÜRE ; M=1 İSE YATAY SİLİNDİR ; M=0 İSE
C..... DÜŞEY SİLİNDİR
DIMENSION X(100),H(100),HN(100),HR(100),RND(100)
DATA N,M,Q,RO,R,Z/31,1,1.5,2.5,20.,50./
DATA G,PI/0.00667,3.14159265/
READ(1,*)(X(I),I=1,N)
READ(1,*)(RND(I),I=1,N)
IF(Q.EQ.1.5.AND.M.EQ.1) GO TO 10
IF(Q.EQ.1.0.AND.M.EQ.1) GO TO 20
IF(Q.EQ.0.5.AND.M.EQ.0) GO TO 30
10 A=(4.*PI*G*RO*(R**3))/3.
GO TO 40
20 A=2*PI*G*RO*(R**2)
GO TO 40
30 A=PI*G*RO*(R**2)
40 DO 50 I=1,N
X1=A*Z**M
X2=(X(I)**2+Z**2)**Q
C H(I)=(A*(Z**M))/((X**2+Z**2)**Q)
H(I)=X1/X2
50 CONTINUE
C.....HESAPLANAN ANOMALİ DEĞERİNE GÜRÜLTÜ
C..... EKLEME
DO 19 K=1,N
HR(K)=H(K)+RND(K)*0.1
WRITE(3,55)X(K),HR(K)
55 FORMAT(3X,F10.2,3X,F10.4)
19 CONTINUE
K=(N+1)/2
HO=HR(K)
WRITE(*,*)HO
DO 60 I=1,N
HN(I)=HR(I)/HO
WRITE(3,11)X(I),HR(I),HN(I)
11 FORMAT(3X,F10.2,3X,F10.4,3X,F10.4)
60 CONTINUE
TOP1=0.0
TOP2=0.0
DO 65 I=1,N
B1=1.-(HN(I))**(1/Q)
B2=HN(I)**(1/Q)
B=B1*B2*X(I)**2
TOP1=TOP1+B
C1=B1**2
TOP2=TOP2+C1
65 CONTINUE
Z=SQRT(TOP1/TOP2)
WRITE(3,51)Z
51 FORMAT(5X,"DERİNLİK",2X,"Z=",F10.4)
STOP
END
```

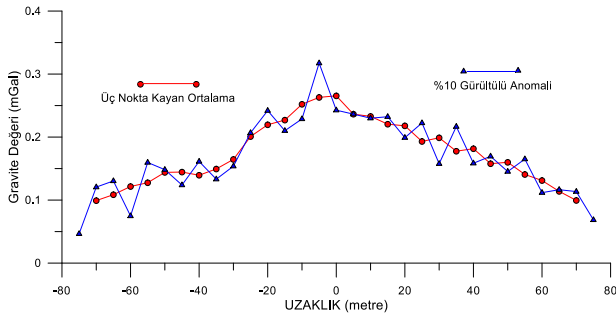
**Ek B.** Farklı Yapı Parametreleri için Kuramsal Gürültüsüz, Gürültülü ve  Nokta Yuvarlatma İşleci ile Dzđnleřtirilmiř Model Yapı Gravite Anomalileri



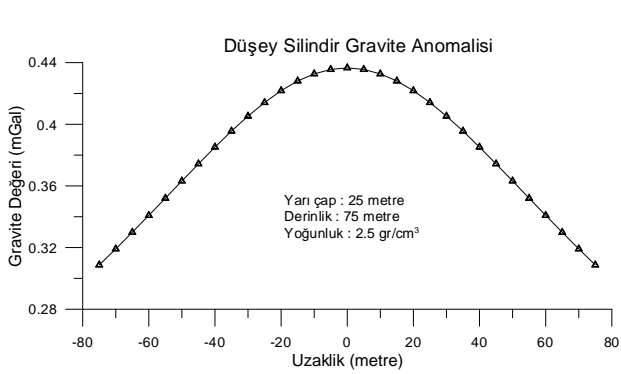
**Şekil B1a.** Küre Modeli parametreleri ve gravite anomalisi (Yarıçap (R) =50 metre, Derinlik (z) = 100 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)



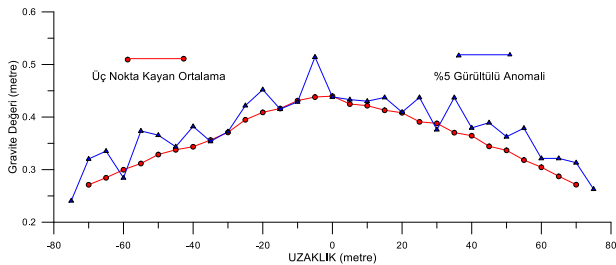
**Şekil B1b.** Küre modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



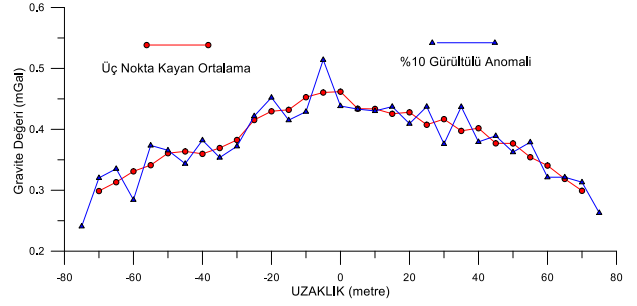
**Şekil B1c.** Küre modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



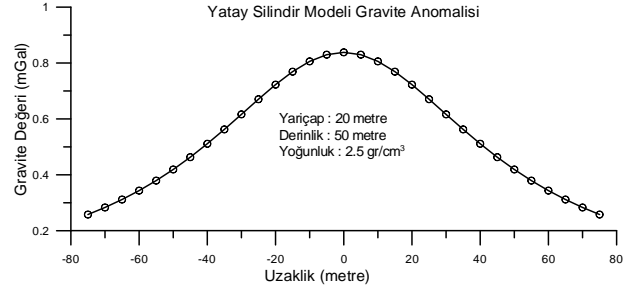
**Şekil B2a.** Düşey Silindir Modeli Gravite Anomalisi. Model parametre değerleri (Yarıçap (R) =25 metre, Derinlik (z) = 75 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)



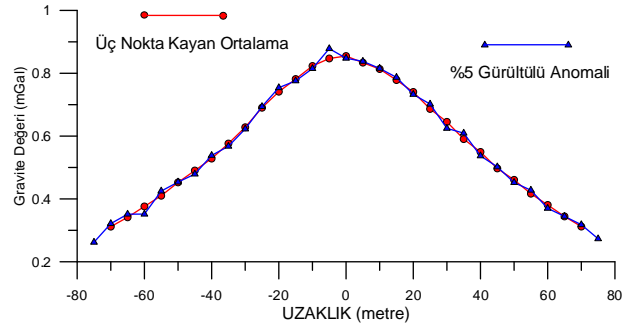
**Şekil B2b.** Düşey Silindir modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



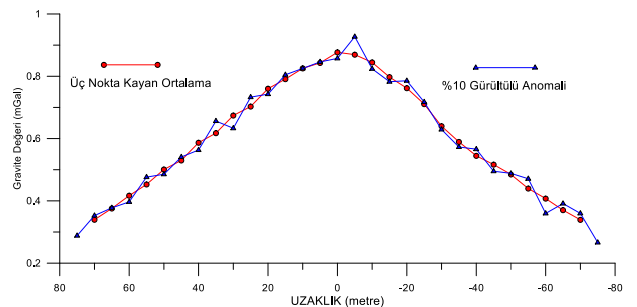
**Şekil B2c.** Düşey Silindir modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



**Şekil B3a.** Yatay Silindir Modeli Gravite Anomalisi. Model parametre değerleri (Yarıçap (R) =20 metre, Derinlik (z) = 50 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)

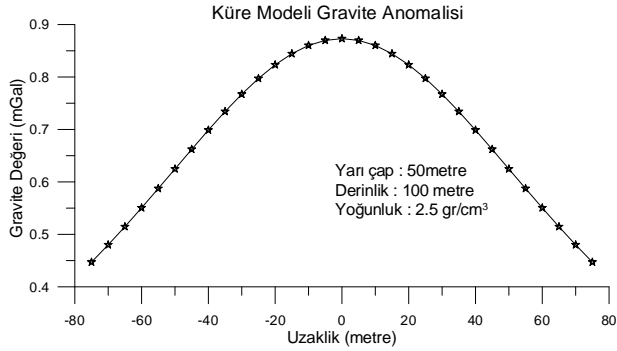


**Şekil B3b.** Yatay Silindir modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi

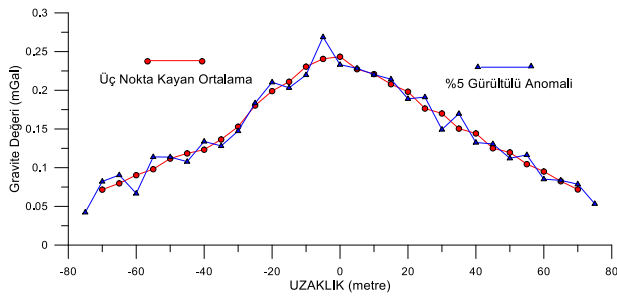


**Şekil B3c.** Yatay Silindir modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi

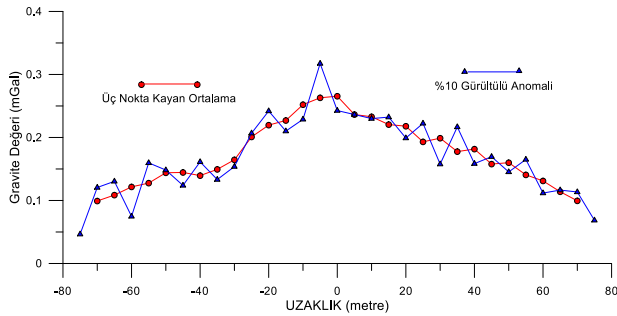
**Ek C. Kuramsal Gürültüsüz, Gürültülü ve Üç Nokta Yuvarlatma İşleci ile Düzgünleştirilmiş Model Yapı Gravite Anomalileri**



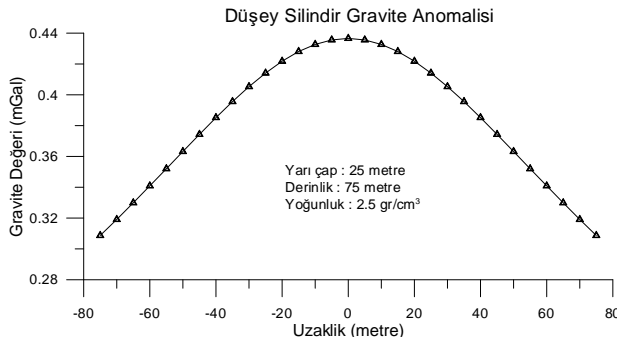
**Şekil B4a.** Küre Modeli Gravite Anomalisi. Model parametre değerleri (Yarıçap (R) =50 metre, Derinlik (z) = 100 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)



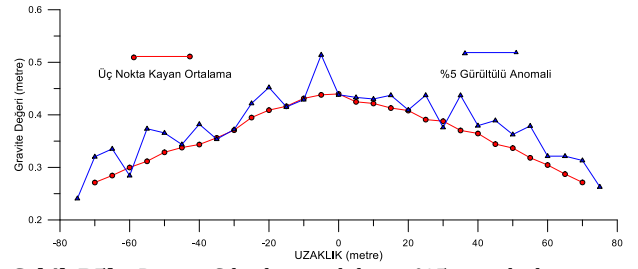
**Şekil B4b.** Küre modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



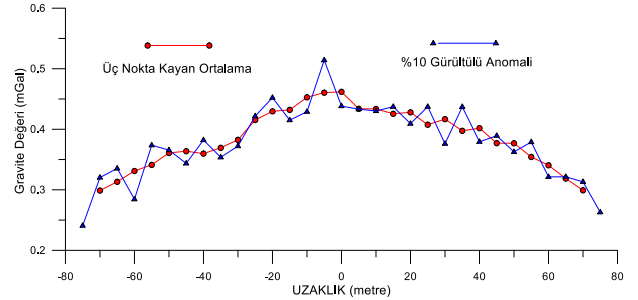
**Şekil B4c.** Küre modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



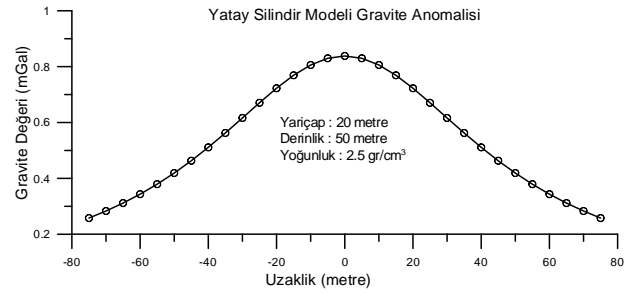
**Şekil B5a.** Düşey Silindir Modeli Gravite Anomalisi. Model parametre değerleri (Yarıçap (R) =25 metre, Derinlik (z) = 75 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)



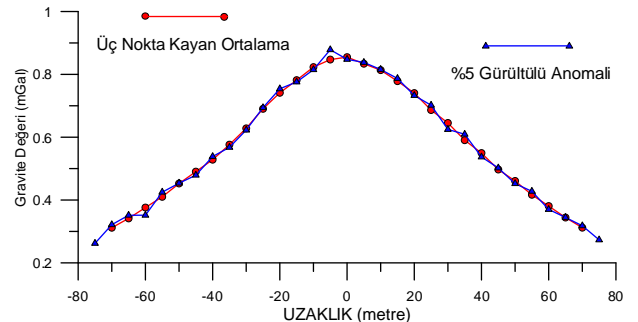
**Şekil B5b.** Düşey Silindir modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



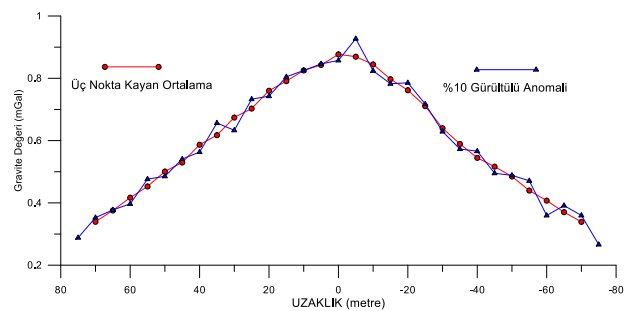
**Şekil B5c.** Düşey Silindir modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



**Şekil B6a.** Yatay Silindir Modeli Gravite Anomalisi. Model parametre değerleri (Yarıçap (R) =20 metre, Derinlik (z) = 50 metre, Yoğunluk ( $\rho$ ) = 2.5 gr/cm<sup>3</sup>)



**Şekil B6b.** Yatay Silindir modelinin %5 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi



**Şekil B6c.** Yatay Silindir modelinin %10 gürültülü ve üç nokta kayan ortalama anomalisi

## The Role of Forwarding Dynamic (FD) Simulation in Developing New Knee Prosthesis

Şakir ALTINSOY\*<sup>1</sup>, Noor SALEH<sup>1</sup>, Sevil ÖZER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl University, Faculty of Engineering and Architecture, Department of Biomedical Engineering, 34010, İstanbul, Türkiye

(Alınış / Received: 26.08.2022, Kabul / Accepted: 03.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Control moment gyroscope,  
Gait simulation,  
Optimization,  
Neuromuscular model,  
Trans-femoral amputee,  
Knee prosthesis

**Abstract:** Amputees face several gait deficits due to their mechanically passive prostheses' lack of control and power. Of crucial importance among these deficits are those related to balance, as falls and a fear of falling can cause an avoidance of activity that leads to further debilitation. A transfemoral artificial limb replaces a missing leg above the knee. A transfemoral prosthesis consists of a socket, knee, shank, foot, and mechanism for the suspension. The current 3D neuromuscular model of a healthy person in this study is adjusted to depict a transfemoral amputee with a 3R60. The model is simulated by Matlab 2019b Simulink program with a walking speed of 0.9 m/s and 1.2 m/s. The model's performance is assessed by comparing the distinctions between the healthy model and the amputee to the literature results. The amputee gait simulated is in keeping with the literature, particularly at speeds of 1.2 m/s. The oscillations of the model in the coronal plane are 0.9 m/s, indicating that balance is difficult to maintain. A case study was also conducted with a gyroscope control moment in the prosthetic shank on fall prevention. The gyroscope control moment enhances flexing the knee and extending it to prevent a drop. The step was more balanced with the extra control time whirligig at 1.2 m/s.

## Yeni Diz Protezleri Geliştirmede Dinamik Yönlendirme (FD) Simülasyonunun Rolü

### Anahtar Kelimeler

Kontrol momenti jiroskopu,  
Yürüyüş simülasyonu,  
Optimizasyon,  
Nöromusküler model,  
Transfemoral ampüte,  
Diz protezi

**Öz:** Ampüte bireyler mekanik olarak pasif protezlerinin kontrol ve güç eksikliğinden dolayı çeşitli yürüme sorunları ile karşı karşıyadırlar. Bu sorunların arasında hayati önem taşıyanlar ise denge ile ilgili olanlardır; zira düşmeler ve düşme korkusu, daha çok güç sarfı gerektiren aktivitelerden kaçınmaya neden olabilmektedir. Transfemoral yapay bir uzuv, diz üstünden eksik olan bir bacağın yerini almaktadır. Bir transfemoral protez, bir yuva, diz, gövde, ayak ve süspansiyon mekanizmasından oluşmaktadır. Bu çalışmada, sağlıklı bir bireyin mevcut 3B nöromusküler modeli, 3R60'lı bir transfemoral ampüte bireyi betimleyecek şekilde uyarlanmıştır. Bu model, 0,9 m/s ve 1,2 m/s yürüme hızlarında Matlab 2019b Simulink programı ile simüle edilmiştir. Sağlıklı model ile ampüte model arasındaki farklar literatür sonuçlarıyla karşılaştırılarak modelin performansı değerlendirilmiştir. Simüle edilen ampüte yürüyüşü, özellikle 1,2 m/s hızda literatür ile uyumlu bulunmuştur. Modelin koronal düzlemdeki salınımı 0,9 m/s'dir; bu da dengeyi korumanın zor olduğunu göstermektedir. Düşmeyi önleme konusunda protez bacakta bir jiroskop kontrol momenti ile bir örnek çalışma da yapılmıştır. Jiroskop kontrol momenti, düşmeyi önlemek için dizin esnemesini (bükülmesini) ve uzamasını artırmaktadır. 1,2 m/s hızda dönme hareketi (whirligig) için atılan adım, ekstra kontrol süresi sayesinde daha dengeli olmuştur.

### 1. Introduction

Diabetes mellitus, peripheral vascular diseases, trauma, and explosion-related events increase the risk of amputation of lower extremities [1,2]. The list is top by Diabetes mellitus, with an estimated 552 million

amputees by 2030 [3]. Additionally, it has been reported that about 93% of explosion injuries end with amputation [2]. The impact of an amputation exceeds the health aspects to economic, mental, and psychological aspects, especially in the low- and middle-income countries [1,3,4]. In the past three

\*Corresponding author: sakir.altinsoy@yeniyuzuil.edu.tr

decades, scientists made great efforts to innovate knee prostheses that may alleviate the suffering of transfemoral (TF) amputees. The well-known microprocessor knee (MPK) such as Ossur Rheo the Otto Bock C-leg, Blatchford's Orion, and Freedom Innovations' Plié were easy to use and succeeded in enhancing the stability and the safety. However, they could not mimic the natural knee perfectly [5].

Literature showed that MPK led to several unwanted outcomes among the transfemoral (TF) amputees, such as high energy consumption compared to healthy people [6–8] and asymmetric gait with the possibility of developing osteoarthritis in the intact limb [9]. TF amputees also experienced falling after trips and slips because of losing control over their knees [10,11]. Therefore, the need for scientific experiments to validate and evaluate the actual performance of all newly developed knee syntheses is inevitable. However, the validation processes are often iterative and expensive in terms of time, effort, and money if applied directly to practical experiences. An initial evaluation of prostheses via forwarding dynamic (FD) simulation is a valuable alternative that may reduce the need to build different prototypes and use participants for intermediate tests. Multiple studies used FD simulation to evaluate a new knee prosthesis [12–16]. Most of these studies compare the results obtained from simulation to the available data of healthy people, which seems logical as one would want the FD simulation's gait to mimic the gait of healthy people. However, there are several shortcomings to the methods that were used. Several studies use an optimal torque generator to drive the model's joints. The primary purpose of this study is to adjust the existing 3D neuromuscular model such that it can be able to represent a TF amputee gait wearing a commonly used prosthesis. The prosthesis is to be selected Otto Bock's 3R60 knee prosthesis model, one of the most sold knee prostheses in the Netherlands). Then, the gait mechanics are simulated to evaluate its resemblance to a real amputee. Forward dynamics simulation can be valuable in the development process. It may lead to a decrease in the need for prototypes and tests. It also offers researchers simulation opportunities to change the prosthesis's design by analyzing various scenarios.

## 2. Material and Method

### 2.1. Development of 3D TF amputee model

In this study, we used MATLAB-Simulink [17] and Neuromuscular Library to develop a 3D TF amputee model. A control moment gyroscope (CMG) is embedded in the model for the exploratory research on fall prevention, controlled by using a low- and high-level controller. (Figure 1). The 3D TF amputee model consists of four elements: neurological, muscles, skeleton, and the prosthesis controller. The knee is modelled as three bodies representing the knee's

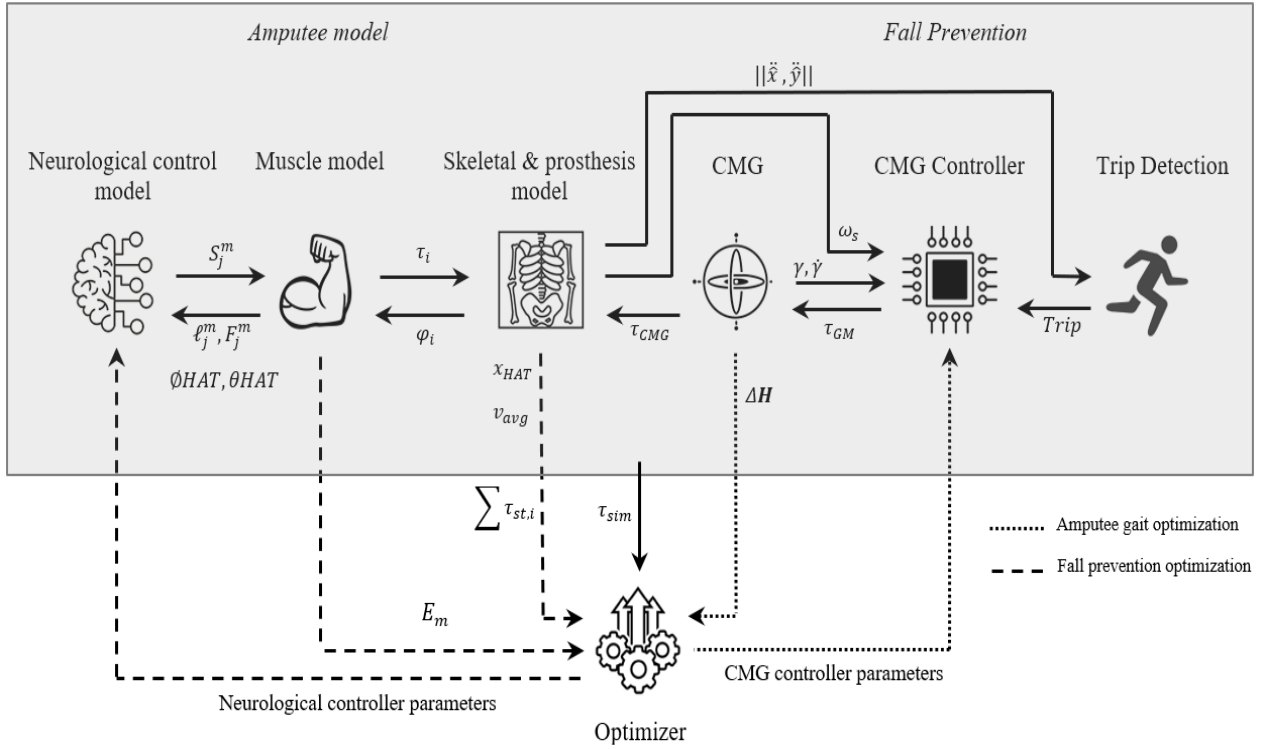
physical components: Top, Body, and Bottom. Geometric locations on each body define the body's relation to each other. Fall prevention consists of three main elements: the CMG, the CMG controller, and the trip detector. The joint torques  $T_i$ , calculated from the muscle forces  $F_j^m$ , determine how the skeleton moves. Joint angles  $\varphi_i$  and muscle stimulations  $S_j^m$  are used to calculate muscle forces. The neurological controller controls the muscle stimulations, calculating the required stimulations based on trunk pitch and angular velocity  $\dot{\theta}_{HAT}$ , trunk roll angle and angular velocity  $\dot{\phi}_{HAT}$ , muscle lengths  $l_j^m$ , and forces  $F_j^m$ . Only the neurological controller gains are optimized during gait optimizations. The distance walked  $\chi_{HAT}$ , average velocity  $V_{avg}$ , the sum of stop torques  $\sum T_{st,i}$ , metabolic energy  $E_m$ , and simulation time  $t_{sim}$  are all used in the cost function. A CMG is added to prevent falls. The controller cancels out the shank's angular velocity  $\omega_s$  during normal walking to minimize the perturbation to the normal gait. Trip detection is based on the magnitude of the anterior-posterior and mediolateral local shank accelerations  $\|\ddot{x}, \ddot{y}\|$ . If a trip occurs, a gimbal motor torque  $\tau_{GM}$  is applied, causing the gimbal motor to rotate and the CMG to have a gyroscopic moment, preventing a fall. The CMG controller  $\tau_{CMG}$  gains are optimized during fall prevention optimization to minimize the exchanged angular momentum  $\Delta H$ .

#### 2.1.1. Musculoskeletal model

The Musculoskeletal model was adopted by Song and Geyer's model [18]. The model includes amputating the right thigh and replacing the amputated side with a prosthetic foot and shank. The amputated thigh is shortened to match a TF amputation of 11 cm. The model resembles a human with a length of 1.8 m and a mass of approximately 77 kg, including the prosthetic leg. The joint shave soft joint limits to prevent violating anatomic joint limits. When a joint violates a joint limit, a stop request is exerted on the joint to limit further joint limit violations. Song and Geyer use a soft knee joint limit of  $5^\circ$  [19]. However, during normal gait, this limit is exceeded every gait cycle. So, the model relies on the stopping torque  $\tau_{ST}$  for further joint limit violation.

#### 2.1.2. Prosthesis model

The prosthetic leg consists of the Otto Bock's 3R60 prosthetic knee, a shank, an ankle, and the foot. The prosthetic shank is a rod with a similar center of mass (COM) location as the intact shank. The prosthetic foot is linked to the prosthetic shank via the prosthetic ankle. This ankle is a simple revolute joint with high stiffness, resembling a rigid ankle. The exact mass and inertia of the prosthetic shank and foot are given in Table 1. The 3R60 knee comprises five axes and two hydraulic elements. The axes and hydraulic elements are linked together so that the joint is polycentric and has two degrees of freedom (DOFs). These two DOFs



**Figure 1.** The amputee model is made up by 3 parts: the skeletal and prosthetic model, the muscle model, and the neurological control model. The added control moment gyroscope (CMG) for the fall prevention case study is also depicted in the model

result in different behaviour for stance and swing phases. One hydraulic element is only used during stance phase flexion. The other hydraulic element is mainly used during swing phase flexion. Therefore, the elements have different stiffness and damping characteristics. For the prosthesis model, a multi-body model of the 3R60 knee created by Vandaele [18] is used in Simulink.

### 2.1.3. Neurological control model

The neurological control model of Song and Geyer [18] is used to control the muscles. The model is supposed to control several gait functions via different reflex modules. Examples of such functionalities are realizing a leg at the landing and preventing knee hyper-extension during stance. A significant circular movement is expected because of the symmetric model of an amputee. The targeted leg angle (TLA) calculator is connected to the integrated lateral positions to overcome this movement. Moreover, the muscles in the amputated side provide insufficient leg clearance information compared to the non-amputated leg. Therefore, the distance between the ankle and hip determines the leg length.

## 2.2. Control moment gyroscope

For the exploratory research on fall prevention after a trip using a CMG, an obstacle was placed such that the intact leg was tripped in the late swing while walking 1.2 m/s two essential procedures should be carried out:

### 2.2.1. Detection of trip (intact side)

The accelerometer was placed on the COM of the intact shank for trip detection. The acceleration is sampled at 1000 Hz and then filtered with a high pass and low pass filter with a cut-off frequency of 3 Hz and 80 Hz [22,19]. A simple detection algorithm to classify data comes from acceleration as a trip when the values exceed a certain threshold.

### 2.2.2. Overcoming of trip (prosthetic side)

Furthermore, a sensor was added to measure the angular velocity of the COM of the prosthetic shank. This sensor is also sampled at 1000 Hz. Finally, the CMG added to the model is embedded in the prosthetic shank. In this step, The CMG is attached below the center of mass of the shank COMs as indicated in [19].

### 2.2.3. Mechanism of CMG action

According to the size of the CMG, the maximum torque produced by the gimbal motor is set [20]. Therefore, it is needed to reoptimize the muscle-reflex parameters in the amputee gait with an inactive CMG, so it is possible that the model can carry an additional mass. In contrast, two high-level controllers and a feed-forward term have controlled the torque produced by the gimbal motor when the CMG is active. Therefore, the following equation (1) is used to calculate the total gimbal motor torque [21]:

$$\tau_{GM}(t) = \begin{cases} I_{ss}\Omega(\omega_{\dot{\gamma}} \cos(\gamma(t)) - \omega_{\ddot{x}}(t) \sin(\gamma(t))) + T_w(t), & \text{if walking} \\ T_f(t), & \text{if trip.} \end{cases} \quad (1)$$

### 2.3. Optimization

In this study, the covariance matrix adaption evolution strategy (CMAES) algorithm was recruited to perform an optimization algorithm [22]. Several parameters were used to optimize the amputee's gait, including the CMG fall prevention controller. In addition, simulation of the model and costing of function was performed. Data for simulation was sampled at 30 Hz. However, data for the fall prevention optimization was sampled at 1000 Hz. The following equation (2) defines the cost function  $J$  used for the optimization:

$$J = \alpha \cdot \underbrace{\frac{E_m}{m \cdot \|\Delta x_{COM}, \Delta y_{COM}\|}}_{\text{COT}} + \beta \cdot |v_{avg} - v_{ref}| + \underbrace{\gamma \cdot \sum \tau_s}_{\text{STC}} + \delta \cdot \underbrace{\frac{\tau_{sim}}{\tau_{end}} - 1}_{Jt} + \epsilon \cdot \underbrace{\|\Delta H(t)\|_{max}}_{J_{\Delta H}} \quad (2)$$

CoT: Cost of transport; TVC: Target Velocity Cost; STC: The Stop Torque Cost;  $Jt$ : The Time Cost;  $J_{\Delta H}$ : The Cost of Maximum Exchanged Angular Momentum [22].

Furthermore, different rough terrains were created to test amputee gait optimization. Finally, a self-collision detector was joined to diagnose any collision between the leg chips and stop the simulation when necessary.

### 2.4. Data processing

For the final gait evaluation, the simulation data obtained from models walking 30s on the flat ground were processed and compared. The acquired data from the model is sampled at 1000 Hz. During post-processing, the data is subdivided into several sections corresponding to a stride. Next, the data underwent linear interpolation, where each section included data points with 0.5 % increments for 0 – 100 %. Then a descriptive analysis was used to present the data as mean and standard deviation (M+SD) per leg. The first four steps are not considered.

### 2.5. Model validation

In this step, several parameters of the simulated gait of the amputee and healthy model are compared to check whether the model's performance represents a real amputee.

Descriptive analysis was performed, such as the mean, average, and standard deviation of each parameter's absolute symmetry index (ASI).

The mean was calculated by averaging the parameter over all the strides. For the healthy model, the ASI was defined as the difference between the left (L) and right (R) leg gait parameter value of a certain stride:  $ASI = L - R$ .  $0.5(L + R) \cdot 100\%$ . Consequently, the ASI would be

positive values when the left side is larger than the right side.

For the amputee model, the situation is different because the right side is the prosthetic leg, and the left leg is the intact one. Here we compared the parameters of the gait simulation model having active and inactive CMG. The outcome of the comparison may show how much the active CMG can create perturbation to the normal gait.

The healthy model was simulated based on Song and Geyer's [18], with some exceptions, including preoptimizing muscle reflex parameters and changing the muscle expenditure model.

Three parameters, including the joint angles, joint torques, and the ground reaction forces (GRF) used to perform a correlation between the data of simulated healthy gait and data of healthy experimental gait.

## 3. Results

### 3.1. Gait simulation

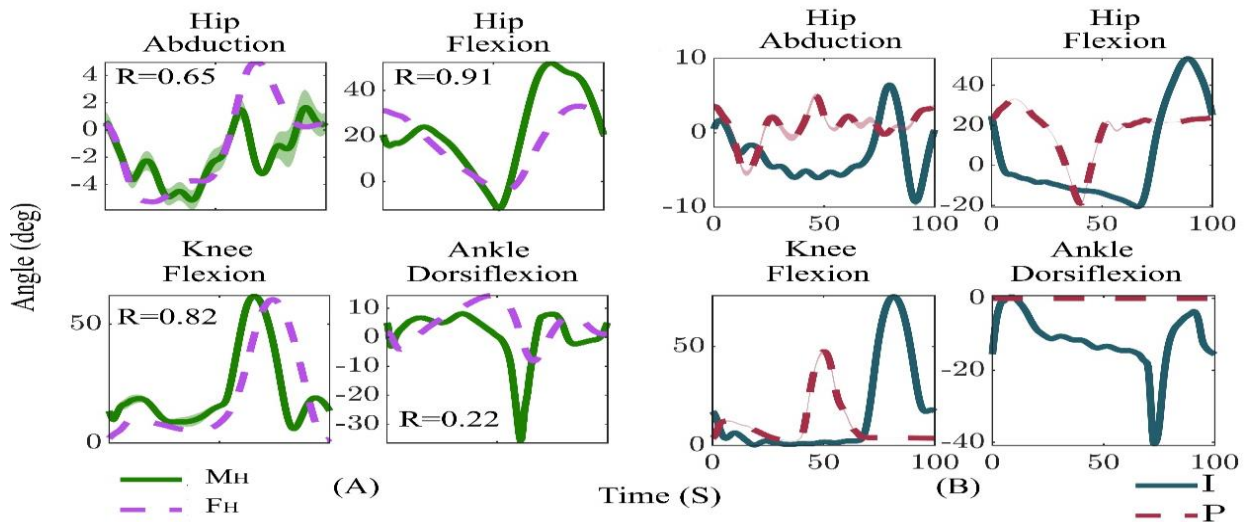
Figure 2(A) and Figure 3(A) present the average joint angles, standard deviation, and the correlation values resulting from the comparison of the data of the healthy human model [23] and the healthy simulated model walking with the same velocity (at 0.9 m/s and 1.2 m/s).

In contrast, Figure 2(B) and Figure 3(B) present the average, standard deviation, and the correlation values of the joint angles obtained from the simulation of the prosthetic leg of the amputee model and the intact leg walking at 0.9 m/s and 1.2 m/s.

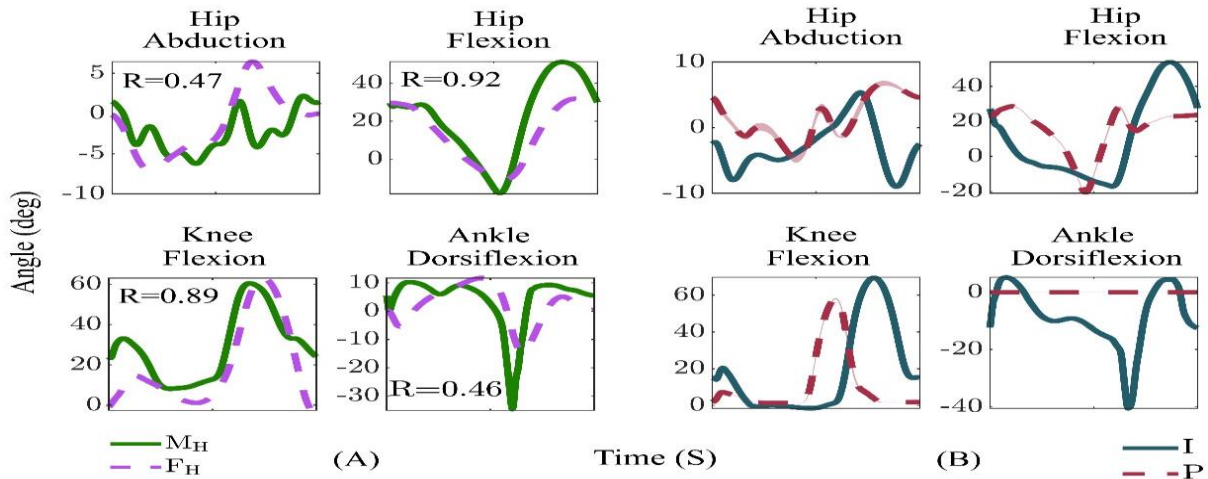
The role of active and inactive CMG in controlling the prosthetic leg was shown in Figures 4(A) and 4(B). In addition, the average and standard deviation of the joint angles resulted from the simulation amputee model and intact leg walking on flat ground with 1.2 m/s in both active and inactive CMG (Figure 4-A & B).

### 3.2. Fall prevention using a control moment gyroscope

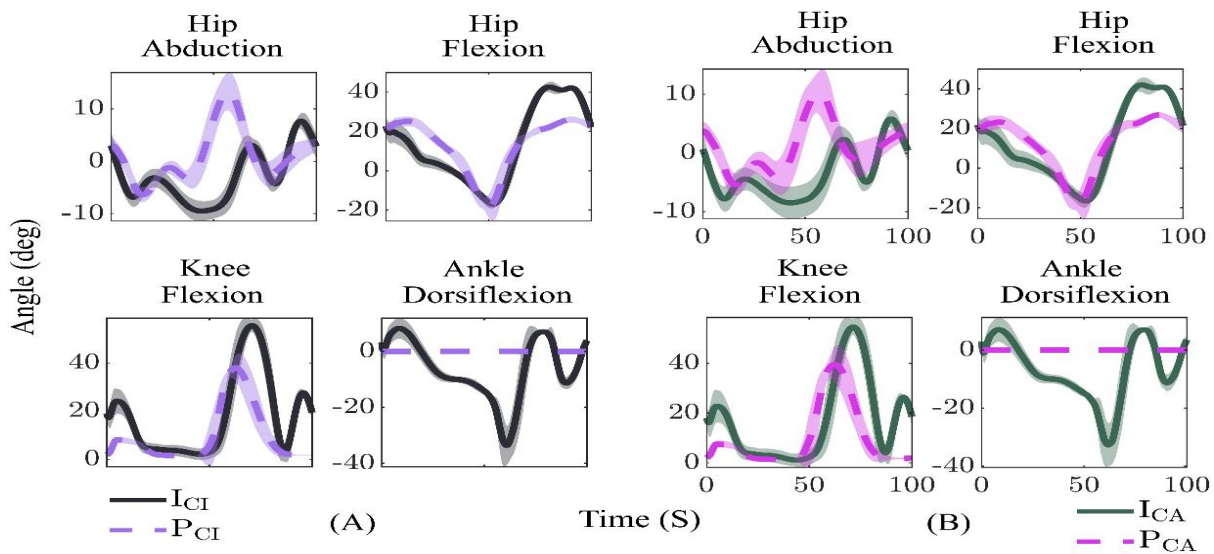
The outcome of using the control moment gyroscope (CMG) in fall prevention is illustrated in Figure 5. The data obtained CMG angle, angular velocity, torque, and the exchanged angular momentum are averaged over stride in two situations. Figure 5(A) presents the model's data when it is just moving or walking. At the same time, Figure 5(B) shows the successful fall prevention expressed by the CMG fall prevention controller after exposure to a trip. As shown in figure 5, about 7.1 s where the moment of collision with the obstacle had occurred. However, the time from  $t = 7.4$  s and  $t = 7.9$  s reported the activity of the fall prevention controller.



**Figure 2.** Average joint angles and standard deviation during a stride of (a) a healthy model ( $M_H$ ) compared to data from Fukuchi ( $F_H$ ) [23] and (b) for the intact ( $I$ ) and prosthetic ( $P$ ) leg of the amputee model walking on flat ground with 0.9 m/s.



**Figure 3.** Average joint angles and standard deviation during a stride of (a) a healthy model ( $M_H$ ) compared to data from Fukuchi ( $F_H$ ) [23], and (b) for the intact ( $I$ ) and prosthetic ( $P$ ) leg with active CMG of the amputee model walking on flat ground with 1.2 m/s

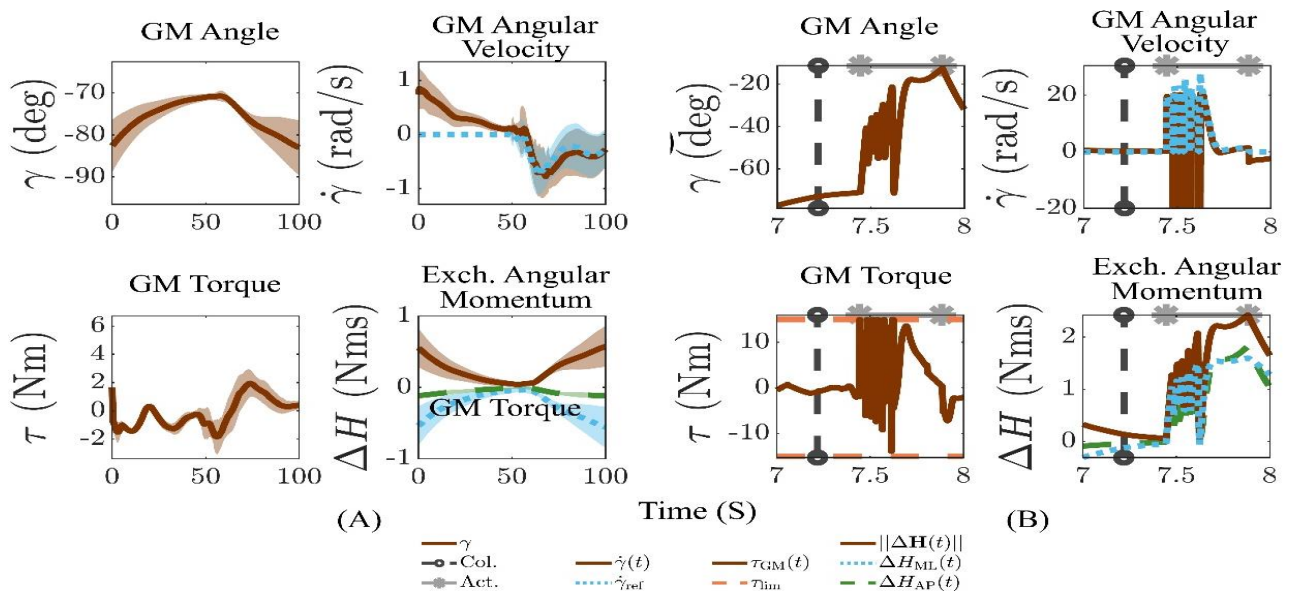


**Figure 4.** Average joint angles and standard deviation during a stride of (A) for the intact ( $I_{CI}$ ) and prosthetic ( $P_{CI}$ ) with inactive CMG, and (B) for the intact ( $I_{CA}$ ) and prosthetic ( $P_{CA}$ ) leg with active CMG of the amputee model walking on flat ground with 1.2 m/s.



**Table 1.** Shows the results of model validation obtained from the simulations of the Healthy model (intact leg) and amputee model (Prosthesis leg). The average and standard deviation parameters include stance time, swing time, double stance time, step time, and step length

		0.9 m/s		1.2 m/s	
		Mean	ASI	Mean	ASI
t <sub>st</sub> (s)	M <sub>H</sub>	0.69 (0.01)	0.23 (1.47)	0.61 (0.00)	-0.12 (0.72)
	I	0.92 (0.01)	48.60 (0.65)	0.67 (0.01)	
	P	0.59 (0.00)		0.49 (0.00)	26.26 (0.65)
	I <sub>CI</sub>			0.65 (0.08)	
	P <sub>CI</sub>			0.64 (0.02)	7.86 (9.69)
	I <sub>CA</sub>			0.68 (0.09)	
	P <sub>CA</sub>			0.63 (0.02)	13.72 (11.31)
t <sub>sw</sub> (s)	M <sub>H</sub>	0.48 (0.00)	- 0.03 (1.37)	0.49 (0.00)	0.13 (0.71)
	I	0.35 (0.00)	- 64.28 (1.19)	0.37 (0.00)	-36.61 (0.86)
	P	0.72 (0.01)		0.52 (0.01)	
	I <sub>CI</sub>			0.47 (0.01)	
	P <sub>CI</sub>			0.53 (0.06)	-12.62 (13.23)
	I <sub>CA</sub>			0.43 (0.01)	
	P <sub>CA</sub>			0.55 (0.07)	-15.58 (11.84)
t <sub>ds</sub> (s)	M <sub>H</sub>	0.09 (0.00)	- 0.31 (1.85)	0.08 (0.00)	0.05 (1.82)
	I	0.08 (0.00)	- 17.56 (1.49)	0.07 (0.00)	26.37 (3.71)
	P	0.09 (0.00)		0.05 (0.00)	
	I <sub>CI</sub>			0.10 (0.01)	
	P <sub>CI</sub>			0.08 (0.01)	22.60 (13.13)
	I <sub>CA</sub>			0.09 (0.02)	
	P <sub>CA</sub>			0.06 (0.01)	31.78 (15.14)
t <sub>s</sub> (s)	M <sub>H</sub>	0.63 (0.01)	- 0.17 (1.11)	0.53 (0.00)	0.16 (0.42)
	I	0.48 (0.00)	- 57.03 (1.29)	0.48 (0.00)	-27.85 (0.89)
	P	0.79 (0.01)		0.59 (0.01)	
	I <sub>CI</sub>			0.53 (0.01)	
	P <sub>CI</sub>			0.59 (0.07)	-8.35 (10.27)
	I <sub>CA</sub>			0.57 (0.02)	
	P <sub>CA</sub>			0.58 (0.08)	-11.46 (11.78)
ℓ <sub>s</sub> (s)	M <sub>H</sub>	0.52 (0.01)	0.49 (2.94)	0.65 (0.01)	-0.36 (1.75)
	I	0.44 (0.00)	- 51.28 (1.21)	0.58 (0.01)	-21.94 (1.69)
	P	0.71 (0.00)		0.73 (0.00)	
	I <sub>CI</sub>			0.67 (0.12)	-7.64 (5.81)
	P <sub>CI</sub>			0.73 (0.03)	
	I <sub>CA</sub>			0.66 (0.13)	
	P <sub>CA</sub>			0.65 (0.04)	-2.47 (13.63)



**Figure 5.** Amputee model walking with CMG at 1.2 m/s with (a) the average data for the control moment gyroscope during a stride, and (b) the control response for successful fall prevention. The moment of collision (Col.) with the obstacle is around t = 7.2 s. The time the fall prevention response is active (Act.) are indicated in the fall prevention plots, which is between t = 7.4 s and t = 7.9 s.

**Table 2.** Shows the descriptive analysis (the average and standard deviation) of all parameters and the ASI resulting from the simulations of the healthy and amputee models

		0.9 m/s		1.2 m/s	
		Mean	ASI	Mean	ASI
$P_{a,max}$ (W/kg)	M <sub>H</sub>	1.21 (0.08)	-1.23 (7.93)	1.02 (0.02)	0.31 (1.44)
	I	2.07 (0.07)	-	2.87 (0.06)	-
	I <sub>CI</sub>			2.91 (0.51)	-
	I <sub>CA</sub>			2.65 (0.60)	-
$p^{xb}$ (Ns/kg)	M <sub>H</sub>	-0.31 (0.02)	2.19 (10.39)	-0.33 (0.02)	-1.04 (6.79)
	I	-0.35 (0.01)	13.31 (1.89)	-0.51 (0.01)	101.87 (4.92)
	P	-0.31 (0.01)		-0.19 (0.01)	
	I <sub>CI</sub>			-0.34 (0.06)	31.79 (21.63)
	P <sub>CI</sub>			-0.24 (0.05)	
	I <sub>CA</sub>			-0.31 (0.06)	54.88 (36.24)
	P <sub>CA</sub>			-0.23 (0.06)	
$p^{xp}$ (Ns/kg)	M <sub>H</sub>	0.23 (0.01)	- 1.89 (7.16)	0.27 (0.01)	0.42 (4.58)
	I	0.69 (0.01)	151.82 (1.06)	0.42 (0.01)	73.14 (3.76)
	P	0.08 (0.00)		0.19 (0.01)	
	I <sub>CI</sub>			0.45 (0.03)	72.71 (13.14)
	P <sub>CI</sub>			0.23 (0.02)	
	I <sub>CA</sub>			0.44 (0.05)	71.74 (11.81)
	P <sub>CA</sub>			0.17 (0.03)	
$p_z$ (Ns/kg)	M <sub>H</sub>	5.92 (0.05)	0.15 (1.04)	5.48 (0.04)	- 0.12 (1.03)
	I	8.14 (0.07)	51.63 (0.84)	6.25 (0.05)	37.39 (0.95)
	P	1.76 (0.03)		4.32 (0.04)	
	I <sub>CI</sub>			5.89 (0.69)	15.46 (9.32)
	P <sub>CI</sub>			5.01 (0.10)	
	I <sub>CA</sub>			6.23 (0.77)	19.37 (12.09)
	P <sub>CA</sub>			5.02 (0.12)	

#### 4. Discussion and Conclusion

In this study, a 3D neuromuscular model was readjusted to mimic TF amputee wearing the Otto Bock 3R60 knee prosthesis. The simulation outcome showed a similarity between the amputee gait and the gait of a TF amputee when walking at a velocity of 0.9 m/s and 1.2 m/s. However, asymmetric characteristics and contra-lateral vaulting were also reported in TF amputees. Likewise, to the findings of [24], the vaulting characteristic was also seen in the maximum ankle power through a single stance. In our study, we found that the intact ankle of a TF amputee showed greater vaulting characteristics than the ankle in healthy humans. Moreover, the vaulting characteristic appeared in the simulated gait and for both velocities (0.9 m/s and 1.2 m/s).

Similar to findings reported by [25,26], the simulated amputee gait showed similar positive or negative asymmetry at the velocity of 1.2 m/s. The stance time was longer in the intact leg than in the prosthetic leg, while the step length, step time, and the swing time were longer in the prosthetic leg than in the intact leg. Regarding the ASI and the change in ASI between different velocities, the magnitude was more significant than the results reported by [25,26].

In fact, the simulated gait moving at the velocity of 0.9 m/s reported deviations compared to earlier studies. Considering the stance time when the model is stepping from the prosthetic leg onto the intact leg,

our findings agreed with Nolan [25], where the stance time has doubled. However, Schaarschmidt [26] found that stance time has doubled if the model steps from the intact leg to the prosthetic leg.

Furthermore, we found that the average anterior-posterior propelling impulse was smaller in the prosthetic leg than the braking impulse. Such a finding was in line with that mentioned by Nolan [25], but was opposite to findings mentioned by [26].

Different velocities showed various changes in the asymmetry values. In our study, the change in asymmetry for swing time was two times longer than the result reported by [25]. The change in the asymmetry of both stance and step time was much more significant than the result of [25,26].

Another finding was related to the mean impulse asymmetries of the simulation, which were dissimilar across different velocities. However, [25,26] reported that in the simulation, the mean impulse asymmetries were similar across all velocities [25,26].

In this study, except for the joint torque correlation, the values for the joint angle and GRF correlation factor in the simulated healthy gait at 1.2m/s were similar to those produced by [18]. In contrast, except for the hip abduction angle correlation, all other correlation factors were worse in the simulated healthy gait at 0.9 m/s. Similar to findings reported by [18], we also found that the difference in joint torque

correlation is quite similar. The reason behind such findings may be attributed to changes in the soft joint limit, which causes different joint torques. Moreover, the ankle joint was designed as a 1 DOF revolute joint, which justifies the reason behind the low correlation.

The simulated gait of the amputee and healthy model reported different results from the previously published research at the velocity of 0.9 m/s [25,26]. It is most probably related to simplification procedures in the coronal plane. The consequences were difficulties in controlling balance at the lower velocities. Despite the optimization procedures to produce an optimal gait, the designed model lacks the human factor, which may result in some deviation from reality. Similarly, [26] reported that amputees are most likely to be cautious when stepping with the prosthetic leg [26] compared to models with no fear and no cautions.

Although the 3R60 prosthetic knee showed similar characteristics to findings reported by [27], the maximum swing-phase flexion was lower than [27] at 0.9 m/s and 1.2 m/s. The 3R60 prosthetic knee seems sensitive and adequately accurate to simulate the gait of a TF amputee.

Among the problems experienced in the model was the difficulty in the lateral control. This problem arose when we compared the gait simulations on rough terrain and changed the model. The solution to such a problem was to reoptimize the gait parameters.

In conclusion, the features of the 3D neuromuscular simulated gait of the TF amputee model wearing the Otto-bock 3R60 knee prosthesis coincides with previously discussed models, especially when the model is moving at the velocity of 1.2 m/s. However, when the velocity comes down to 0.9 m/s, the model may complain of some deviations in the amputee and the healthy model, which requires further research in modelling muscle structure and nerve control of humans. Furthermore, the embedded control moment gyroscope prevented falls after a trip and improved the gait symmetry at a velocity of 1.2 m/s.

### Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

### References

- [1] Barnes, J. A., Eid, M. A., Creager, M. A., Goodney, P. P. 2020. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients with Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(8),1808-1017.
- [2] Isaacson, B. M., Weeks, S. R., Pasquina, P. F., Webster, J. B., Beck, J.P., Bloebaum, R. D. 2010. The road to recovery and rehabilitation for injured service members with limb loss: a focus on Iraq and Afghanistan, *US Army Medical Department Journal*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181652/> (Erişim Tarihi: 15.03.2022).
- [3] Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J. 2011. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94(3), 311-321.
- [4] Sahu, A., Sagar, R., Sarkar, S., Sagar, S. 2016. Psychological Effects of Amputation: A Review of Studies from India. *Industrial Psychiatry Journal*. 25(1), 4.
- [5] Campbell, J. H., Stevens, P. M., Wurdeman, S. R. 2020. OASIS 1: Retrospective Analysis of Four Different Microprocessor Knee Types, *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*. 7, 1-10.
- [6] Waters, R. L., Perry, J., Antonelli, D.A., Hislop, H. 1976. Energy Cost of Walking of Amputees: The Influence of Level of Amputation. *J Bone Joint Surg Am*, 58(1), 42-46.
- [7] Boonstra, A. M., Schrama, J., Fidler, V., Eisma, W. H. 1994. The Gait of Unilateral Transfemoral Amputees. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 26(4), 217-223.
- [8] Chin, T., Sawamura, S., Shiba, R., Oyabu, H., Nagakura, Y., Takase, I., Machida, K., Nakagawa, A. 2003. Effect of an Intelligent Prosthesis (IP) on the Walking Ability of Young Transfemoral Amputees: Comparison of IP Users with Able-Bodied People. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 82(6), 447-451.
- [9] Gailey, R., Allen, K., Castles, J., Kucharik, J., Roeder, M. 2008. Review of Secondary Physical Conditions Associated with Lower-Limb Amputation and Long-Term Prosthesis Use. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(1), 15-30.
- [10] Emani, S., Ramasamy, M., Shaari, K. Z. 2019. Discrete Phase-CFD Simulations of Asphaltene Particles Deposition from Crude Oil in Shell and Tube Heat Exchangers, *Applied Thermal Engineering*, 149, 105-118.
- [11] Crenshaw, J. R., Kaufman, K. R., Grabiner, M. D. 2013. Trip Recoveries of People with Unilateral, Transfemoral or Knee Disarticulation Amputations: Initial Findings, *Gait and Posture*, 38(3), 534-546.

- [12] Shandiz, M. A., Farahmand, F. A., Zohour, H. A. 2010. Dynamic Simulation of the Biped Normal and Amputee Human Gait. In *Mobile Robotics: Solutions and Challenges*, 2010, 1113-1120.
- [13] Van den Bogert, A. J., Samorezov, S., Davis, B.L., Smith, W. A. 2012. Modeling and Optimal Control of an Energy-Storing Prosthetic Knee, *Journal of Biomechanical Engineering*, 134(5), 1 -8,
- [14] Geng, Y., Yang, P., Xu, X., Chen, L. 2012. Design and Simulation of Active Transfemoral Prosthesis. In *2012 24th Chinese Control and Decision Conference (CCDC) 2012 May 23*, 3724-3728.
- [15] Thatte, N., Geyer, H., 2015. Toward Balance Recovery with Leg Prostheses Using Neuromuscular Model Control. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(5), 904-913.
- [16] Fletcher, M., 2017. Design and validation of a transfemoral amputee walking model with passive prosthesis swing phase control, PhD Thesis. University of Toronto (Canada).
- [17] Matlab., 2019. 9.7.0.1190202 (R2019b). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
- [18] Song, S., Geyer, H., 2015. A neural Circuitry That Emphasizes Spinal Feedback Generates Diverse Behaviours of Human Locomotion. *The Journal of Physiology*, 593(16), 3493-3511.
- [19] Lawson, B. E., Varol, H. A., Sup, F., Goldfarb, M., 2010. Stumble Detection and Classification for an Intelligent Transfemoral Prosthesis. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 2010 Aug 31*, 511-514.
- [20] Jabeen, S., Berry, A., Geijtenbeek, T., Harlaar, J., Vallery, H. 2019. Assisting Gait with Free Moments or Joint Moments on the Swing Leg. In *2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) 2019 Jun 24*, 1079-1084.
- [21] Yin, K., Loken, K., Van de Panne, M. 2007. Simbicon: Simple Biped Locomotion Control. *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, 26(3), 105-es.
- [22] Hansen, N. 2006. The CMA Evolution Strategy: a Comparing Review. *Towards a New Evolutionary Computation*, 75-102.
- [23] Fukuchi, C. A., Fukuchi, R. K., Duarte, M. 2018. A Public Dataset of Overground and Treadmill Walking Kinematics and Kinetics in Healthy Individuals. *Peer*, 6, e4640.
- [24] Drevelle, X., Villa, C., Bonnet, X., Loiret, I., Fodé, P., Pillet, H. 2014. Vaulting Quantification During Level Walking of Transfemoral Amputees, *Clinical Biomechanics*, 29(6), 679-83.
- [25] Nolan, L., Wit, A., Dudziński, K., Lees, A., Lake, M., Wychowański, M. 2003. Adjustments in Gait Symmetry with Walking Speed in Trans-Femoral and Trans-Tibial Amputees, *Gait and Posture*, 17(2), 142-151.
- [26] Schaarschmidt, M., Lipfert, S. W., Meier-Gratz, C., Scholle, H. C., Seyfarth, A. 2012. Functional Gait Asymmetry of Unilateral Transfemoral Amputees, *Human Movement Science*, 31(4), 907-917.
- [27] Blumentritt, S., Scherer, H. W., Wellershaus, U., Michael, J. W. 1997. Design Principles, Biomechanical Data and Clinical Experience with a Polycentric Knee Offering Controlled Stance Phase Knee Flexion: A Preliminary Report, *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, 9(1), 18-24.

## A Novel Syntactic-Based Approach to Calculate Similarities Among Languages

Metin BİLGİN\*<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Bursa Uludağ University, Faculty of Engineering, Computer Engineering, 16059, Bursa, Turkey

(Alınış / Received: 29.08.2022, Kabul / Accepted: 28.11.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Keywords

Language Similarity,  
Universal Dependency,  
Natural Language Processing

**Abstract:** The approach presented in this study is about the calculation of the similarities among languages by using the new feature template to be obtained from the syntactic analysis phase. Studies were conducted on 6 different language sets from two different language families in order to show the calculability of similarity of languages with the help of the recommended new feature template. In the first study, triplet-pattern template which is obtained from the syntactic analysis of Turkey, Kazakh, and Uyghur Turkish languages from Turkic languages families belonging to the Ural-Altai linguistic family, could be formed automatically through developed software, and also similarity analysis of the desired languages could be made thanks to a different module developed within the same software. Consequently, not only similar structural relations of the languages from the same language family but also structural differences among the languages can also be revealed. Even if the first aim is to determine the similarities among languages when developing an approach, the real aim of the desired structure is to form a system independent from the language. In order to show that the formed system has a structure independent from the language, another study was carried out. In the second study, the similarities among the languages were determined by using treebanks of English, Swedish and Norwegian from the German language family. When the language family is Turkic and the metrics are Jaccard, Dice, and Similarity Matching, the highest similarity is Turkish-Uyghur, and the values of the metrics are 25.21%, 40.27%, and 50.42%, respectively. When the language family is German, the highest similarity is Norwegian-Swedish, and the values of the metrics are 37.15%, 54.17%, and 74.3, respectively.

## Diller Arasındaki Benzerliği Hesaplamak için Sözdizimsel Yeni Bir Yaklaşım

### Anahtar Kelimeler

Dil Benzerliği,  
Evrensel Bağımlılık,  
Doğal Dil İşleme

**Öz:** Bu çalışmada sunulan yaklaşım, söz-dizimsel analiz safhasından elde edilecek yeni özellik şablonunun kullanılmasıyla dillerin birbirlerine olan benzerliğinin hesaplanması üzerinedir. Önerilen yeni özellik şablonu yardımıyla dillerin benzerliklerinin hesaplanabilirliğini gösterebilmek için iki farklı dil ailesine mensup 6 farklı dil kümesi üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. İlk çalışmada Ural-Altay dil ailesine ait Türki diller ailesine mensup Türkiye, Kazak ve Uygur Türkçelerinin söz-dizimsel analizden elde edilen üçlü örüntü şablonları geliştirilen yazılım vasıtasıyla otomatik olarak çıkarılabilmekte ve aynı yazılım içerisinde geliştirilen farklı bir modül sayesinde de istenen dillerin benzerlik analizi yapılabilmektedir. Böylece aynı dil ailesine mensup dillerin yapısal olarak birbirlerine benzer ilişkilerinin gösterilmesinin yanı sıra diller arasındaki yapısal farklılıklar da ortaya çıkarılabilmektedir. Yaklaşım geliştirilirken ilk hedef Türki diller arasındaki benzerliklerin belirlenmesi olsa da oluşturulmak istenen yapının gerçek amacı dilden bağımsız bir sistem oluşturabilmektir. Oluşturulan sistemin dilden bağımsız bir yapı oluşturabildiğini gösterebilmek adına ikinci bir çalışma gerçekleştirilmiştir. İkinci çalışmada German dil ailesine mensup İngilizce, İsveççe ve Norveççe derlemleri kullanılarak dillerin birbirlerine olan benzerliklerin ölçülmesi sağlanmıştır. Dil ailesi Türkçe ve metrikler Jaccard, Dice ve Similarity matching olduğunda, en yüksek benzerlik Türkçe-Uygurca olup, metriklerin değerleri sırasıyla %25.21, %40.27 ve %50.42'dir. Dil ailesi German olduğunda en yüksek benzerlik Norveç-İsveççe olup, metriklerin değerleri sırasıyla %37.15, %54.17 ve %74.3'tür.

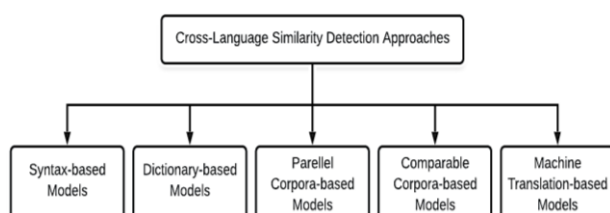
## 1. Introduction

One of the most important characteristics of human beings is to have language. By way of language, human beings can share their feelings, express their desires or signal a danger [1]. When humans develop their language aptitude, they also develop their communication skills at the same time. In this way, while they can emphasize better what they want to say, they also begin to understand better what is said. Social interactions formed thanks to the language are quite significant components in human life [2]. By virtue of the language, some things like one's age [3], sex [4, 5], political view [6], eating habits [7] could be estimated.

Despite the changes caused because of every kind of external factor, it is expected that the basic syntax of the languages from the same family should be similar. Syntax analysis is the process of extracting the internal structures of the sentences given in a natural language and it is also quite an important pre-step for semantic analysis which is the phase of inferring from a text given in a natural language.

Several studies like definition, differences, or similarity of languages have been conducted until today by not only philologists but also computer scientists together with the developing technology. The studies about language similarities are predominantly the measurements on semantic similarities of words. However, syntax is actually one of the most important fundamental differences distinguishing human beings from many other living beings [8]. In order to achieve the syntaxes, we also need to realize a stage named parsing. The parsing process is a very crucial component for artificial intelligence applications developed in recent years. For its usage area, machine translation [9, 10], information retrieval [11, 12], text recognition [13], sentiment analysis [14-16] and text clustering [17] can be given as examples.

Language similarity can be defined as typologically (word order/word complexity) or genetically/historically (Indian-Europe/China-Tibet). Examples of studies conducted on syntax and language similarities will be given in this part of the study. Potthast et al. have divided the similarity identification approaches between cross language into 5 categories as shown in Figure 1 [18]. They have conducted studies on similarities of documents belonging to 6 different languages.



**Figure 1.** Cross-Language Similarity Detection Approaches

Crossley and McNamara have designed a system that functions in accordance with the average number of the clause in a sentence, the number of the word before the main verb in the main clause, and also syntactic similarities within the whole document [19]. Kyle has developed a syntactic tool called Tool for the Automatic Assessment of Syntactic Sophistication and Complexity (TAASSC). This is a tool calculating syntactic index with regards to the number of adjectives and adverbs per sentence [20].

Furthermore, Pennebaker estimates the syntactic similarity in her/his study through the instrument of a function which is a system using words and named as Linguistic Style Matching (LSM) [21, 22]. LSM finds out the similarity between two documents by estimating the score of the syntactic similarity with regard to the predefined word category score [23]. Gamallo et al. have developed a syntactic-based system in order to determine the similarities of the words [24]. Li et al. have performed similarity tests on the texts of 900 Chinese and 100 Lao languages in order to calculate the similarity between Chinese and Lao languages as Wordnet-based [25]. Dinh and Thanh have suggested the fuzzy-based method to define the comments of English and Vietnamese languages. This method tries to calculate the similarities by comparing every word with a fuzzy set including similar words in order to determine whether the two sentences are similar to each other or not [26].

Moreover, Steinberger et al. have used a polyglot dictionary named EUROVOC to estimate the similarities of the texts independently of the language [27]. Baron-Cedeno et al. have suggested an algorithm named as Cross-Lingual Plagiarism Analysis (CLIPA). This algorithm is based on the statistical transition model and it is a system that finds out the probability of the similarity of two languages based on Bayes principle [28].

Further, Uszkoreit et al. has conducted a study in order to find out the similar texts between two languages by calculating n-grams based on dictionary translation [29]. Maike et al. have also carried out a study on the translation from a source language to a target language by calculating the similarities in target language space [30].

## 2. Material and Method

### 2.1. Datasets

In this part, after being given the briefing about the Universal Dependencies project (UDP), the information about used datasets is going to be presented.

UDP is a framework that includes reciprocal consistent explanations among different languages. The objectives of the UDP might be assumed to analyze the research from the perspective of a language as well as to develop multilingual decompositions and facilitate the learning process among languages. It is benefited from Stanford dependencies [31-33], Google Universal part-of-speech tags [34] and Intersect Interlingua for morphosyntactic tagsets [35] to form explanation schemas.

UDP is developed as an open platform that has many project members. Its first version was released in 2015 and 10 treebanks in 10 different languages have been formed with its 1.0 version. Together with the increasing number of participants within the years, the 2.5 version to which also the datasets in this study belong, was created. In this version, there are 157 different treebanks from 90 different languages [36]. Parallel examples of the different languages formed by using the UDP framework could be seen in Figure 2.



Figure 2. Parallel samples among the languages [37].

In this study, 6 different treebanks were used, 3 of which are from Turkic language family (Turkish, Uyghur, Kazakh) and 3 from Germanic language family (English, Swedish, Norwegian), which is involved in the 2.5 version and created within the scope of UDP.

The information about these used treebanks is given in Table 1. A Turkic language family is the sub-branch of the Ural-Altai language family and Germanic languages are the sub-branch of the Indo-European language family.

Table 1. Properties of The Treebanks

	Turkish	Uyghur	Kazakh	English	Swedish	Norwegian
Sentence	5635	3456	1078	16622	6026	17575
Tokens	56396	40236	10383	25489	96819	301353
Types of words	609	251	96	924	365	1302
UPOS Tags	14	16	17	17	16	17
Relation Subtypes	5	16	7	13	9	8

Turkey Turkish is from the sub-branch of Southwestern of the Turkic language family. In this study, IMST (Istanbul Technical-Middle East Technical University-Sabancı University) was used and after that, it will be named Turkish. Turkish is the renewed version of semiautomatically translated IMST Treebank [38, 39] and METU (Middle East Technical University)-Sabancı Turkish Treebank [40]. It got involved in the UDP for the first time in the 1.3 version.

taken texts from Wikipedia and news [41, 42]. It got involved in the UDP for the first time in the 1.3 version.

Uyghur Turkish is from the sub-branch of the Southeastern Turkic language family. Uyghur Dependency Treebank (UDT) is used in the study and after that it will be named Uyghur. Uyghur is UDT-based and developed in Xinjiang University located in China. It got involved in the UDP for the first time in the 1.4 version [43].

Kazakh Turkish is from the sub-branch of Northwestern of Turkic language family. In the study, UD-Kazakh treebank (KTB) was used and after that, it will be named Kazakh. Kazakh was created over the

Swedish is connected to Germanic family. In the study, Swedish Treebank (ST) was used and after that, it will be named Swedish. Swedish uses the treebank

developed in Lund University in 1970 as the base. The treebank has been made reusable with new explanations morphologically by Nivre and Megyesi [44]. It has been still continuing to develop within the scope of UDP as of the 1.0 version.

English belongs to German family. In the study, English Web Treebank (EWT) was used and after that, it will be named English. English is a dataset developed as web-based. It was taken from web-based sources like web blogs and comments. It has been still continuing to develop within the scope of UDP as of the 1.0 version [45].

Norwegian is connected to German family. In the study, the Nynorsk treebank was used and after that, it will be named Norwegian. Norwegian is Norwegian

Dependency Treebank (NBT) based and translated to UD format automatically by Lilja Ovreid who is from Oslo University Lilja [46]. NDT had been developed by the Text laboratory and Informatics department together in Norway national library between the years of 2011 and 2014. It has been still continuing to develop within the scope of UDP as of the 2.0 version.

UDP uses the revised version of CoNLL-X format which is called CoNLL-U. Every word is defined with 10 different fields and separated with tab characters. The command line is started with # character. Sentences can be composed of one or more word lines and word lines represent the fields to be seen in the following findings. The examples of the Turkish language in the CoNLL-U format can be seen in Table 2.

**Table 2.** Sample sentence in Turkish (CoNLL-U)

ID	FORM	Lemma	UPOS	XPOS	Feats	Head	Deprel	Deps	Misc
#sent_id=mst-0036 #text=Nefes nefese kalmıştım.									
1	Nefes	nefes	NOUN	noun	Case=Nom Number=Sing Person=3	0	Root	-	-
2	nefese	nefes	NOUN	noun	Case=Dat Number=Sing Person=3	1	compound	-	-
3	kalmıştım	kal	VERB	verb	Aspect=Perf Mood=Ind Number=Sing Person=1 Polarity=Pos Tense=Pqp	1	compound	-	-
4	.	.	PUNCT	punct	-	1	punct	-	-

The column headings used in Table 2 can be explained as follows;

1. ID: Word index, integer starting at 1 for each new sentence; maybe a range for multiword tokens; may be a decimal number for empty nodes (decimal numbers can be lower than 1 but must be greater than 0).

2. FORM: Word form or punctuation symbol.

3. LEMMA: Lemma or stem of word form.

4. UPOS: Universal part-of-speech tag.

5. XPOS: Language-specific part-of-speech tag; underscore if not available.

6. FEATS: List of morphological features from the universal feature inventory or from a defined language specific extension; underscore if not available.

7. HEAD: Head of the current word, which is either a value of ID or zero (0).

8. DEPREL: Universal dependency relation to the HEAD (root iff HEAD = 0) or a defined language-specific subtype of one.

9. DEPS: Enhanced dependency graph in the form of a list of head-deprel pairs.

10. MISC: Any other annotation.

## 2.2. Experiments

In this part of the study, detailed information about the conducted study will be presented. The information about the created test environment, suggested pattern structure and used metrics are going to be given.

The software required for the study has been created in Visual Studio 2015 by using C# programming language. First of all, the treebank to be worked on is selected and the triplet pattern (after that it will only be named as Triplet) and frequency of the related treebank are detected automatically by the system. The same and different triplets and their numbers among the selected languages could also be found through the same software. Additionally, the similarity rates among the selected languages can be also calculated. The structure of the developed system could be seen graphically in Figure 3.



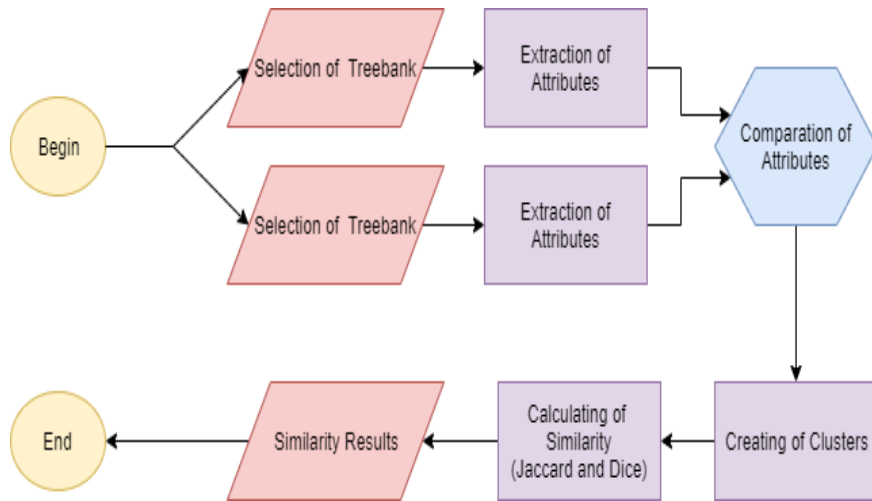


Figure 3. Developed System

### 2.2.1. Pattern Structure

Every triplet pattern is expressed as  $(W_1, r, W_2)$ .  $W_1$  refers to the first syntactic word,  $r$  to syntactic tag, and  $W_2$  to the second syntactic word. Software that shows the relations between UPOS-DEPREL columns

as triplets over 6 different treebanks used in the tests for feature extraction, is developed. As a result of this, a new feature independent from the language is tried to be defined by using word types and dependency tags instead of words. UPOS-DEPREL examples of the treebanks are given in Figure 4.

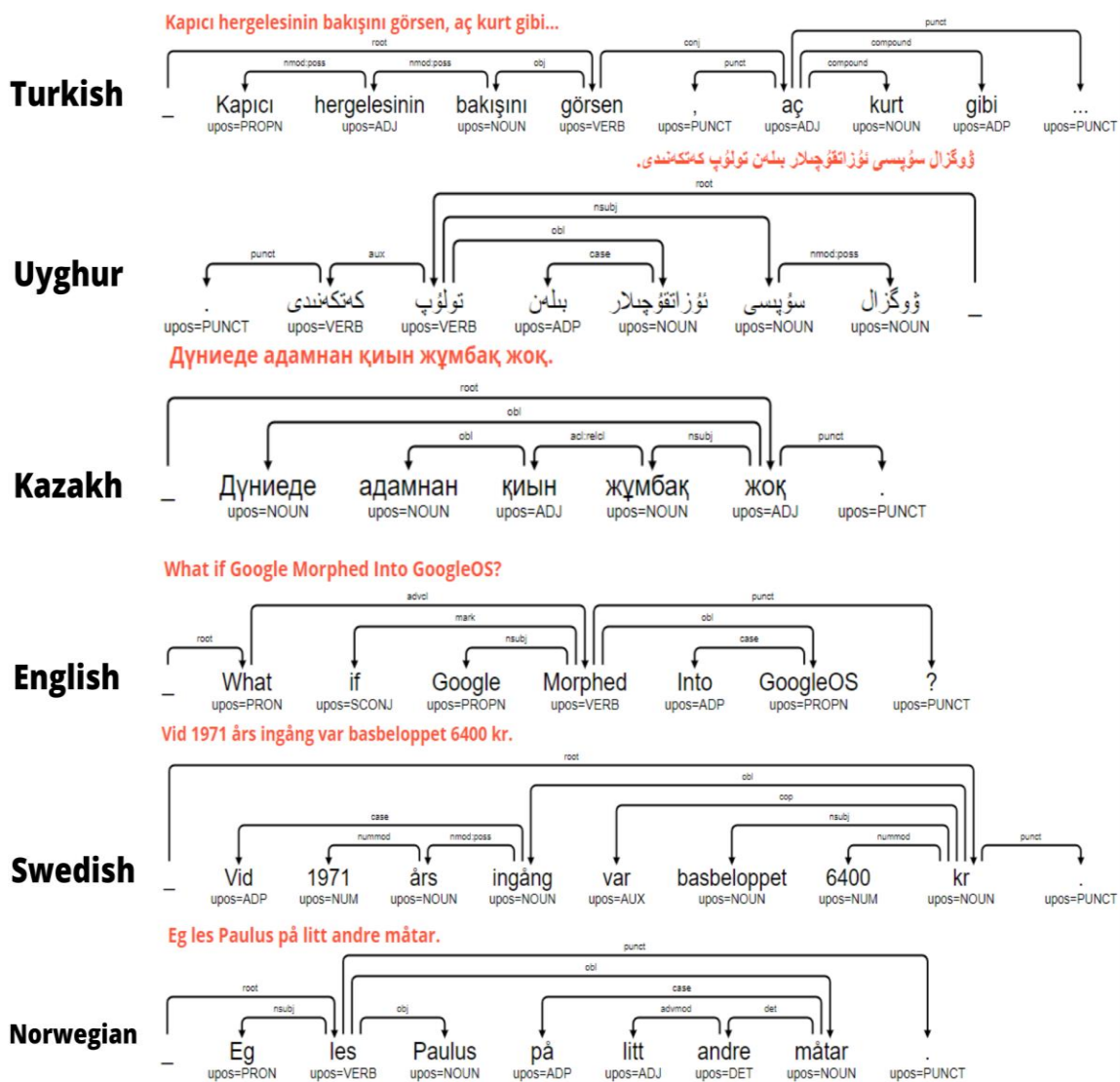


Figure 4. Samples of dependency [47].

2.2.2. Metrics

Jaccard, Dice and Simple Matching were used as similarity metrics in order to assess the study results. In equations, A and B are different languages. Jaccard Similarity is one of the main methods which is used in similarity calculations without the dictionary and evaluates the similarity statistically among sets. Its formulation is given in Equality 1.

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (1)$$

Dice which is also one of the similarity measurements used to measure the distance among words is in relation to Jaccard. Its formulation is given in Equality 2 and Simple Matching (SM) is given in Equality 3.

$$D(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (2)$$

$$SM(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (3)$$

3. Results

In this section of the study, firstly the study results of Turkic languages and then the study results of German languages are going to be presented. The triplet examples produced for Turkic languages by the developed system are shown in Table 3. Further, the examples of common triplets among Turkic languages could be seen in Table 4.

Table 3. Samples Triplets (for Turkic Languages)

Turkish		Kazakh		Uyghur	
Forms	Triplet	Forms	Triplet	Forms	Triplet
en sonunda	ADV,advmod,ADV	оңаша жатса	ADJ,advcl,VERB	بەش يىلدا	NUM,nummod,NOUN
yerinden kalkmis	NOUN,obj,VERB	күйеуін құшақтап	NOUN,obj,VERB	مېۋە بېرىدۇ	NOUN,obj,VERB
mesru yollarla	ADJ,amod,NOUN	әдемі өмірім	ADJ,amod,NOUN	سەۋر قىلىپ	NOUN,compound,VERB
dizleri yapismisti	NOUN,nsbj,VERB	деп ойлайтын	VERB,advcl,VERB	ئويلاپ دەپتۇ	VERB,advmod,VERB
bakisini görsen	NOUN,obj,VERB	Бала туса	NOUN,nsbj,VERB	كۆچتىنى يۇلىۋېتىپ	NOUN,obj,NOUN

Table 4. Common Triplets (among Turkic Languages)

Triplet	Turkish	Kazakh	Uyghur
NOUN,nsbj,VERB	kişi oldu	жаны сүймеген	ئەشپۇت بېرىدۇ
PRON,nsbj,VERB	ben şaşarım	өзінің сүйгеніне	سەن تۇرالامسەن
CCONJ,cc,NOUN	ve delikanlı	және прокурордың	ۋە يۇلتۇزلار
NUM,nummod,NOUN	yedi yıl	екі жанның	بەش يىل
NOUN,compound,NOUN	bölge direktörü	Бас прокурордың	ئەشپۇت كۆچتىنى

The information about the frequency and triplets which have the highest and the lowest frequencies extracted for Turkic languages in the developed system could be found in Table 5. Turkish has 766, Kazakh has 360 and Uyghur has 878 different triplets.

20 triplets that are common only between two languages and have the highest frequency are presented in Table 6.

The graphic showing the frequency status of the triplets among Turkic languages is given in Figure 5. The similarity rates among Turkish languages were calculated in three different metrics by using the suggested method and are shown in Figure 6. When examining the results, it could be seen that Turkish and Uyghur have the closest similarity score. The Kazakh language has a higher similarity rate to Uyghur than the Turkish language. While the closest two languages to each other among the three languages are Turkish and Uyghur, the most distant two languages are Turkish and Kazakh.

**Table 5.** Triplets and Frequences for Turkic Languages

Turkish			Kazakh			Uyghur		
Index	Triplet	Frequency	Index	Triplet	Frequency	Index	Triplet	Frequency
1	PUNCT, <b>punct</b> ,VERB	6399	1	PUNCT, <b>punct</b> ,VERB	1145	1	PUNCT, <b>punct</b> ,VERB	4289
2	NOUN, <b>obl</b> ,VERB	3084	2	NOUN, <b>obl</b> ,VERB	558	2	NOUN, <b>obl</b> ,VERB	2311
3	NOUN, <b>obj</b> ,VERB	2090	3	NOUN, <b>nmod:poss</b> ,NOUN	512	3	NOUN, <b>nsubj</b> ,VERB	2030
4	PUNCT, <b>punct</b> ,NOUN	2014	4	NOUN, <b>nsubj</b> ,VERB	473	4	NOUN, <b>obj</b> ,VERB	1664
5	ADJ, <b>amod</b> ,NOUN	1842	5	ADJ, <b>amod</b> ,NOUN	468	5	PUNCT, <b>punct</b> ,NOUN	1533
6	NOUN, <b>nmod:poss</b> ,NOUN	1701	6	NOUN, <b>obj</b> ,VERB	430	6	VERB, <b>advcl</b> ,VERB	1307
7	NOUN, <b>nmod</b> ,NOUN	1385	7	PUNCT, <b>punct</b> ,NOUN	429	7	NOUN, <b>amod</b> ,NOUN	1208
8	NOUN, <b>nsubj</b> ,VERB	1329	8	VERB, <b>advcl</b> ,VERB	283	8	PUNCT, <b>punct</b> ,AUX	955
9	ADJ, <b>amod</b> ,VERB	1075	9	PUNCT, <b>punct</b> ,ADJ	219	9	NOUN, <b>nmod:poss</b> ,NOUN	908
10	ADV, <b>advmod</b> ,VERB	1058	10	DET, <b>det</b> ,NOUN	211	10	ADJ, <b>amod</b> ,NOUN	850
...	...	...	...	...	...	...	...	...
757	PROPN, <b>obl</b> ,ADP	1	351	NUM, <b>parataxis</b> ,NOUN	1	869	VERB, <b>punct</b> ,ADJ	1
758	NOUN, <b>parataxis</b> ,NOUN	1	352	NOUN, <b>parataxis</b> ,NUM	1	870	NUM, <b>punct</b> ,NOUN	1
759	ADV, <b>parataxis</b> ,VERB	1	353	VERB, <b>parataxis</b> ,NUM	1	871	ADJ, <b>punct</b> ,VERB	1
760	NOUN, <b>parataxis</b> ,VERB	1	354	PROPN, <b>parataxis</b> ,PROPN	1	872	VERB, <b>punct</b> ,VERB	1
761	VERB, <b>punct</b> ,ADJ	1	355	PRON, <b>parataxis</b> ,VERB	1	873	VERB, <b>orphan</b> ,VERB	1
762	CCONJ, <b>punct</b> ,ADP	1	356	NOUN, <b>vocative</b> ,ADJ	1	874	ADJ, <b>vocative</b> ,ADJ	1
763	CCONJ, <b>punct</b> ,VERB	1	357	PROPN, <b>vocative</b> ,ADV	1	875	ADJ, <b>vocative</b> ,PART	1
764	NOUN, <b>punct</b> ,VERB	1	358	PROPN, <b>vocative</b> ,NOUN	1	876	NOUN, <b>vocative</b> ,PRO N	1
765	NUM, <b>punct</b> ,VERB	1	359	NOUN, <b>veocative</b> ,PRON	1	877	VERB, <b>xcomp</b> ,AUX	1
766	PROPN, <b>punct</b> ,VERB	1	360	PRON, <b>xcomp</b> ,VERB	1	878	VERB, <b>xcomp</b> ,NOUN	1

**Table 6.** Common only Triplets (between two languages) and frequencies

Kazak and Uyghur			Kazak and Turkish			Uyghur and Turkish		
Index	Triplet	Frequency	Index	Triplet	Frequency	Index	Triplet	Frequency
1	NOUN, <b>amod</b> ,NOUN	1208	1	PROPN, <b>conj</b> ,PROPN	90	1	PRON, <b>det</b> ,NOUN	566
2	NOUN, <b>advmod</b> ,VERB	723	2	NOUN, <b>compound</b> ,PROPN	73	2	VERB, <b>compound_lvc</b> ,VERB	214
3	AUX, <b>aux</b> ,VERB	486	3	PRON, <b>obl</b> ,ADJ	72	3	VERB, <b>obj</b> ,VERB	184
4	ADJ, <b>advmod</b> ,VERB	346	4	PROPN, <b>compoud</b> ,PROPN	53	4	ADJ, <b>compound</b> ,VERB	143
5	VERB, <b>aux</b> ,VERB	250	5	CCONJ, <b>cc</b> ,PROPN	42	5	NOUN, <b>compound:redup</b> ,NOU N	120
6	NOUN, <b>advcl</b> ,VERB	98	6	PROPN, <b>nsubj</b> ,ADJ	32	6	VERB, <b>nmod</b> ,NOUN	97
7	NOUN, <b>advmod</b> ,NOUN	91	7	NOUN, <b>obl</b> ,NUM	31	7	VERB, <b>compound</b> ,VERB	77
8	ADJ, <b>obl</b> ,VERB	61	8	ADJ, <b>amod</b> ,NUM	28	8	VERB, <b>nsubj</b> ,VERB	74
9	VERB, <b>discourse</b> ,VERB	50	9	ADJ, <b>compound</b> ,NUM	28	9	PUNCT, <b>punct</b> ,CCONJ	65
10	ADV, <b>cc</b> ,VERB	49	10	VERB, <b>conj</b> ,PRON	26	10	ADP, <b>advmod</b> ,VERB	47
11	NOUN, <b>acl</b> ,NOUN	44	11	PROPN, <b>conj</b> ,NOUN	23	11	NOUN, <b>case</b> ,VERB	45
12	SCONJ, <b>cc</b> ,VERB	44	12	PROPN, <b>obl</b> ,ADJ	22	12	NOUN, <b>discourse</b> ,VERB	44
13	PRON, <b>advmod</b> ,VERB	43	13	ADJ, <b>conj</b> ,PROPN	17	13	NOUN, <b>flat</b> ,NOUN	44
14	NOUN, <b>obl</b> ,NOUN	37	14	PRON, <b>nsubj</b> ,PRON	14	14	VERB, <b>nmod:poss</b> ,NOUN	36
15	NOUN, <b>nummod</b> ,NOUN	36	15	PROPN, <b>nmod</b> ,ADJ	13	15	VERB, <b>compound</b> ,NOUN	34
16	NOUN, <b>vocative</b> ,VERB	36	16	ADV, <b>advmod</b> ,PROPN	12	16	VERB, <b>acl</b> ,VERB	25
17	PRON, <b>advmod</b> ,ADJ	33	17	DET, <b>nsubj</b> ,NOUN	12	17	ADJ, <b>compound:redup</b> ,ADJ	21
18	AUX, <b>aux</b> ,NOUN	30	18	AUX, <b>cop</b> ,PROPN	11	18	NUM, <b>nummod</b> ,VERB	21
19	NUM, <b>advmod</b> ,VERB	25	19	CCONJ, <b>cc</b> ,PRON	10	19	ADJ, <b>compound:redup</b> ,NOUN	20
20	ADV, <b>amod</b> ,NOUN	20	20	ADJ, <b>nsubj</b> ,PRON	10	20	NOUN, <b>cop</b> ,VERB	20

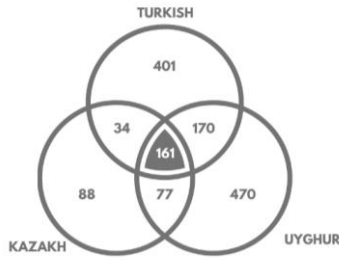


Figure 5. The frequency of the triplets among Turkic Languages

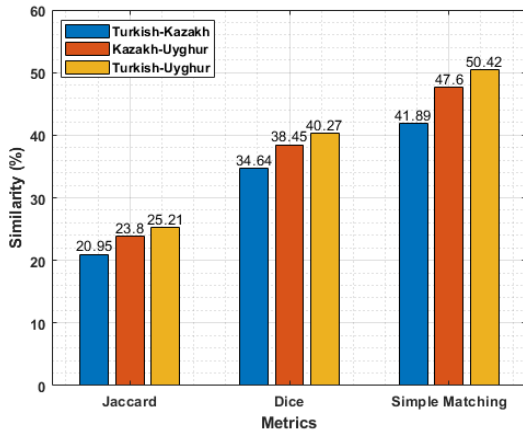


Figure 6. The results of Turkic Languages

The study results of German languages are going to be given in this section of the study. In this part, similar studies conducted for Turkic languages were repeated for German languages. At the end of the study, Swedish has formed 702 triplets, English has formed 1258 triplets and Norwegian has formed 915 triplets. The graphic showing the frequency status of the triplets among German languages is given in Figure 7. The similarity rates among German languages were calculated in three different metrics by using the suggested method and are shown in Figure 8.

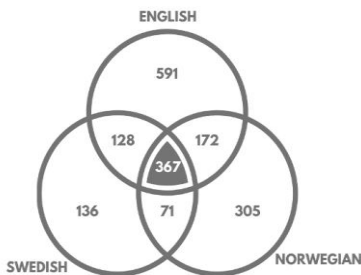


Figure 7. The frequency of the triplets among German Languages

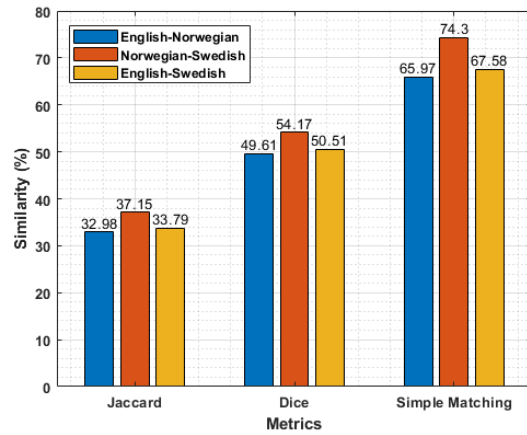


Figure 8. The results of German Languages

#### 4. Discussion and Conclusion

New feature extraction is suggested within the scope of the study in order to find out the similarities among languages. The feature extraction suggested in order to find the similarities of 3 different languages from 2 different language families, was tested through software developed within this study. Based on the features obtained, not only the similarity of languages was calculated but also acquired patterns were analyzed. The following findings have been found for Turkic languages;

- The number of triplets common among three languages is 161 and the triplet with the highest frequency is PUNCT, punct, VERB with 4289. It means that a verb is connected to punctuation mark with a punct tag. The second triplet with the highest frequency is NOUN, obl, VERB with 2311. It means that a noun is connected to a verb with an obl tag. The third one with the highest frequency is NOUN, nsubj, VERB with 2030 and it means that a noun is connected to a verb by nsubj tag.
- The number of triplets common only between Turkish and Kazakh is 34 and the triplet with the highest frequency is PROP, conj, PROP with 90. It means that a proper noun is linked to a proper noun by a conj tag. The second triplet with the highest frequency is NOUN, compound, PROP with 73 and it means that a noun is connected to a proper noun by compound tag. The third one with the highest frequency is PRON, obl, ADJ with 72. This refers that a pronoun is linked to an adjective by an obl tag.
- The number of triplet common only between Turkish and Uyghur is 170 and the triplet with the highest frequency is PRON, det, NOUN with 566. Meaning that a noun is linked to a noun by an amod tag. The second triplet with the highest frequency is VERB, compound\\_lvc, VERB with 214. It indicates that a verb is connected to a verb by compound\\_lvc tag. The third one with the highest frequency is VERB, obj, VERB with

184 and it means that a verb is connected to a verb by obj tag.

- The number of triplets common only between Kazakh and Uyghur is 77 and the triplet with the highest frequency is NOUN, amod, NOUN with 1208. It means that a pronoun is linked to a noun by a det tag. The second triplet with the highest frequency is NOUN, advmod, VERB with 723 and it means that a noun is connected to a verb by advmod tag. The third one with the highest frequency is AUX, aux, VERB with 486. It refers that an auxiliary verb being linked to a verb with an aux tag.
- There are only 401 triplets belonging to Turkish, 88 to Kazakh, and 470 to Uyghur.
- In the 766 different triplets belonging to Turkish, the triplet with the highest frequency is PUNCT, punct, VERB one with 6399, the second one is NOUN, obl, VERB with 3084 and the third one is NOUN, obj, VERB with 2090. Those values show that the dependencies in Turkish are generally between a punctuation mark or noun and a verb.
- In the 360 triplets belonging to Kazakh, the triplet with the highest frequency is PUNCT, punct, VERB one with 1145, the second one is NOUN, obl, VERB with 558 and the third one is NOUN, nmod:poss, NOUN with 512. Those values show that the dependencies in Kazakh are generally between a punctuation mark or noun and a verb or noun.
- In the 878 triplets belonging to Uyghur, the triplet with the highest frequency is PUNCT, punct, VERB one with 4289, the second one is NOUN, obl, VERB with 2311 and the third one is NOUN, nsubj, VERB with 2030. Those values show that the dependencies in Uyghur are generally between a punctuation mark or noun and a verb.
- It is found that the first two triplets with the highest frequency among the three languages are common in all languages. A similar situation is 7 for the first 10 triplets with the highest frequency. Even though the rankings for language change with regard to the frequency values, 7 of the first 10 triplets are common.
- The number of triplets passed only once within the treebank is 116 in Kazakh, 335 in Uyghur, and 221 in Turkish. As a result of the study conducted for the Turkic languages, it might be argued that the structure of Turkish is closer to Uyghur. Additionally, the structural similarity between Kazakh and Uyghur is more than Turkish.

The following findings have been found for German languages;

- 1258 triplets for English, 702 for Swedish, and 915 for Norwegian have been found.

## Declaration of Ethical Code

*In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.*

## References

- [1] Searle, J.R. 1975. Indirect speech acts. ss. 59-82. Speech Act, Brill Press, New York, USA, 406s.
- [2] Taylor, P.J., Thomas S. 2008. Linguistic style matching and negotiation outcome. *Negotiation and Conflict Management Research*, 1(3), 263-281.
- [3] Pennebaker, J.W., Stone, L.D. 2003. Words of wisdom: language use over the life span. *Journal of personality and social psychology*, 85(2), 291.
- [4] Groom, C.J., Pennebaker, J.W. 2005. The language of love: Sex, sexual orientation, and language use in online personal advertisements. *Sex Roles*, 52, 447-461.
- [5] Laserna, C.M., Seih, Y.T., Pennebaker, J.W. 2014. Um... who like says you know filler word use as a function of age, gender, and personality. *Journal of Language and Social Psychology*, 33(3), 328-338.
- [6] Dehghani, M., Sagae, K., Sachdeva, S., Gratch, J. 2014. Analyzing political rhetoric in conservative and liberal weblogs related to the construction of the ground zero mosque. *Journal of Information Technology Politics*, 11(1), 1-14.
- [7] Skoyen, J.A., Randall, A.K., Mehl, M.R., Butler, E.A. 2014. We overeat, but i can stay thin: Pronoun use and body weight in couples who eat to regulate emotion. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 33(8), 743.
- [8] Berwick, R.C., Friederici, A.D., Chomsky, N., Bolhuis, J.J. 2013. Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in cognitive sciences*, 17(2), 89-98.
- [9] Miceli-Barone, A.V., Attardi, G. 2015. Non-projective dependency-based pre-reordering with recurrent neural network for machine translation. *Proceedings of the Ninth Workshop on Syntax, Semantics and Structure in Statistical Translation*, July 26-31, Beijing, China, 846-856.
- [10] Xiao, T., Zhu, J., Zhang, C., Liu, T. 2016. Syntactic skeleton-based translation. the thirtieth AAAI conference on artificial intelligence, February 12-17, Phoenix, Arizona, USA, 2856-2862.

- [11] Song, M., Kim, W.C., Lee, D., Heo, G.E., Kang, K.Y. 2015. PKDE4]: entity and relation extraction for public knowledge discover. *Journal of Biomedical Informatics*, 57, 320–332.
- [12] Yu, M., Gormley, M.R., Dredze, M. 2015. Combining word embeddings and feature embeddings for fine-grained relation extraction. 2015 Conference of the North American chapter of the Association for Computational Linguistics: human language technologies, May 31 – June 5, Denver, Colorado, USA, 1374-1379.
- [13] Pado' S, S., Noh, T.G., Stern, A., Wang, R., Zanoli, R. 2015. Design and realization of a modular architecture for textual entailment. *Natural Language Engineering*, 21(2), 67-200.
- [14] Joshi, M., Penstein-Ros'e, C. 2009. Generalizing dependency features for opinion mining. *Association for Computational Linguistics*, 4 August, Suntec, Singapore, 313-316.
- [15] Vilares, D., Alonso, M.A., Gomez-Rodriguez, C. 2015. A linguistic approach for determining the topics of Spanish Twitter messages. *Journal of Information Science*, 41(02), 127–145.
- [16] Vilares, D., Alonso, M.A., Gomez-Rodriguez, C. 2015. A syntactic approach for opinion mining on Spanish reviews. *Natural Language Engineering*, 21(01), 139–163.
- [17] Errecalde, M.L., Cagnina, L.C., Rosso, P. 2016. Silhouette + attraction: A simple and effective method for text clustering. *Natural Language Engineering* 22(5), 687-726.
- [18] Potthast, M., Barron-Cedeno, A., Stein, B., Rosso, P. 2011. Cross-language plagiarism detection. *Language Resources and Evaluation*, 45(1), 45-62.
- [19] Crossley, S.A., McNamara, D.S. 2017. *Adaptive educational technologies for literacy instruction*. Routledge, New York, 310s.
- [20] Kyle, K. 2016. *Measuring syntactic development in l2 writing: Fine grained indices of syntactic complexity and usage-based indices of syntactic sophistication*, Georgia State University, College of Arts and Sciences, PhD Dissertation, 201s.
- [21] Niederhoffer, K.G., Pennebaker, J.W. 2002. Linguistic style matching in social interaction. *Journal of Language and Social Psychology*, 21(4), 337-360.
- [22] Ireland, M.E., Pennebaker, J.W. 2010. *Language style matching in writing: synchrony in essays, correspondence, and poetry*. *Journal of personality and social psychology*, 99(3), 549-571.
- [23] Pennebaker, J.W., Francis, M.E., Booth, R.J. 2001. *Linguistic inquiry and word count: Liwc 2001*, Mahway: Lawrence Erlbaum Associates, 71.
- [24] Gamallo, P., Gasperin, C., Agustini, A., Lopes, G.P. 2001. Syntactic-based methods for measuring word similarity. *International Conference on Text, Speech and Dialogue*, 11-13 September, Berlin, Germany, 116-125.
- [25] Li, S., Zhou, L., Zhang, J., Zhou, F., Guo, J., Huo, W. 2018. Chinese-Lao Cross-Language Test Similarity Computing Based on WordNet. *International Conference on Mechatronics and Intelligent Robotics*, 19-20 May, Kunming, China, 459-464
- [26] Dinh, D., Thanh, N.L. 2019. English–Vietnamese cross-language paraphrase identification using hybrid feature classes. *Journal of Heuristics*, 1-17.
- [27] Steinberger, R., Pouliquen, Hagman, J. 2002. Cross-lingual document similarity calculation using the multilingual thesaurus EUROVOC. 3rd *Conference on Computational Linguistics and Intelligent Text Processing*, 17-23 February, Mexico City, Mexico, 415-424.
- [28] Barron-Cedeno, A., Rosso, P., Pinto, D., Juan, A. 2008. On cross-lingual plagiarism analysis using a statistical model. *International Workshop on Uncovering Plagiarism*, 22 July, Patras, Greece, 9-14.
- [29] Uszkoreit, J., Ponte, J.M., Popat, A.C., Dubiner, M. 2010. Large scale parallel document mining for machine translation. 23rd *International Conference on Computational Linguistics*, 23-27 August, Beijing, China, 1101-1109.
- [30] Maïke, E., Andrew, F., Kotaro, N. 2011. Calculating wikipedia article similarity using machine translation evaluation metrics. *International Conference on Advanced Information Networking and Applications*, 22-25 March, Biopolis, Singapore, 620-625.
- [31] De Marneffe, M.C., MacCartney, B., Manning, C.D. 2006. Generating typed dependency parses from phrase structure parses. the Fifth *International Conference on Language Resources and Evaluation*, 24-26 May, Genoa, Italy, 449-454.
- [32] De Marneffe, M.C., Manning, C.D. 2008. The Stanford typed dependencies representation. *Cross-Framework and Cross-Domain Parser Evaluation*, 23 August, Manchester, United Kingdom, 1-8.
- [33] De Marneffe, M.C., Dozat, T., Silveira, N., Haverinen, K., Ginter, F., Nivre, Manning, J.V. 2014. *Universal Stanford Dependencies: A cross-linguistic typology*. Ninth *International Conference on Language Resources and Evaluation*, 26-31 May, Reykjavik, Iceland, 4585-4592.
- [34] Petrov, S., Das, D., McDonald, R. 2012. A universal part-of-speech tagset. *The Eight*

- International Conference on Language Resources and Evaluation, 21-27 May, Istanbul, Turkey, 2089-2096.
- [35] Zeman, D. 2008. Reusable Tagset Conversion Using Tagset Drivers. The Sixth International Conference on Language Resources and Evaluation, 28-30 May, Marrakech, Morocco, 213-218.
- [36] Zeman, D., Nivre, J., Abrams, M. 2022. Universal Dependencies 2.5. <http://hdl.handle.net/11234/1-3105>. (Accessed 25 June 2022.)
- [37] UD Project 2019. Universal Dependency Project. <https://universaldependencies.org/introduction.html>. (Accessed 25 June 2022).
- [38] Sulubacak, U., Eryiğit, G. 2018. Implementing Universal Dependency, Morphology and Multiword Expression Annotation Standards for Turkish Language Processing. Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences, 26(3), 1662-1672.
- [39] Sulubacak, U., Gökırmak, M., Tyers, F., Çöltekin, Ç., Nivre, J., Eryiğit, G. 2016. Universal Dependencies for Turkish. The 26th International Conference on Computational Linguistics, 11-16 December, Osaka, Japan, 3444-3454.
- [40] Oflazer, K., Say, B., Hakkani-Tür, D.Z., Tür, G. 2003. Building a Turkish Treebank. Ss 261-277. Tree-banks: Building and Using Parsed Corpora, Academic Publishers, Dordrecht, 407s.
- [41] Tyers, F.M., Washington, J. 2015. Towards a free/open-source universal-dependency treebank for Kazakh. The 3rd International Conference on Turkic Languages Processing, 8-10 April, Kazan, Tataristan, Russia, 108-120.
- [42] Makazhanov, A., Sultangazina, A., Makhambetov, O., Yessenbayev, Z. 2015. Syntactic annotation of kazakh: Following the universal dependencies guidelines. The 3rd International Conference on Turkic Languages Processing, 8-10 April, Kazan, Tatarstan, Russia, 338-350.
- [43] Mushajiang, W, Yibulayin, T., Abiderexiti, K., Liu, Y. 2016. Universal dependencies for Uyghur. The Third International Workshop on Worldwide Language Service Infra-structure and Second Workshop on Open Infrastructures and Analysis Frameworks for Human Language Technologies, 12 December, Osaka, Japan, 44-50.
- [44] Nivre, J., Megyesi, B. 2007. Bootstrapping a Swedish treebank using cross-corpus harmonization and annotation projection. The 6th International Workshop on Treebanks and Linguistic Theories, 7-8 December, Bergen, Norway, 97-102.
- [45] Silveira, N., Dozat, T., De Marneffe, M.C., Bowman, S., Connor, M., Bauer, J., Manning, C. 2014. A Gold Standard Dependency Corpus for English. The Ninth International Conference on Language Resources and Evaluation, 26-31 May, Reykjavik, Iceland, 2897-2904.
- [46] Velldal, E., Ovreid, L., Hohle, P. 2017. Joint UD Parsing of Norwegian Bokmal and Nynorsk. The 21st Nordic Conference on Computational Linguistics, 22-24 May, Gothenburg, Sweden, 1-10.
- [47] Dependency Graph 2019. Grew-Match. <http://match.grew.fr/> (Accessed 25 June 2022).



## İlaç - İlaç Etkileşimi Tahmini için Konvolüsyonel Sinir Ağı Tabanlı Yeni Bir Yaklaşım

Ramazan Özgür DOĞAN<sup>1</sup>, Hülya DOĞAN<sup>2</sup>, Feride Sena SEZEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, 29200, Gümüşhane, Türkiye

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, 61080, Trabzon, Türkiye

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 61080, Trabzon, Türkiye

(Alınış / Received: 04.10.2022, Kabul / Accepted: 19.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

İlaç - ilaç etkileşimi,  
Konvolüsyonel sinir ağları,  
Derin öğrenme

**Öz:** Aynı anda birden fazla ilaç kullanımında özellikle son yıllarda büyük artış görülmektedir. Bu durum ilaçlar arası reaksiyon olarak tanımlanan ilaç - ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Hastalarda oluşabilecek olumsuz durumların engellenmesi için ilaçlar arasındaki etkileşimlerin tahmin edilmesi gerekmektedir. İlaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini genelde deneyler ile gerçekleştirmekte ve yoğun iş yükü gerektirmektedir. Klinisyenlerin daha doğru kararlar alması ve uygun tedavi programları oluşturması için literatürde otomatik ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştiren yaklaşımlar sıklıkla gerçekleştirilmiştir. Literatürde ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için birçok çalışma geliştirilmesine rağmen, bu alanda hala belirgin kısıtlamalar mevcuttur. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini alanında karşılaşılan kısıtlamaları minimize etmek amacıyla bu çalışmada ilaçların yapısal özellikleri kullanılarak literatürdeki çalışmalardan daha gelişmiş konvolüsyon sinir ağı modeli önerilmektedir. Önerilen yaklaşım, özellik çıkarma ve konvolüsyon sinir ağı modelinin tasarımı olmak üzere iki ana aşamada gerçekleştirilmektedir. Çalışmada kullanılan performans değerlendirme prosedürleri açısından, önerilen yaklaşımın başarısının ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için tatmin edici olduğu açıkça görülmektedir.

## A Novel Convolutional Neural Network-based Approach for Prediction of Drug - Drug Interaction

### Keywords

Drug - drug interaction,  
Convolutional neural  
network,  
Deep learning

**Abstract:** There has been a significant increase in the use of more than one drug, especially in recent years. Concomitant use of medications by a patient can lead to drug-drug interactions, which are defined as drug-to-drug reactions. In order to prevent adverse situations, it is necessary to predict the interactions that may occur between drugs. The prediction of drug-drug interactions is usually carried out with experiments and requires an intense workload. In order for clinicians to make more accurate decisions and create appropriate treatment programs, approaches that perform automatic prediction of drug-drug interaction have been frequently used in the literature. Although many studies have been developed in the literature for prediction of drug-drug interaction, there are still significant limitations in this area. In order to minimize the limitations encountered in prediction of drug-drug interaction, this study proposes a more advanced convolution neural network model than the studies in the literature, using the properties of drugs. The proposed approach is carried out in two main stages, feature extraction and design of the convolutional neural network model. In terms of results obtained with performance evaluation procedures, it is clear that the success of the proposed approach is superior to other approaches for prediction of drug-drug interaction.

### 1. Giriş

Eş zamanlı birden fazla ilaç kullanılması özellikle yaşlı kişilerde oldukça yaygındır. İlaçlar birlikte

kullanıldıklarında birbirleriyle etkileşime girebilmektedirler. Bu durum, ilaçlar arası reaksiyonlar olarak tanımlanan ilaç - ilaç etkileşimine yol açmaktadır [1]. İlaç - ilaç

etkileşimleri sinerjistik reaksiyon, antagonistik reaksiyon ve reaksiyonun olmaması olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [2]. Etkileşimleri bilinmeyen ilaçların birlikte kullanılması durumunda beklenmedik olumsuz durumlar oluşabilmektedir. Bu tür durumların önlenip daha etkili çözümlerin alınabilmesinde ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini oldukça önemlidir. İlaç - ilaç etkileşimlerinin gerçek deneyler yoluyla belirlenmesi yoğun emek gerektirmekte ve oldukça zaman almaktadır.

### 1.1. Literatür Çalışmaları

İlaç - ilaç etkileşimlerinin doğru tahmini klinisyenlerin daha etkili kararlar almasına ve uygun tedavi programları oluşturmasına yardımcı olmaktadır. Bu kapsamda ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmininde kişiye bağlılığı, zamanı ve maliyeti azaltmak için literatürde çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır [3]. İlaç - ilaç etkileşiminin tahmini için önerilen literatür çalışmaları genel olarak benzerlik tabanlı, matris çarpanlarına ayırma tabanlı ve öğrenme tabanlı olmak üzere üç gruba ayrılabilirler. İlaç-ilaç etkileşimi tahmini için geliştirilen yaklaşımların detayları şu şekildedir:

#### A. Benzerlik tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlar benzer ilaçların aynı ilaçlar ile etkileşime girebileceği (A ilacı ve B ilacı, belirli bir etki oluşturmak üzere etkileşime girer ve A ilacına (veya B ilacına) benzer A ilacının, aynı etkiyi oluşturmak için B ilacı (veya A ilacı) ile etkileşime girmesi olasıdır [4]) varsayılarak geliştirilmektedirler. Bu çalışmalara örnek verecek olursak; Sridhar vd. çalışmalarında ilaçların özellikleri olarak ilişkili hedefler arasındaki ortalama maksimum benzerlikleri ve hedef genler arasındaki olası tüm ikili benzerliklerin ortalamasını kullanmış, çok sayıda ilaca dayalı benzerlikler ve bilinen etkileşimlerden oluşan bir ağdan bilinmeyen ilaç - ilaç etkileşimlerini ortaklaşa çıkarmak için olasılıksal bir yaklaşım önermişlerdir [5]. Bu çalışmada yüksek düzeyde ölçeklenebilir ve kolayca genişletilebilir olasılıklı programlama çerçevesi olan Probabilistic Soft Logic kullanılmıştır. Fokoue vd. çalışmalarında enzimler, kimyasal yapılar ve yollar gibi çeşitli ilaç özelliklerini giriş olarak alan ve çıktı olarak ilaç - ilaç etkileşimi tahminleri sağlayan bir çerçeve olan Tiresias'ı sunmuşlardır [6]. Ferdousi vd. ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için taşıyıcı, enzim ve hedefler gibi özellikleri kullanan, ilaçların işlevsel benzerliğine dayalı hesaplama yöntemi geliştirmişlerdir [7]. Zheng vd. büyük ölçekli ilaç - ilaç etkileşimi tahminleri için ilaç özellikleri olarak kimyasal alt yapıları, hedefleri ve endikasyonları kullanan DDI - PULearn adlı yeni bir öğrenme yöntemi sunmuşlardır [8]. Bu öğrenme yöntemi benzerliğe dayalı olup özellik vektörü olarak etkileşim tüm pozitif ve negatifleri kullanmaktadır. Song vd. literatürde kullanılan benzerlik ölçütlerine ve kapsamlı eğitim veri kümelerine dayalı olarak

destek vektör makinelerini kullanarak bir makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Kullanılan benzerlik ölçütleri, 2B moleküler yapı benzerliği, 3B farmakoforik benzerlik, etkileşim profili parmak izi benzerliği, hedef benzerliğini içermektedir [9]. İbrahim vd. ilaç - ilaç etkileşimlerini yüksek hassasiyetle tahmin etmek için ilaçların hedef, enzim ve taşıyıcı özelliklerini kullanan "SMDIP" adlı benzerlik tabanlı makine öğrenmesi modeli önermişlerdir [10]. Yan çalışmasında, ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için entegre benzerlik ve yarı denetimli öğrenmeye (DDI-IS-SL) dayalı yeni bir yöntem önermiştir. DDI-IS-SL, ilaçların özellik benzerliğini kosinüs benzerliği yöntemiyle hesaplamak için kimyasal, biyolojik ve fenotip verilerini kullanmaktadır [11].

#### B. Matris çarpanlarına ayırma tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlar bilinen ilaç - ilaç etkileşimi matrisini birkaç potansiyel matrise ayırmakta ve ardından yeni bir etkileşim matrisi elde etmek için potansiyel matrisi yeniden yapılandırmaktadırlar. Bu çalışmalara örnek verecek olursak; Shi vd. çalışmalarında hem iyileştirme hem de gerileme etkisi olan ilaç - ilaç etkileşimlerini ve ilaç - ilaç etkileşimlerinde yer alan ilaçların yan etkilerini içeren kapsamlı bir veri seti oluşturmuşlardır. Ek olarak bu çalışmada Üçlü Matris Çarpanlara ayırma (Triple Matrix Factorization) algoritması önerilmiş ve buna dayalı birleşik ilaç - ilaç etkileşimi tahmini çerçevesi tasarlanmıştır [12]. Zhang vd. ilaç özelliğine dayalı yeni bir düzenleme tanımlamışlar ve potansiyel ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için ilaç özellikleri olarak kimyasal yapıları, hedefleri, enzimleri ve protein yapılarını kullanan yeni bir matris çarpanlara ayırma yöntemi önermişlerdir [13]. Shi vd. ilaç - ilaç etkileşimi tespiti için yan etkilerin klinik oluşumuna göre özellik vektörleri oluşturmuş ve Üçlü Matris Çarpanlara Ayırma tabanlı birleşik çerçeve (Triple Matrix - based Unified Framework) tasarlanmışlardır [14]. Shtar vd. ilaç - ilaç etkileşimi tahmin probleminde bir bağlantı tahmin problemi olarak yaklaşmış, yapay sinir ağlarına ve grafik düğümleri üzerinde faktör yayılımına dayalı ilaç-ilaç etkileşimi tahmini için komşuluk matrisi çarpanlara ayırma ve yayımlı komşuluk matrisi çarpanlarına ayırma olmak üzere iki yeni yöntem sunmuşlardır [15]. Bu çalışmada özellik vektörü ilaçların arasındaki ilişki durumlarına göre oluşturulmuştur. Rohani vd. ise çalışmasında ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için özellik olarak ilaç alt yapısı, hedefleri, yan etkileri, yolları, taşıyıcıları ve enzimleri kullanan entegre benzerlik kısıtlı matris çarpanlarına ayırmayı önermişlerdir [16].

### C. Öğrenme tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlarda araştırmacılar, ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için genelde makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Özellikle son yıllarda diğer alanlarda olduğu gibi derin öğrenme tabanlı modeller [17 - 23] ilaç - ilaç etkileşimi tahmini alanında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalar genelde iki ana aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama özellik çıkarması aşaması olup, çalışmalarda genelde özellik vektörleri ilaç alt yapısı, hedefler, yan etkiler, yollar, taşıyıcılar ve enzimler kullanılarak oluşturulmaktadır. İkinci aşamada ise ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini için genelde derin öğrenme modelleri geliştirilmektedir.

#### 1.2. Literatürdeki Kısıtlamalar ve Çalışmanın Katkıları

Literatürde sıklıkla ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen, bu çalışmalarda hala belirli kısıtlamalar mevcuttur. Bu kısıtlamalar şu şekilde özetlenebilmektedir:

1. Literatürdeki çalışmalar genelde giriş olarak bilinen ilaç - ilaç etkileşimlerini gerektirirken, çoğu ilaç çiftinin etkileşimleri bilinmemektedir. Bu nedenle bilinmeyen bir ilaç çiftinin bir veya daha fazla farmakolojik etkisinin olup olmadığını belirlemek için yeni algoritmalar geliştirmek gerekmektedir.

2. Literatürdeki çalışmalarda özellikle son yıllarda diğer alanlarda da oldukça başarılı olan derin öğrenme yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Fakat ilaç - ilaç etkileşimi için kullanılan derin öğrenme modelleri oldukça basit yapıdadır ve başarıları da tatmin edici seviyede değildir.

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen kısıtlamalardan ikincisi için çözüm üretilmektedir. Yaptığımız literatür araştırmalarında önceki çalışmaların özellik çıkarma aşamalarında genelde ilaç alt yapısı, hedefler, yan etkiler, yollar, taşıyıcılar ve enzimler kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ilaçların molekül yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint özellik tanımlayıcıları kullanılmakta ve ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için daha gelişmiş ve daha tatmin edici sonuçlar sağlayan konvolüsyonel sinir ağı modeli önerilmektedir. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli ile ilgili sonuçlar, sonuç analizleri, literatür karşılaştırmaları, değerlendirme detayları çalışmada sunulmaktadır.

Bu çalışmanın genel yapısı şu şekilde tasarlanmıştır. Bölüm 2'de çalışmada kullanılan veri seti ve konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yaklaşım detaylı şekilde anlatılmaktadır. Bölüm 3'te çalışmada elde edilen bulgulardan bahsedilmektedir. Çalışmamızın

son kısmı olan Bölüm 4'te ise elde edilen bulgular hakkında genel tartışma gerçekleştirilmektedir.

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini için yeni bir veri seti kullanılarak konvolüsyon sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Çalışmamızın bu bölümünde ilk olarak oluşturulan veri setinden bahsedilecek, daha sonra ise önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşım detaylı olarak anlatılacaktır.

### 2.1. Veri Seti

Bu çalışmada ilaçların belirli özelliklerini kullanarak ilaç - ilaç etkileşimi tahmini yapabilen yeni bir derin öğrenme modelinin tasarlanması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda DrugBank'ta [24] (28.07.2022) bulunan ilaç - ilaç etkileşimleri kullanılarak veri seti oluşturulmaktadır. DrugBank 3844 FDA (Food and Drug Administration - Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı, 5867 deneysel ilaç dahil olmak üzere toplamda 12151 ilaç hakkında kapsamlı bilgi sağlayan bir kaynaktır. DrugBank'ta ilaç - ilaç etkileşimleri birkaç cümle tipiyle tanımlanmaktadır. Örnek ilaç - ilaç etkileşim cümlesi şu şekildedir;

- The serum concentration of Abemaciclib can be decreased when it is combined with Apalutamide - Abemaciclib'in serum konsantrasyonu, Apalutamide ile kombine edildiğinde azalabilir.

Bu cümle Abemaciclib ve Apalutamide arasındaki ilaç - ilaç etkileşimini tanımlamaktadır. Drugbank'ta ilaç - ilaç etkileşimlerini tanımlamak için ise olaylar kullanılmaktadır. Olaylar birçok ilaç - ilaç etkileşimini kapsamaktadır. Drugbank'ta bulunan örnek olay cümleleri şu şekildedir:

Olay #1: the metabolism of drug A can be decreased when combined with drug B (19 620 ilaç - ilaç etkileşimi)

Olay #2: the risk or severity of adverse effects can be increased when drug A is combined with drug B (18 992 ilaç - ilaç etkileşimi)

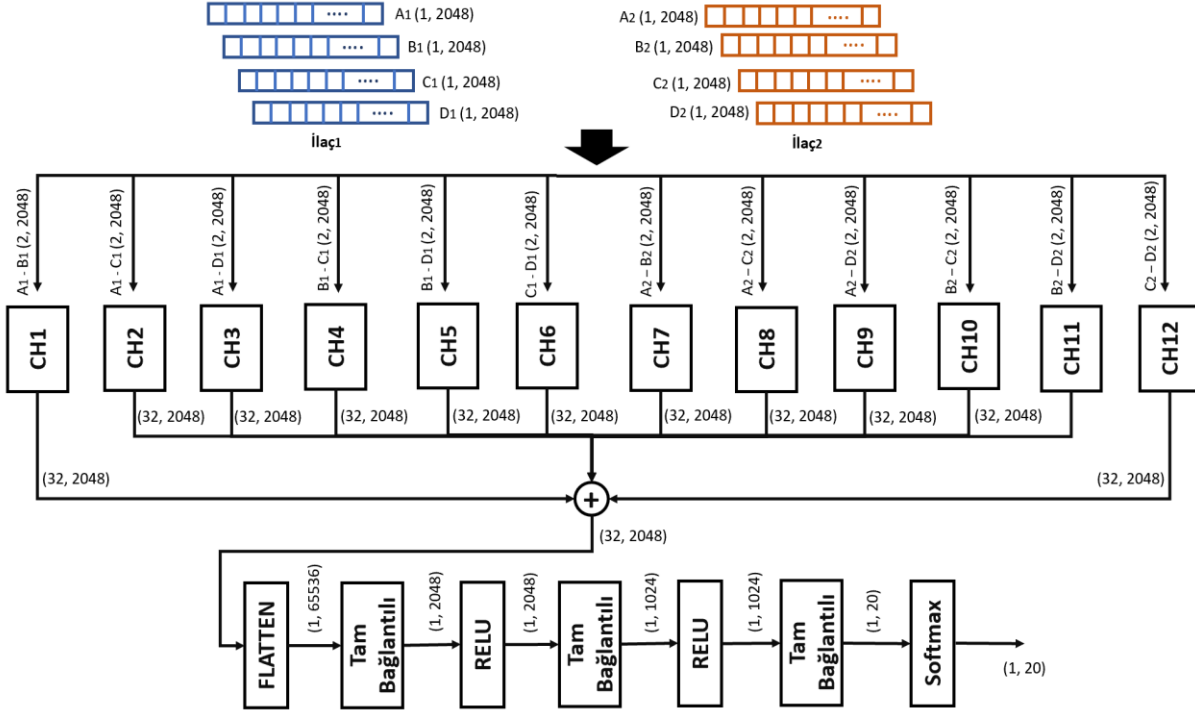
Bu çalışmada veri seti oluşturmak için DrugBank'ta [24] (28.07.2022) bulunan, Avrupa'da onay almış ve küçük molekül ilaçlar kapsamına giren toplam 504 ilaç çeşidi kullanılmaktadır. Çalışmada ilaçlar hakkında çeşitli bilgiler elde edilmesi için ilaçların moleküler yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, MorganFingerprint tanımlayıcıları kullanılmaktadır. 504 ilaç çeşidinden 499 tanesinin moleküler yapısı mevcuttur. Ek olarak, bu ilaçlardan sadece 458 tanesinin bir diğer ilaç ile etkileşimi bulunmaktadır. Çalışmada kullanılan 458 ilaç toplamda 84422 adet etkileşime sahiptir. Bu etkileşimlerden tekrarlı olanlar kaldırıldığında toplam 42211 adet etkileşim kalmaktadır. 42211

etkileşim toplamda 125 farklı olaydan oluşmaktadır. Bu çalışmada 42211 etkileşimden 40000'ine sahip toplam 20 olay seçilmektedir. Böylece 458 ilaç etkileşiminin büyük bir kısmı korunarak, 125 olay sayısı 20'ye düşürülmektedir.

## 2.2. Konvolüsyonel Sinir Ağı Tabanlı Yaklaşım

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimleri ile ilişkili olayları

tahmin etmek için ilaçların çeşitli özelliklerini kullanan konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için geliştirilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın tasarımı Şekil 1'de verilmektedir. Önerilen yaklaşım özellik çıkarma ve konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımı olmak üzere iki ana aşamadan oluşmaktadır. Önerilen yaklaşımın aşamaları hakkındaki detaylar şu şekildedir:



Şekil 1. İlaç - ilaç etkileşim tahmini için geliştirilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın tasarımı

### 1. Özellik Çıkarma

Çalışmamızın konvolüsyonel sinir ağı tabanlı modeli ilaçların çeşitli özelliklerini almakta ve bunları kullanarak ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada ilaçlar hakkında çeşitli bilgiler elde edilmesi için ilaçların moleküler yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint tanımlayıcıları kullanılmaktadır. Şekil 1'de her iki ilaç için A1 ve A2 AtomPairFingerprint, B1 ve B2 TopologicalTorsionFingerprint, C1 ve C2 RDKFingerprint, D1 ve D2 MorganFingerprint özellik tanımlayıcılarını temsil etmektedir. İlaçların AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint tanımlayıcılarının değerleri Drugbank'tan elde edilmektedir. Her bir özellik tanımlayıcısı 2048 uzunluğa sahiptir.

### 2. Konvolüsyon Sinir Ağı Modeli Tasarımı

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirebilen konvolüsyon sinir ağı modeli önerilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda özelliklerin kombinasyonlarının (ilaç özelliklerin

benzerlik matrislerinin oluşturulması) ilaç - ilaç etkileşimi tahmininde başarıyı pozitif yönde etkiledikleri görülmektedir. Bu kapsamda, çalışmada iki ilaç arasında etkileşimi tahmin ederken konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımında giriş olarak ilaçların özellik kombinasyonları oluşturularak 2 x 2048 uzunluklu özellik vektörleri alınmaktadır. 2 farklı ilacın özelliklerinden 12 farklı özellik kombinasyonu oluşturulmaktadır. Her özellik kombinasyonu ayrı ayrı kanallar halinde, (CH1, CH2, ..., CH12) adı verilen konvolüsyon sinir ağı bloklarına giriş olarak verilmektedir. Tasarlanan konvolüsyon sinir ağındaki bulunan kanalların genel yapısı Şekil 2'de verilmektedir. Her kanal giriş olarak (2, 2048) uzunluklu vektör almakta ve çıkış olarak (32, 2048) boyutlarında özellik haritaları elde etmektedir. Kanallar art arda 3 adet konvolüsyon, batch normalizasyon ve relu katmanlarından oluşmaktadır. Ek olarak 2 adet residual bloğa sahiptir. Geliştirilen konvolüsyon sinir ağı modelinde her ilaç kombinasyonu kanala girdikten sonra, kanal sonucunda elde edilen bütün özellik haritaları toplanmakta ve (32, 2048) boyutlarında yeni özellik haritası elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen özellik haritası düzleştirme (flatten) katmanı ile düzleştirilmekte ve 65536 uzunluklu vektör elde edilmektedir. İlaç - ilaç etkileşiminin tahmini için



karşılaştırılmıştır. Bu yöntemlerden ilki Rastgele Ağaçlar yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda karar ağaç sayısı 100 olarak alınmıştır. İkinci yöntem K En Yakın Komşuluk yaklaşımı olup, bu yaklaşımda k 4 olarak seçilmiştir. Üçüncü yöntem ise Lojistik Regresyondur. Dördüncü yöntem olarak (Tek Kanallı CNN) Şekil 1'de verilen yapının tek kanal içeren hali gerçekleştirilmiştir. Beşinci yöntem (Çok Kanallı CNN) Şekil 1'de verilen yapının residual blok içermeyen halidir. Altıncı yöntem ise (Çok Kanallı Residual CNN) Şekil 1'de verilen yapıdır. Çalışmada gerçekleştirilen tüm yaklaşımlar (Rastgele Ağaçlar, K En Yakın Komşuluk, Lojistik Regresyon, Tek Kanallı CNN, Çok Kanallı CNN, Çok Kanallı Residual CNN) için performans değerlendirme prosedürlerinden elde edilen nicel sonuçlar Tablo 1'de sunulmaktadır. Optimal yaklaşımla tahmin edilmiş ilaç - ilaç etkileşimi olaylarının daha yüksek ACC, PRE, REC ve F - Score değerlerini vermesi beklenmektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi performans değerlendirme prosedürleri açısından önerilen yaklaşım etkinliğinin ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için diğer modellerden daha üstün olduğu açıkça görülmektedir. Önerilen yaklaşım ACC, PRE, REC ve F - Score ortalama değerlerini %85.64, %85.50, %81.24 ve %83.08 olarak üretmektedir. Bu değerler diğer yaklaşımlardan daha yüksek sonuçlar üretmektedir.

**Tablo 1.** İlaç - ilaç etkileşim tahmini yaklaşımları için performans değerlendirme prosedürlerinden elde edilen nicel sonuçlar

Yaklaşım	ACC (%)	PRE (%)	REC (%)	F - Score (%)
Rastgele Ağaçlar	75,63	74,60	68,01	71,23
K En Yakın Komşuluk	70,65	65,98	62,01	68,24
Lojistik Regresyon	74,79	69,02	67,12	70,08
Tek Kanallı CNN	80,46	79,74	74,72	76,83
Çok Kanallı CNN	84,46	83,28	80,03	81,33
<b>Çok Kanallı Residual CNN</b>	<b>85.64</b>	<b>85.50</b>	<b>81.24</b>	<b>83.08</b>

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için ilaçların çeşitli özelliklerini kullanan konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Önerilen yaklaşım özellik çıkarma ve konvolüsyonel sinir ağı modeli tasarımı olmak üzere iki ana aşamadan oluşmaktadır.

Çalışmanın önceki kısımlarında da değinildiği gibi ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen literatür çalışmaları genel olarak benzerlik tabanlı, matris

çarpanlarına ayırma tabanlı ve öğrenme tabanlı olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Benzerlik tabanlı yaklaşımlar genelde iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada ilaçların belirli özellikleri kullanılarak benzerlikleri hesaplanmaktadır. İkinci aşamada ise hesaplanan benzerliğe göre ilaçlar arası etkileşim tahmin edilmektedir. Matris çarpanlarına ayırma tabanlı yaklaşımlar da benzer şekilde iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada ilaç - ilaç etkileşimi matrisi birkaç potansiyel matrise ayrıştırılmaktadır. İkinci aşamada ise ayrıştırılan matrislere göre ilaçlar arası etkileşim tahmin edilmektedir. Öğrenme tabanlı yaklaşımlarda ise ilaçların belirli özelliklerini kullanan makine öğrenmesi modelleri geliştirilmektedir. Gerçekleştirilen çalışma öğrenme tabanlı yaklaşımlara dahil olmaktadır. Literatürdeki öğrenme tabanlı yaklaşımlara bakıldığında, yaklaşımların özellik çıkarma sürecinde genelde ilaç alt yapısının, hedeflerin, yan etkilerin, yolların, taşıyıcıların ve enzimlerin kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ilaçların molekül yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint özellik tanımlayıcıları kullanılmaktadır. Bu kapsamda, kullanılan özellikler açısından bu çalışma diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmanın ikinci aşamasında ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirebilen bir konvolüsyon sinir ağı önerilmiştir. İlaç - ilaç etkileşimi tahminini öğrenme tabanlı yaklaşımlar ile gerçekleştiren literatür çalışmalarına bakacak olursak; Liu ve Asada [17, 18] çalışmalarında konvolüsyon, maksimum havuzlama ve softmax katmanlarından oluşan CNN modelleri, Wu vd. [20] çalışmasında hibrit bir CNN modeli, Deng vd. çalışmasında klasik derin yapay ağları [21] önermişlerdir. Zhang [22] ve Feng [23] ise Deng'in çalışmasını geliştirmişlerdir. Literatür çalışmalarına bakıldığında önerilen yaklaşımların basit yapılarda olduğu görülmektedir. Bu kapsamda, geliştirilen derin öğrenme modeli açısından bu çalışma diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmada iki ilaç arasındaki etkileşimi tahmin ederken konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımında giriş olarak ilaçların özellik kombinasyonları oluşturularak 2 x 2048 uzunluklu özellik vektörleri alınmıştır. Çalışmada 20 farklı olay kullanıldığından geliştirilen ağı çıkış sayısı 20 olarak belirlenmiştir. Önerilen yaklaşımın performans analizi için çalışmada performans değerlendirme prosedürü olarak Accuracy, Precision, Recall ve F - Score kullanılmıştır. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın performans analizinde çalışmada oluşturulan veri seti kullanılarak 6 farklı yöntem karşılaştırılmıştır. Performans değerlendirme prosedürleri ile elde sonuçlardan önerilen yaklaşımın başarısının ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için diğer yaklaşımlardan daha üstün olduğu açıkça görülmüştür. Gelecek

çalışmalarda ilaçların farklı özellikleri kullanılarak önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın verimliliği arttırılacaktır.

## Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

## Kaynakça

- [1] Patton, K., Borshoff, D. C. 2018. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73, 76-84.
- [2] Niu, J., Straubinger, R. M., Mager, D. E. 2019. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1395-1406.
- [3] Zhang, T., Leng, J., Liu, Y. 2020. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Briefings in bioinformatics*, 21(5), 1609-1627.
- [4] Han, K., Cao, P., Wang, Y., Xie, F., Ma, J., Yu, M., ... & Wan, J. 2021. A Review of Approaches for Predicting Drug-Drug Interactions Based on Machine Learning. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 814858-814858.
- [5] Sridhar, D., Fakhraei, S., Getoor, L. 2016. A probabilistic approach for collective similarity-based drug-drug interaction prediction. *Bioinformatics*, 32(20), 3175-3182.
- [6] Fokoue, A., Sadoghi, M., Hassanzadeh, O., Zhang, P. 2016, May. Predicting drug-drug interactions through large-scale similarity-based link prediction. In *European Semantic Web Conference*, pp. 774-789. Springer, Cham.
- [7] Ferdousi, R., Safdari, R., Omid, Y. 2017. Computational prediction of drug-drug interactions based on drugs functional similarities. *Journal of biomedical informatics*, 70, 54-64.
- [8] Zheng, Y., Peng, H., Zhang, X., Zhao, Z., Gao, X., Li, J. 2019. DDI-PULearn: a positive-unlabeled learning method for large-scale prediction of drug-drug interactions. *BMC bioinformatics*, 20(19), 1-12.
- [9] Song, D., Chen, Y., Min, Q., Sun, Q., Ye, K., Zhou, C., ... & Liao, J. 2019. Similarity-based machine learning support vector machine predictor of drug-drug interactions with improved accuracies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 44(2), 268-275.
- [10] Ibrahim, H., El Kerdawy, A. M., Abdo, A., Eldin, A. S. 2021. Similarity-based machine learning framework for predicting safety signals of adverse drug-drug interactions. *Informatics in Medicine Unlocked*, 26, 100699.
- [11] Yan, C., Duan, G., Zhang, Y., Wu, F. X., Pan, Y., Wang, J. 2020. Predicting drug-drug interactions based on integrated similarity and semi-supervised learning. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*.
- [12] Shi, J. Y., Huang, H., Li, J. X., Lei, P., Zhang, Y. N., Yiu, S. M. 2017, April. Predicting comprehensive drug-drug interactions for new drugs via triple matrix factorization. In *International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pp. 108-117. Springer, Cham.
- [13] Zhang, W., Chen, Y., Li, D., Yue, X. 2018. Manifold regularized matrix factorization for drug-drug interaction prediction. *Journal of biomedical informatics*, 88, 90-97.
- [14] Shi, J. Y., Huang, H., Li, J. X., Lei, P., Zhang, Y. N., Dong, K., Yiu, S. M. 2018. TMFUF: a triple matrix factorization-based unified framework for predicting comprehensive drug-drug interactions of new drugs. *BMC bioinformatics*, 19(14), 27-37.
- [15] Shtar, G., Rokach, L., Shapira, B. 2019. Detecting drug-drug interactions using artificial neural networks and classic graph similarity measures. *PloS one*, 14(8), e0219796.
- [16] Rohani, N., Eslahchi, C., Katanforoush, A. 2020. Iscmf: Integrated similarity-constrained matrix factorization for drug-drug interaction prediction. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, 9(1), 1-8.
- [17] Liu, S., Tang, B., Chen, Q., Wang, X. 2016. Drug-drug interaction extraction via convolutional neural networks. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2016.
- [18] Asada, M., Miwa, M., Sasaki, Y. 2017, August. Extracting drug-drug interactions with attention CNNs. In *BioNLP 2017*, pp. 9-18.
- [19] Suárez-Paniagua, V., Segura-Bedmar, I. 2018. Evaluation of pooling operations in convolutional architectures for drug-drug interaction extraction. *BMC bioinformatics*, 19(8), 39-47.
- [20] Wu, H., Xing, Y., Ge, W., Liu, X., Zou, J., Zhou, C., Liao, J. 2020. Drug-drug interaction extraction via hybrid neural networks on biomedical literature. *Journal of biomedical informatics*, 106, 103432.
- [21] Deng, Y., Xu, X., Qiu, Y., Xia, J., Zhang, W., Liu, S. 2020. A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events. *Bioinformatics*, 36(15), 4316-4322.
- [22] Zhang, C., Lu, Y., Zang, T. 2022. CNN-DDI: a learning-based method for predicting drug-drug

interactions using convolution neural networks.  
BMC bioinformatics, 23(1), 1-12.

- [23] Feng, Y. H., Zhang, S. W., Zhang, Q. Q., Zhang, C. H., Shi, J. Y. 2022. deepMDDI: A deep graph convolutional network framework for multi-label prediction of drug-drug interactions. *Analytical Biochemistry*, 646, 114631.
- [24] Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... & Wilson, M. 2018. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.



## Pravastatinin Su ve Su-Asetonitril İkili Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Değerinin RPLC Metoduyla Belirlenmesi

Mehmet Emre TANRIKULU<sup>1</sup>, İlkyay KONÇE<sup>2</sup>, Ebru ÇUBUK DEMİRALAY<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İlaç Araştırma ve Geliştirme Anabilim Dalı, 32260, Isparta, Türkiye

(Alınış / Received: 02.10.2022, Kabul / Accepted: 25.11.2022, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

RPLC,  
Karboksilik asit grubu,  
İyonlaşma sabiti,  
Hidrofilik bileşik

**Öz:** Ters faz sıvı kromatografi (RPLC) yöntemi asidik ve bazik fonksiyonel grup içeren bileşiklerin iyonlaşma/protonasyon ( $pK_a$ ) sabitlerinin tayini için tercih edilmektedir.  $pK_a$  değeri, ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım, toksisite (ADMET) özelliklerini tahmin etmeye yarayan önemli bir parametredir. Sunulan bu çalışmada, pravastatinin su-asetonitril ikili karışımında  $pK_a$  değerinin tayini için RPLC metot geliştirilmiş ve asetonitrilin mobil fazdaki miktarının değişimiyle pravastatinin kromatografik davranışı da belirlenmiştir. Çalışma Nucleosil C4 (250×4,6 mm, 5  $\mu$ m) kolonda, 37°C'de ve 1 mL/dakika sabit akış hızında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen alıkonma verileriyle doğrusal olmayan model kullanılarak bileşiğin  $pK_a$  değeri belirlenmiştir. Hidrofilik özellikte olan pravastatinin su ortamındaki  $pK_a$  değeri farklı organik modifiyer-su karışımlarında tayin edilen mobil faz  $pK_a$  değerleri ve asetonitrilin makroskopik sabitleri (mol kesri, dielektrik sabiti, vs.), çözücü-çözünen arasındaki spesifik solvasyon etkileşim parametreleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplanan bu önemli fizikokimyasal parametrenin literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

## Determination of Ionization Constant Value of Pravastatin in Water and Water-Acetonitrile Binary Mixtures by RPLC Method

### Keywords

RPLC,  
Carboxylic acid group,  
Ionization constant,  
Hydrophilic compound

**Abstract:** Reverse phase liquid chromatography (RPLC) is preferred for the determination of ionization/protonation ( $pK_a$ ) constants of compounds containing acidic and basic functional groups. The  $pK_a$  value is an important parameter to predict the absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity (ADMET) properties of drugs. In this study, RPLC method was developed for the determination of  $pK_a$  value of pravastatin in water-acetonitrile binary mixture and the chromatographic behavior of pravastatin was determined by changing the amount of acetonitrile in the mobile phase. The study was carried out in Nucleosil C4 (250×4,6 mm, 5  $\mu$ m) column, at 37°C and at a constant flow rate of 1 mL/min. With the obtained retention data, the  $pK_a$  of the compound was determined using nonlinear model. The  $pK_a$  value of hydrophilic pravastatin in water was calculated using the mobile phase  $pK_a$  values determined in different organic modifier-water mixtures and the macroscopic constants (mole fraction, dielectric constant, etc.) of acetonitrile, specific solvation interaction parameters between the solvent and the solute. It has been observed that this important physicochemical parameter calculated is compatible with the literature data.

### 1. Giriş

Statin grubunu içeren ilaçlar dislipidemi tedavisinde kullanılan en etkili ve tolere edilebilen ajanlardır. Ayrıca Dünya'da en yaygın kullanılan farmasötik ilaç gruplarından birisidir. Bu ilaçlar 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazın kompetitif inhibitörleridir [1]. Pravastatin, statin

sınıfına ait bir kolesterol düşürücü ajandır ve şu anda hiperkolesterolemiyi tedavi etmek ve koroner kalp hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmak için kullanılan en sık ve etkili reçeteli ilaçlar arasındadır [2]. Dünyada artan jenerik ilaç endüstrisi pazarı nedeniyle, bu ilaçların tayini için analitik metotların geliştirilmesi gereklidir. Yapılan literatür taramasında pravastatinin tayini için yüksek

performans sıvı kromatografi (HPLC) [3-5], kapiler elektroforez [6], elektroanalitik yöntemler [7-8] yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında ilaç endüstrisinde yaygın şekilde kullanılan HPLC yöntemi, pravastatinin kalitatif ve kantitatif tayini için tercih edilmektedir.

Ters faz HPLC metodu (RPLC), sıvı kromatografik tekniklerin içerisinde en popüler olanıdır. Düşük molekül ağırlıklı numune analizlerinin neredeyse %80-90'ı bu metot kullanılarak gerçekleştirilmektedir [9]. Hem alıkonma hem de seçiciliği aynı anda sağlayarak asidik, bazik ve nötral yapıdaki bileşiklerin tayini gerçekleştirilebilmektedir. Bu kromatografik tayin kimyasal olarak modifiye edilmiş sabit fazlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. İlaç endüstrisinde ters faz sıvı kromatografi ayırmaları için yapılan uygulamalarda silika esaslı dolgu materyalleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında başarılı bir ayırma için mobil fazdaki organik modifiyerin tipi, eluent bileşimi, pH ve tampon derişimindeki değişim sağlanmalıdır. Tayin edilen bileşik iyonlaşabilir ise mutlaka mobil faz pH'sı, sıcaklık ve mobil fazdaki organik çözücü derişimindeki değişimden etkilenir. Mobil fazın gücü sadece organik çözücünün derişimine bağlı değil aynı zamanda kullanılan çözücünün tipine de bağlıdır. Bu çalışmada kullanılan asetonitril (ACN), polar aprotik bir çözücüdür ve hem suda hem de polar çözücülerde çözünme özelliğine sahiptir. Su ile farklı hacimlerde organik çözücü karıştırılarak oluşturulan hidroorganik karışımlarda, çözücü miktarındaki değişime bağlı olarak RPLC'de analizlenen bileşiğin alıkonma davranışında etkin bir değişiklik gözlenebilir [9-10]. Bunun yanında iyonlaşan bileşiklerin analizinde, analitlerin iyonlaşma/protonasyon ( $pK_a$ ) değerlerinden en az bir birim uzaklıktaki mobil faz pH'ı kromatografik tayin için tercih edilebilir.  $pK_a$  önemli bir fizikokimyasal parametredir. Analitin  $pK_a$  değerleri, iyonlaşan bileşiklerin çözünürlüğünü etkilediği gibi farmokinetik (ADME-absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım) özelliklerinin belirlenmesinde de etkin bir parametredir. Bu parametrenin tayini için kullanılan potansiyometrik titrasyonlar ve spektrofotometrik analizler, eğer bileşik saf değilse suda az çözünüyorsa, belirgin bir kromofor grubu yoksa ve miktarı azsa sorun teşkil edebilir. Analizlenen iyonlaşan bileşiklerde çok az miktarın yeterli olması, bileşiğin saflığının ve çözünürlüğünün yeterli olması şartı gerekmediğinden RPLC metodu  $pK_a$  değerlerinin tayininde daha çok tercih edilmektedir [11-13].

Çalışılan mobil faz pH'sı ( $\xi pH$ ) ve analit alıkonması arasındaki ilişki kullanılarak hidroorganik karışımlarda analitin yapısındaki belirli fonksiyonel grubun  $pK_a$  ( $\xi pK_a$ ) değeri hesaplanabilir. İzokratik metotla gerçekleştirilebilen bu tayinle günümüzde birçok ilaç etken maddenin  $pK_a$  tayini yapılabilmektedir. RPLC metotla yapılan analizlerde su ortamında çözünürlüğü az olan bileşiklerin  $pK_a$

tayini hidroorganik karışımlarda yapılmakta ve bu ortamlarda elde edilen  $\xi pK_a$  verileri kullanılarak su ortamındaki  $pK_a$  ( $^w pK_a$ ) değerleri hesaplanabilmektedir [9,14].

Statin grubu bileşiklerden birisi olan pravastatin hidrofilik özellikte olup suda tamamen çözünmediğinden, hidroorganik karışımları içeren mobil fazlar kullanılarak RPLC metoduyla analizlenebilmektedir. Bu bileşik için sınırlı sayıda yapılan  $pK_a$  çalışmalarında elde edilen veriler yüksek organik çözücülerin bulunduğu ortamlarda gerçekleştirilmiştir. Sunulan bu çalışmada pravastatin seçilen su-ACN ikili karışımlarında (%25, 30, 35, v/v) çözümler RPLC metoduyla analizlenmiştir. Analiz için C4 kolon tercih edilmiş ve sabit akış hızında 1 mL/dakikada gerçekleştirilmiştir. Kolon sıcaklığı 37°C'de yapılan kromatografik analizler sonucunda bileşiğin mobil fazdaki pH değişimine bağlı olarak alıkonma zamanındaki ( $t_R$ ) değişim incelenmiştir. pH- $t_R$  arasındaki doğrusal olmayan ilişki kullanılarak pravastatinin %25, 30, 35 (v/v) ACN içeren ACN-su ikili karışımlarındaki  $\xi pK_a$  değerleri belirlenmiştir. Mobil fazda kullanılan asetonitrilin makroskopik sabitleri (mol kesri, dielektrik sabiti), çözücü-çözünen ilişkisinin kullanıldığı spesifik solvasyon etkileşimindeki farklılıklara bağlı olan parametreler ve  $\xi pK_a$  değerleri kullanılarak hidrofilik bileşik pravastatinin  $^w pK_a$  değeri hesaplanmıştır. 37°C'de elde edilen bu değer Abraham çözümlen parametreleri kullanılarak [15], 25 °C için de deneysel bir çalışma yapılmadan tahmin edilmiştir. Ayrıca bileşiğin farklı pH değerlerinde iyonlaşma derecesi Henderson-Hasselbach eşitliği ile belirlenmiştir [16].

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Kimyasallar ve standart çözeltilerin hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar analitik saflıktadır ve herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmamıştır. Pravastatin (%98 saflıkta) Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) firmasından, asetonitril, sodyum hidroksit (NaOH), o-fosforik asit (o-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) ve potasyum hidrojen ftalat (KHP) ise Merck (Darmstadt, Germany) firmasından temin edilmiştir.

pH analizleri için yapılan elektrot kalibrasyonunda, KHP çözeltisi 0,05 mol/kg derişimde çalışılan su-ACN ikili karışımlarında çözülerek hazırlanmıştır [17]. Pravastatin su ortamında çözünürlüğü (logS: -4,75) [18] az olduğundan çalışılan %25, 30, 35 (v/v) ACN içeren su-ACN ikili karışımlarında çözülmüş, 100 µg/mL derişimde hazırlanmıştır. Bileşik güneş ışığından uzak, +4°C'de saklanmıştır.

### 2.2. Kullanılan cihazlar ve kromatografik koşullar

Pravastatinin kromatografik analizleri için Shimadzu HPLC cihazı kullanılmıştır (Kyoto, Japan). Kullanılan

sistem UV dedektör (SPD-20A), kolon fırını (CTO-20A), pompa (LC20AD), degazer (DGU-20A3) ve manuel enjeksiyon sisteminden oluşmaktadır. Mobil faz pH analizleri için Mettler Toledo marka pH analiz cihazı (Schwerzenbach, Switzerland) kullanılmıştır. Çalışma boyunca kullanılan ultra saf su Direct-Q3 UV su saflaştırma sisteminden (Millipore, Bedford, MA, USA) temin edilmiştir.

Bileşiğin kromatografik analizi için karbon içeriği %2 ve pH çalışma aralığı 2-8 olan Nucleosil C4 kolon (250x4,6 mm, 5 µm; Macherey-Nagel) tercih edilmiştir. %25, 30, 35 (v/v) ACN içeren su-ACN ikili karışımlarında hazırlanan mobil faza 30 mM o-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ilave edilmiş ve istenilen pH değeri 1 M NaOH çözeltisi kullanılarak ayarlanmıştır. Mobil faz pH'sı 3,5-8,0 arasında tutularak, pravastatinin kromatografik alıkonma davranışı ve  $s_pK_{a1}$  değeri belirlenmiştir. Bileşik 239 nm'de UV dedektörle analizlenmiş ve 1 mL/dakika akış hızında; 37°C'de tayin edilmiştir. HPLC sistemine 20 µL enjekte edilen bileşik üç tekrarlı olarak analizlenmiş ve kesinliği yüksek olan bu analizin bağıl standart sapma değeri %1'nin altında hesaplanmıştır.

### 2.3. Teorik alıkonma zamanı ve $s_pK_a$ verilerinin hesaplanması

Pravastatinin çalışılan hidroorganik ikili karışımlarını içeren mobil faz pH değişimlerine bağlı olarak t<sub>R</sub> değerleri RPLC metoduyla belirlenmiş ve bu veriler kullanılarak doğrusal olmayan regresyon programıyla (NLREG)  $s_pK_a$  değerleri ve iyonlaşmış ve iyonlaşmamış formlarının uç t<sub>R</sub> (HA, A<sup>-</sup>) değerleri hesaplanabilmektedir [19]. NLREG programıyla hesaplanan bu veriler kullanılarak teorik t<sub>R</sub> değerleri hesaplanmıştır. Teorik ve deneysel veriler arasındaki uyum artık kareler toplamı ile (RSS) ile verilmiştir.

### 3. Bulgular

Oktadesil silika kolonlar (C18) çoğunlukla hidrofobik bileşiklerin analizlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin analizi için seçilen bu kolonlar gereksiz çözücü kullanımına sebep olmakta ayrıca analiz zamanını gereksiz yere uzatmaktadır. Bunun önüne geçmek için analizlenen bileşiği kolonda daha az tutma özelliği olan kolonlar tercih edilmelidir. Bileşiğin lipofilite sabiti logP<sub>o/w</sub>:3,01'dir [18]. Kimyasal yapısındaki hidroksil grubundan dolayı diğer statin grubu bileşiklere göre orta derecede hidrofilik bir bileşik olan pravastatinin kolonda daha az tutunması için Nucleosil C4 kolon (250x4,6 mm, 5 µm; Macherey-Nagel) tercih edilmiştir. Bu kolon orta yoğunlukta monomerik bütül (C4) grubu ile modifiye edilmiş silika esaslı bir kolondur. Tamamı gözenekli (300 Å), küresel yapıdaki parçacıklardan oluşmuştur. Kolon bu tip özelliklerinden dolayı tercih edilmiştir. Ayrıca kolonun etkin tabaka sayısının yüksek olması (7601) ve kuyruklanma faktörünün (1,403) de 2'den düşük olması bileşiğin simetrisinin iyi olduğunu göstermektedir.

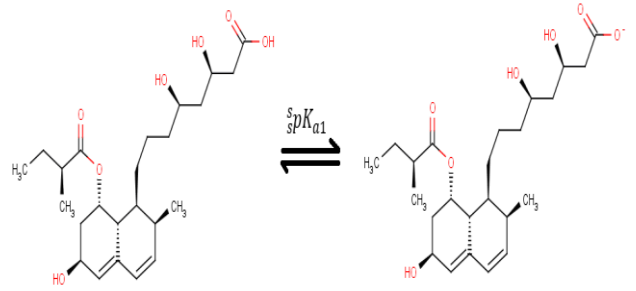
Bu çalışmada seçilen kolonda, 37°C sıcaklıkta, sabit akış hızında pravastatin analizlenmiştir. Çalışılan her bir mobil faz pH değerinde bileşiğin t<sub>R</sub> değeri üç tekrarlı olarak belirlenmiş ve ortalama t<sub>R</sub> değeri kullanılmıştır. Mobil fazdaki ACN ve pH değişimine bağlı olarak elde edilen deneysel t<sub>R</sub> değerleri NLREG programında analizlenmiştir. Elde edilen  $s_pK_{a1}$  ve t<sub>RHA</sub>, t<sub>RA<sup>-</sup></sub> değerleri standart sapma değerleriyle birlikte Tablo 1'de verilmiştir [19].

**Tablo 1.** NLREG programı ile hesaplanmış  $s_pK_{a1}$  ve t<sub>RHA</sub>, t<sub>RA<sup>-</sup></sub> verileri

% ACN (v/v)	$s_pK_{a1}$	t <sub>RHA</sub>	t <sub>RA<sup>-</sup></sub>
25	5,296 ± 0,046*	14,831 ± 0,186*	5,331 ± 0,136*
30	5,488 ± 0,065*	7,859 ± 0,103*	3,870 ± 0,086*
35	5,697 ± 0,099*	5,360 ± 0,065	3,619 ± 0,062*

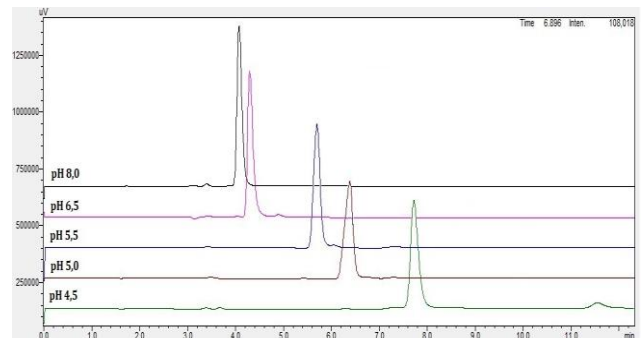
\*Standart sapma

Bileşiğin iyonlaşma dengesi, Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışılan her bir ACN yüzdesindeki değişime bağlı olarak değişen  $s_pK_{a1}$  değerleri, bileşiğin yapısındaki karboksilik asit grubuna aittir. Bu fonksiyonel grup, diğer statin grubu bileşiklere göre daha hidrofilik özellik sağlamaktadır.



**Şekil 1.** Pravastatinin iyonlaşma dengesi [20]

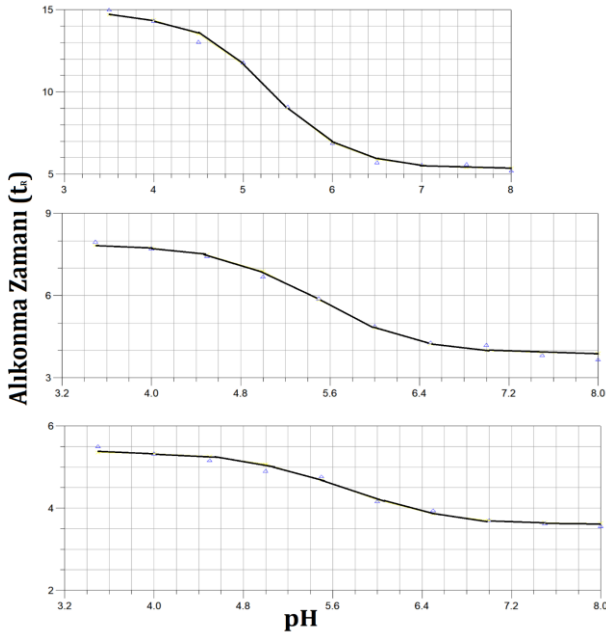
Pravastatinin çekirdek yapısında bulunan -OH grubuna ait  $s_pK_{a2}$  değeri, kolonun çalışma aralığının dışında olduğundan bu değer tayin edilememiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi mobil fazdaki ACN miktarı arttıkça bileşiğin  $s_pK_{a1}$  değeri de artmaktadır. Bu durum asidik özellikteki bileşiğin pK<sub>a</sub> değerinin tayininde literatürdeki benzer karboksilik asit grubu içeren bileşiklerin verileriyle uyum içerisindedir [14, 21,22]. %30 ACN (v/v) içeren asetonitril-su ikili karışımlarında mobil faz pH'sına bağlı olarak t<sub>R</sub> değerinin değişimini gösteren kromatogram Şekil 2'de verilmiştir. NLREG programından elde edilen pH- t<sub>R</sub> ilişkisi çalışılan üç ortam için Şekil 3'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** pH-t<sub>R</sub> ilişkisini gösteren kromatogram

**Tablo 2.** Pravastatin için deneysel ve hesaplanmış teorik alıkonma zamanı değerleri

% 25 ACN (v/v)			% 30 ACN (v/v)			% 35 ACN (v/v)		
$t_{Rdeneysel}$	$t_{Rteorik}$	$(t_{Rdeneysel} - t_{Rteorik})^2$	$t_{Rdeneysel}$	$t_{Rteorik}$	$(t_{Rdeneysel} - t_{Rteorik})^2$	$t_{Rdeneysel}$	$t_{Rteorik}$	$(t_{Rdeneysel} - t_{Rteorik})^2$
15,009	14,681	0,107	7,959	7,818	0,020	5,506	5,349	0,025
14,321	14,374	0,003	7,721	7,733	0,000	5,326	5,326	0,000
13,046	13,521	0,226	7,442	7,487	0,002	5,165	5,256	0,008
11,795	11,640	0,024	6,690	6,880	0,036	4,911	5,069	0,025
9,112	8,986	0,016	5,893	5,837	0,003	4,775	4,683	0,008
6,882	6,899	0,000	4,885	4,808	0,006	4,169	4,197	0,001
5,715	5,890	0,031	4,292	4,224	0,005	3,944	3,856	0,008
5,566	5,515	0,003	4,198	3,989	0,044	3,711	3,702	0,000
5,594	5,390	0,042	3,820	3,908	0,008	3,628	3,646	0,000
5,212	5,350	0,019	3,665	3,882	0,047	3,572	3,628	0,003
	<b>RSS</b>	<b>0,470</b>		<b>RSS</b>	<b>0,171</b>		<b>RSS</b>	<b>0,078</b>

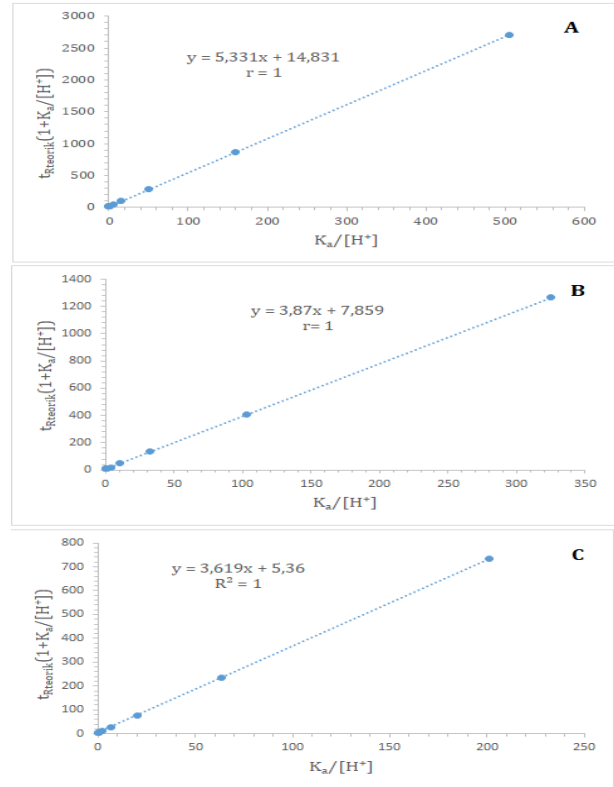
**Şekil 3.** NLREG programı ile pH- $t_R$  ilişkisi

NLREG programından elde edilen  ${}^s pK_{a1}$  ve  $t_{RHA}$ ,  $t_{RA}^-$  değerleri kullanılarak teorik  $t_R$  değerleri Eşitlik 1 kullanılarak hesaplanmıştır [23].

$$t_{Rteorik} = t_{RHA} \left( \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \right) + t_A \left( \frac{K_a}{[H^+] + K_a} \right) \quad (1)$$

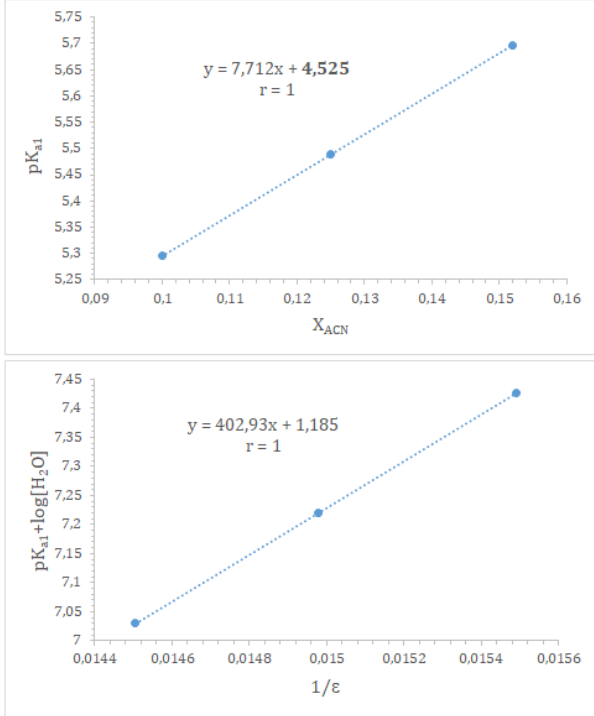
Bu eşitlik kullanılarak pravastatinin çalışılan hidroorganik karışımlardaki ve pH değerlerindeki  $t_{Rteorik}$  değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2 incelendiğinde elde edilen artık kareler toplamının (RSS) oldukça küçük olduğu, deneysel ve teorik değerlerin birbirleriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Bunun yanında  $K_a/[H^+]$  verilerine karşın  $t_{Rteorik}(1 + K_a/[H^+])$  grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrusal fonksiyonun eğim ve kesim değerleri sırasıyla  $t_{RA}^-$ ,  $t_{RHA}$  değerlerini vermektedir. Bu doğrusal ilişkiyi gösteren grafikler Şekil 4'de verilmiştir. Elde edilen eğim ve kesim değerleri de NLREG sonuçlarıyla birebir uyumludur.

**Şekil 4.**  $K_a/[H^+] - t_{Rteorik}(1 + K_a/[H^+])$  doğrusal ilişkisini gösteren grafikler A) %25 ACN-su, B) %30 ACN-su, C) %35 ACN-su ortamı

Pravastatinin su ortamında çözünürlüğü ( $\log S$ : -4,75) [18] az olduğundan, çalışılan %25, 30, 35 (v/v) ACN içeren su-ACN ikili karışımlarında RPLC metoduyla analizlenmiş ve bileşiğin  ${}^s pK_{a1}$  değeri NLREG programıyla hesaplanmıştır. Bileşik su ortamında çözünemediğinden RPLC'de su ortamda analizlenmesi mümkün değildir. Bunun için farklı yaklaşımlar kullanarak pravastatinin su ortamındaki  $pK_a$  ( ${}^w pK_a$ ) değeri hesaplanabilmektedir. İlk olarak çalışılan ACN'nin hacimce yüzdelerine karşılık gelen mol kesri ( $X_{ACN}$ ) değerleri kullanılmıştır [24]. NLREG programıyla belirlenmiş  ${}^s pK_{a1}$  değeri,  $X_{ACN}$  değerlerine karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrusal fonksiyonun kesim değeri pravastatinin su ortamındaki  $pK_a$  ( ${}^w pK_{a1}$ ) değerini vermektedir (Şekil

5). İkinci yaklaşımda Yasuda-Shedlovsky (YS) metodunda  ${}^s pK_{a1} + \log[H_2O]$  değerleri,  $1/\epsilon$ 'a karşı grafiğe geçirilerek doğrusal bir ilişki elde edilmiştir [25]. Bu yaklaşımda kullanılan asetonitrilin dielektrik sabiti ( $\epsilon$ ) değerleri Barbosa ve ark. tarafından hesaplanmıştır [24].



Şekil 5.  ${}^s pK_{a1}$  -  $X_{ACN}$  ve Yasuda-Shedlovsky yaklaşımları ile  ${}^w pK_{a1}$  değerlerinin hesaplanması

Üçüncü yaklaşımda ise alifatik karboksilik asit grubu içeren bileşiğin, % ACN(v/v) ortamlarında hesaplanmış  $a_s$  ve  $b_s$  değerleri kullanılarak, pravastatinin su ortamındaki  ${}^w pK_{a1}$  değeri hesaplanabilmektedir (Eşitlik 2) [26].

$${}^s pK_{a1} = a_s \cdot {}^w pK_{a1} + b_s \quad (2)$$

Hesaplamalarda kullanılan  $a_s$  ve  $b_s$  değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hesaplamalarda kullanılan  $a_s$  ve  $b_s$  değerleri [26]

%ACN (v/v)	%25	%30	%35
$a_s$	1,107	1,118	1,228
$b_s$	0,180	0,289	0,317

$b_s$ , çözücü ve su arasındaki çözünene;  $a_s$  ise, çözünen ve çözücüye bağlı olan spesifik solvasyon etkileşimleri arasındaki farklılıklara bağlı olan parametrelerdir [26]. Bu üç yaklaşım kullanılarak pravastatin için hesaplanan  ${}^w pK_{a1}$  değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4'teki veriler incelendiğinde 37°C için hesaplanmış  ${}^w pK_{a1}$  değerlerinin birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Deneysel olarak seçilen sıcaklıkta (37°C) hesaplanan  ${}^w pK_{a1}$  değeri ve asidik gruplar için belirlenmiş Abraham çözünen parametreleri (Tablo 5) Eşitlik 3 ve Eşitlik 4'te yerine

konulduğunda  $\Delta pK_a$  değeri ve deneysel bir çalışma yapmadan pravastatinin 25°C'deki  ${}^w pK_{a1}$  değeri hesaplanabilmektedir [15].

Tablo 4. Pravastatin için farklı yaklaşımlarla hesaplanmış  ${}^w pK_{a1}$  değerleri

	${}^s pK_{a1}$ - $X_{ACN}$ ilişkisi	Yasuda-Shedlovsky metodu	3. yaklaşım
${}^w pK_{a1}$	4,525	4,574	4,551

$$\Delta pK_a = k_0 pK_a^{37} + c_0 + c_1 \sum \alpha_2^H + c_2 \sum \beta_2^H + c_3 \pi_2 + c_4 R_2 + c_5 V_x \quad (3)$$

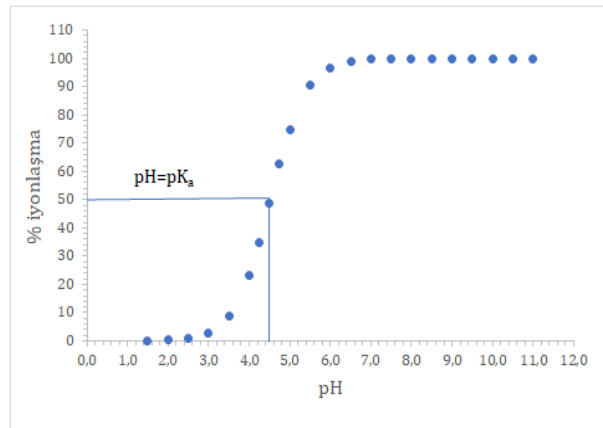
$$\Delta pK_a = pK_a^{37} - pK_a^{25} \quad (4)$$

Tablo 5. Abraham çözünen parametreleri

	$k_0$	$c_0$	$c_1 \sum \alpha_2^H$	$c_2 \sum \beta_2^H$
Asitler	-0,022	0,123	0,093	0,045
	$c_3 \pi_2$	$c_4 R_2$	$c_5 V_x$	
	-0,145	0,004	0,028	

37°C sıcaklıkta  ${}^s pK_{a1}$  -  $X_{ACN}$  ilişkisi kullanılarak bulunan  ${}^w pK_{a1} = 4,525$  kullanıldığında 25°C için  ${}^w pK_{a1} = 4,475$  olarak hesaplanmıştır. Sun ve Avdeef tarafından yapılan çalışma [15] incelendiğinde asidik fonksiyonel grup içeren bileşiklerin 25°C'deki  $pK_a$  değerleri, 37°C'de hesaplanan  $pK_a$  değerlerine göre daha azdır. Bu sonuç yapılan hesaplamaların doğruluğunu desteklemektedir.

Bir ilacın iyonlaşma derecesi, ADME özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İyonlaşmayan ilaçlar hücre membranını kolaylıkla geçebildiğinden, ortam pH'sı değiştikçe ilacın nasıl iyonlaştığının anlaşılması gerekmektedir. Bir ilacın belirli pH değerlerinde iyonlaşıp iyonlaşmadığı formların belirlenebildiği iyonlaşma yüzdesi Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir [16]. Pravastatin için % iyonlaşma,  ${}^w pK_{a1}$  değeri kullanılarak hesaplanmıştır. pH 1,5-11 aralığında % iyonlaşma değerlerini gösteren grafik Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Pravastatinin % iyonlaşma değerleri

Asidik fonksiyonel grubunu içeren pravastatinin %50'sinin iyonlaştığı pH, pK<sub>a</sub> değerini vermektedir. Şekil 6'ya göre bu bileşiğin pK<sub>a</sub> değerinin yaklaşık 2 birim altında iyonlaşmadığı görülmektedir.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada seçilen bileşik pravastatin, diğer statin grubu bileşiklere göre yapısındaki hidroksil gruplarından dolayı daha hidrofilik özellikte olmasına rağmen yapılan ters faz sıvı kromatografik çalışmalarda yüksek organik çözücü içeren mobil fazlarda analizlenmiştir. Bu bileşiğin RPLC metotla pK<sub>a</sub> analizinde Talay ve ark. [27] tarafından yapılan çalışmada % 40-50 ACN (%v/v) içeren ACN-su ikili karışımlarında kapasite faktörleri tayin edilmiştir. Çalışılan pH ve kapasite faktörü ilişkisi kullanılarak su-ACN ikili karışımlarındaki pK<sub>a</sub> değerleri ve bu değerler kullanılarak su ortamındaki pK<sub>a</sub> değeri belirlenmiştir. Çalışma C18 kolonla, 25°C'de gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan  $^w_pK_a$  değeri (4,429), bu çalışmadaki  $^w_pK_{a1}$  değeri ile uyumludur. Canseven ve arkadaşları [28] tarafından yapılan çalışma 25°C'de, % 50-65 metanol (%v/v) içeren metanol-su ikili karışımlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışılan ortamlardaki pK<sub>a</sub> değerleri RPLC metotla belirlenmiş ve bu değerler kullanılarak su ortamındaki pK<sub>a</sub> değeri hesaplanmıştır.  $^w_pK_a$  değeri (4,564), bu çalışmadaki  $^w_pK_{a1}$  değeri ile uyumludur. Ishihama ve ark. tarafından kapiler elektroforez metoduyla pravastatinin pK<sub>a</sub> değeri (4,360) belirlenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler pravastatinin 37°C'de belirlenmiş ilk alikonma verileridir. Ayrıca literatürde yapılan çalışmalara göre daha az miktarda organik çözücü kullanılmıştır. Bunun dışında herhangi bir deneysel çalışma yapmadan Abraham çözünen parametrelerini kullanarak bileşiğin 25°C'deki su ortamındaki pK<sub>a</sub> değeri de tahmin edilmiştir. Pravastatinin 37°C'de vücut sıvılarında ve bölgelerindeki iyonlaşma yüzdeleri de bu çalışma ile hesaplanabilmektedir. Bu çalışma ile belirlenen verilerin herhangi bir deneme yanılmaya ihtiyaç olmadan sıvı kromatografik analizlerde metot optimizasyonu çalışmaları için öngörü niteliği taşımaktadır.

#### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Süzer, Ö. ed. 2009. Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017s.
- [2] Brain-Isasi, S., Requena, C., Alvarez-Lueje, A. 2008. Stability Study of Pravastatin Under

Hydrolytic Conditions Assessed by HPLC. Journal of the Chilean Chemical Society, 53(4), 1684-1688.

- [3] Prasanthi, T., Lakshmana, R. A., Reshma, P., Susanthi, P., Merwin, P., Ajay, P. 2022. Novel RP-HPLC Method Development and Validation for Estimation of Pravastatin in Pure and Pharmaceutical Formulation. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research, 4(3), 13-17.
- [4] Shinde, A. C., Devhadrao, N. D., Bansode, A. S., Bansode, A. S. 2019. Analytical Method Development and Validation of Assay Test of Pravastatin Sodium Tablets. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 9(2), 70-75.
- [5] Maree, S., Preez, J. L., Plessis, L. H., Plessis, J., Gerber, M. 2020. A Novel HPLC Method Developed and Validated for the Detection and Quantification of Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin and Pravastatin During Transdermal Delivery Studies. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 75(5), 164-166.
- [6] Suntornsuk, L., Anurukvorakun, O. 2022. Sensitivity Enhancement in Capillary Electrophoresis and Their Applications for Analyses of Pharmaceutical and Related Biochemical Substances. Electrophoresis, 43, 939-954.
- [7] Talay Pınar, P., Tuluk, T., Şentürk, Z. 2020. Determination of Pravastatin Drug Formulation by Squarewave Voltammetry on Glassy Carbon Elektrode. Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi, 22(64), 29-35.
- [8] Antal, I., Koneracka, M., Zavisova, V., Kubovcikova, M., Kormosh, Z., Kopcansky, P. 2017. Statins Determination: A Review of Electrochemical Techniques. Critical Reviews in Analytical Chemistry, 47(6), 474-489.
- [9] Kazakevich, Y., Lobrutto, Y. 2007. HPLC for Pharmaceutical Scientists, First ed., Wiley-Interscience, USA, 1140s.
- [10] Meyer, V.R. 2010. Practical High-Performance Liquid Chromatography, Fifth ed., John Wiley and Sons, United Kingdom, 428s.
- [11] Bergés, R., Sanz-Nebot, V., Barbosa, J. 2000. Modelling Retention in Liquid Chromatography as a Function of Solvent Composition and pH of the Mobile Phase. Journal of Chromatography A, 869, 27-39.
- [12] Rosés, M., Bosch, E. 2002. Influence of Mobile Phase Acid-Base Equilibria on The Chromatographic Behaviour of Protolytic Compounds. Journal of Chromatography A, 982, 1-30.

- [13] Konçe, İ., Demiralay, E. Ç., Ortak, H. Y. 2019. Chromatographic Determination of Thermodynamic Acid Dissociation Constants of Tetracycline Antibiotics and Their Epimers. *Journal of Chromatographic Science*, 57(8), 745-750.
- [14] Demiralay, E. Ç., Üstün, Z., Daldal, Y. D. 2014. Estimation of Thermodynamic Acidity Constants of Some Penicillinase-resistant Penicillins. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 91(25), 7-11.
- [15] Sun, N., Avdeef, A. 2011. Biorelevant pKa (37°C) Predicted from the 2D Structure of the Molecule and its pKa at 25°C. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56, 173-182.
- [16] Tallarida, R. J., Murray, R. B. 1987. Henderson-Hasselbalch Equation, in: R.J. Tallarida, R.B. Murray (Eds.), *Manual of Pharmacologic Calculations*, Springer, New York, 74-75.
- [17] Mussini, T., Covington, A. K., Longhi, P., Rondinini, S. 1985. Criteria for Standardization of pH Measurements in Organic Solvents and Water + Organic Solvent Mixtures of Moderate to High Permittivities. *Pure and Applied Chemistry*, 57(6), 865-876.
- [18] SwissADME program 2022. [http://www.swissadme.ch /index.php](http://www.swissadme.ch/index.php) (Erişim Tarihi: 25.09.2022).
- [19] NLREG Version 4.0. P.H. 2022. Sherrod. <http://www.sandh.com/Sherrod.1991> (Erişim Tarihi: 27.09.2022).
- [20] Chemicalize, 2018. Kimyasal Hesaplama <https://chemicalize.com/#/calculation> (Erişim Tarihi: 21.03.2018).
- [21] Demiralay, E. Ç., Koç, D., Daldal, Y. D., Çakır, C. 2012. Determination of Chromatographic and Spectrophotometric Dissociation Constants of Some Beta Lactam Antibiotics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 71, 139-143.
- [22] Barbosa, J., Berges, R., Sanz-Nebot, V. 1998. Retention Behaviour of Quinolone Derivatives in High-Performance Liquid Chromatography Effect of pH and Evaluation of Ionization Constants. *Journal of Chromatography A*, 823, 411-422.
- [23] Poole, C. F., Poole, S. K. 1991. *Chromatography Today*. Elsevier Science B.V. Amsterdam, First Edition. 715s.
- [24] Barbosa, J., Toro, I., Sanz-Nebot, V. 1997. Acid-Base Behaviour of Tripeptides in Solvents Used in Liquid Chromatography. Correlation Between pK Values and Solvatochromic Parameters of Acetonitrile-Water Mixtures. *Analytica Chimica Acta*, 347(3), 295-304.
- [25] Motoo, Y. 1959. Dissociation Constants of Some Carboxylic Acids in Mixed Aqueous Solvents. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 32(5), 429-432.
- [26] Espinosa, S., Bosch, E., Rosés, M. 2002. Retention of Ionizable Compounds in High-Performance Liquid Chromatography 14. Acid-Base pK Values in Acetonitrile-Water Mobile Phases. *Journal of Chromatography A*, 964, 55-66.
- [27] Talay, A., Demiralay, E. Ç., Daldal, Y. D., Üstün, Z. 2015. Investigation of Thermodynamic Acidity Constants of Some Statins with RPLC Method. *Journal of Molecular Liquids*, 208, 286-290.
- [28] Canseven, V., Demiralay, E. Ç., Üstün, Z., Daldal, Y. D., Özkan, S. A., Alsancak, G. 2016. Measurements of Thermodynamic Acid Dissociation Constants for Three HMG-CoA Reductase Inhibitors by using RPLC and Study of Validation in Pharmaceutical Tablets. *Current Pharmaceutical Analysis*, 12, 1-8.
- [29] Ishihama, Y., Nakamuro, M., Miwa, T., Kajima, T., Asakawa, N. 2002. A Rapid Method for pKa Determination of Drugs Using Pressure Assisted Capillary Electrophoresis with Photodiode Array Detection in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(4), 933-942.

## Konut Fiyatlarının Tahmini için Polinomsal Regresyon ve Yapay Sinir Ağları Yöntemlerinin Uygulamalı Karşılaştırılması

Zeynep BARUT<sup>1</sup>, Turgay Tugay BİLGİN<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Bursa Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, 16310, Bursa, Türkiye

(Alınış / Received: 16.10.2022, Kabul / Accepted: 16.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

KNIME,  
Makine Öğrenmesi,  
Yapay Sinir Ağları,  
Polinomsal Regresyon

**Öz:** Gayrimenkul sektörünün hızlı ekonomik büyümesi nedeniyle, konut fiyatlarının tahmini geleceğe yönelik planlamalar için önemlidir. Bu çalışmanın amacı makine öğrenmesi yöntemlerini kullanarak bir konutun potansiyel fiyatını tahmin etmektir. Makine öğrenmesi yöntemleri olarak Yapay sinir ağları ve Polinomsal regresyon kullanılarak bunların tahmin performansları karşılaştırılmıştır. Makine öğrenmesi yöntemlerinin uygulanabilmesi için KNIME veri analiz platformu kullanılmıştır. Yöntemlerin başarısını ölçmek için R Kare performans metriği kullanılmıştır. Uygulama sonuçları, Yapay sinir ağları yönteminin Polinomsal regresyon yöntemine göre ev fiyatlarını daha yüksek doğrulukla tahmin ettiğini göstermektedir. Yapılan çalışmanın ev değerlendirilmesi için kullanılan uygulamaların geliştirilmesine ve bu alanda yapılan bilimsel çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Sonraki çalışmalarda farklı yöntemler veya ev özelliklerinin bulunduğu veri setleri kullanılarak çalışmanın genişletilmesi hedeflenmektedir.

## Applied Comparison of Polynomial Regression and Artificial Neural Networks Methods for Prediction of House Prices

### Keywords

KNIME,  
Machine Learning,  
Neural Networks,  
Polynomial Regression

**Abstract:** Due to the rapid economic growth of the real estate sector, the prediction of housing prices is important for future planning. The aim of this study is to predict the potential price of a house using machine learning methods. As machine learning methods, artificial neural networks and polynomial regression were used and their prediction performances were compared. KNIME data analysis platform was used to apply machine learning methods. R Squared performance metric was used to measure the success of the methods. The application results show that the artificial neural network method predicts house prices with higher accuracy than the Polynomial regression method. It is thought that the study will contribute to the development of applications used for home evaluation and to scientific studies in this field. In future studies, it is aimed to expand the study by using different methods or data sets with home attributes.

### 1. Giriş

Gayrimenkul sektörü ülkemizde ekonomik büyümeye katkı sağlayan ve gittikçe gücü artan bir yapıya sahiptir. Sektöre yönelik yüksek yatırımlar fiyatlar düzeyinde önemli artışlara neden olmaktadır. Alım satım işlemleri, ilgili fiyatlar yüksek olduğunda önemli ulusal etkilere neden olmaktadır. Konut fiyatları ülke ekonomisinin değişimi için önemli olduğundan, bu fiyatların tahmini geleceğe yönelik planlamalar için önemli bir veridir. Bu nedenle, teknolojinin gelişmesiyle birlikte bu tür tahminler için Makine öğrenmesi, Yapay sinir ağları ve Derin

öğrenme yöntemleri sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri bulmak için kullanılan yöntemler, çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. En iyi sonucu verecek yöntemlerin kullanılan veri setine uygun olarak belirlenmesi gerekmektedir [1].

Oral ve arkadaşlarının yayınladığı "Makine Öğrenme Yöntemleri Kullanarak Konut Fiyat Tahmini Üzerine Bir Çalışma: Madrid Örneği" [2] isimli çalışmada, konut fiyatlarının tahmin edilmesi için çeşitli makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak performans değerleri karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma



sonucunda en iyi performans gösteren yöntemler Bagged Trees Ensemble, Fine Tree, Exponential Gaussian Process Regression, Wide Neural Network, Quadratic Support Vector Machine olarak bulunmuştur. Emrah ve arkadaşlarının yayınladığı “Yapay Zekâ ile Konut Fiyatlarının Tahmin Edilmesi” [3] isimli çalışmada, internette yayınlanan satılık konut verilerini toplayarak konut fiyat tahmini yapan bir model geliştirilmiştir. En başarılı fiyat tahmini Rastgele Orman yöntemi ile elde edilmiştir. Yapılan çalışma ile firmaların ve tüketicilerin konut fiyatlarını tahmin edebileceği bir sistem geliştirilmiştir. Fidan ve arkadaşlarının yayınladığı “Farklı Regresyon Analizi Yöntemleri Kullanılarak Ev Fiyatlarının Tahmini” [4] isimli çalışmada, konut fiyatlarının regresyon analizi yöntemleriyle tahmin edilmesi sağlanmıştır. Bu amaçla Doğrusal regresyon, Karar ağacı ve Rastgele Orman regresyon yöntemleri veriler üzerinde test edilmiştir. Yapılan çalışma ile Doğrusal regresyon yönteminin diğer yöntemlere göre daha doğru tahminler gerçekleştirdiği görülmüştür. Özgür ve arkadaşlarının yayınladığı “Konut Fiyat Tahmininde Yapay Sinir Ağları Yönteminin Kullanılması” [5] isimli çalışmada, konut fiyatlarının tahmin edilmesi için Yapay sinir ağları kullanılmıştır. Farklı fiziksel özellikler ve çeşitli parametreler ile Yapay sinir ağları modelleri oluşturulmuştur. Gizli katman nöron sayıları değiştirilerek modeller oluşturulmuş ve bu modellerin performansları karşılaştırılarak en uygun gizli katman nöron sayısı belirlenmiştir. Yapılan çalışma ile Yapay sinir ağlarının konut fiyatlarının tahmin edilmesinde iyi bir yöntem olduğu görülmüştür. Hadavandi ve arkadaşlarının yayınladığı “An Econometric Panel Data-Based Approach for Housing Price Forecasting in Iran” [6] isimli çalışmada, Tahran’ın 20 farklı bölgesindeki konut fiyatlarının tahmin edilmesi için bir model oluşturulmuştur. Modelleme için tek yönlü sabit etkiler ve tek yönlü rastgele etkiler yaklaşımları (panel veri yaklaşımları) uygulanmıştır. Sonuçlar, bu alanda yaygın olarak kullanılan en küçük kareler yaklaşımı ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma ile tek yönlü sabit etkiler yaklaşımının daha doğru tahminler sağladığı görülmüştür. Bu çalışma Tahran’daki konut piyasasını analiz etmek için panel veri yaklaşımını kullanan ilk çalışmadır. Phan’ın yayınladığı “Housing Price Prediction Using Machine Learning Algorithms: The Case of Melbourne City, Australia” [7] isimli çalışmada, Avustralya’daki tarihi mülk işlemlerini analiz etmek için makine öğrenmesi teknikleri uygulanmıştır. Yapılan çalışma ile Melbourne şehrinin en pahalı ve en uygun bölgelerindeki ev fiyatları arasında yüksek tutarsızlık ortaya çıkmıştır. Ayrıca, ortalama hata karesi ölçümüne dayalı Stepwise ve Destek Vektör Makinesi kombinasyonunun rekabetçi bir yaklaşım olduğu görülmüştür. Aynı çalışma Avustralya genelindeki farklı konumlardan konut piyasasının işlemsel veri kümeleri için de uygulanmaktadır. Park ve arkadaşının yayınladığı “Using Machine Learning Algorithms for Housing Price Prediction: The Case of

Fairfax County, Virginia Housing Data” [8] isimli çalışmada, konut fiyat tahmin modeli geliştirmek için makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmıştır. C4.5, RIPPER, Naive Bayes ve AdaBoost makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak bir model geliştirilmiş ve doğruluk performansları karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma ile, doğruluğa dayalı RIPPER algoritmasının diğer modellerden tutarlı bir şekilde daha iyi performans gösterdiği görülmüştür. Teoh ve arkadaşlarının yayınladığı “Explainable Housing Price Prediction with Determinant Analysis” [9] isimli çalışmada, farklı veri setleri kullanılarak konut fiyatlarını tahmin etmek için regresyon tabanlı bir makine öğrenmesi modeli geliştirilmiştir. Konut fiyatlarını etkileyen önemli belirleyiciler Çok Terimli Lojistik Regresyon kullanılarak belirlenmiştir. Konut fiyatlarında büyük değişimlere neden olan özellikleri incelemek için Shapley Additive Explanations analizi kullanılarak kapsamlı bir çalışma yapılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

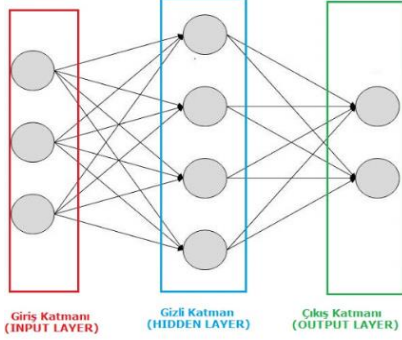
### 2.1. KNIME Platformu

KNIME, düğümler arasındaki ilişkiler sayesinde verinin işlenerek raporlanmasını sağlayan bir veri analiz platformudur. Aynı isme sahip bir firma tarafından açık kaynak olarak geliştirilmiştir. Mevcut sabit disk alanıyla sınırlı olan büyük veri süreçlerinde kullanıma uygundur. Yazılımcılar tarafından geliştirilen ek özellikleri sisteme eklemeyi sağlayan uzantı mekanizmasına sahiptir. Genel olarak iş zekası sürecindeki veri analizi uygulamalarında kullanılmaktadır. Makine öğrenmesi ve veri madenciliğine yönelik çeşitli bileşenlere sahiptir ve bu bileşenler uygulama içerisinde düğüm olarak ifade edilir. Düğümler aracılığıyla kod yazmadan işlemler gerçekleştirilir. İlişkilendirilen düğümler akış sırasına göre çalıştırılır. Ayrıca her düğüme ait çıktı tek tek görüntülenebilmektedir. Çok fazla sayıda düğüm ile fonksiyonel içerik sağlar. Görsel arayüzü sayesinde veri akışının tasarlanmasını ve çeşitli algoritmaların çalıştırılmasını sağlar. Veri analitiği ile ilgili araştırmalarda çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Güçlü fonksiyonları ve açık sistem yapısı ile giderek yaygınlaşmaktadır [10,11].

### 2.2. Yapay Sinir Ağları

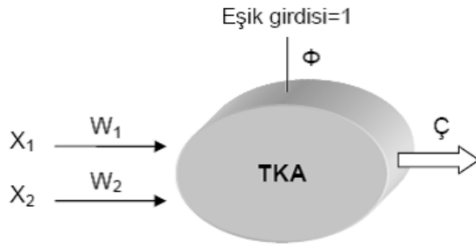
Yapay sinir ağları, öğrenme ile yeni bilgiler türetebilme ve oluşturabilme gibi işlemleri gerçekleştirebilmek amacıyla geliştirilen bilgisayar sistemleridir. Yapay sinir ağları insan beyni örnek alınarak, öğrenme sürecinin matematiksel olarak modellenmesiyle oluşturulmuştur. Beyindeki biyolojik sinir ağlarının yapısını ve yeteneklerini taklit etmektedir. Giriş katmanı, gizli katmanlar ve çıkış katmanı olmak üzere üç katmadan oluşmaktadır. Şekil 1’de Yapay sinir ağlarının katman yapısı gösterilmiştir. Bilgiler ağa girdi katmanından iletilir, ara katmanlarda işlenir ve çıktı katmanına

gönderilirler. Bilgi işleme, ağa gelen bilgilerin ağırlık değerleri kullanılarak çıktıya dönüştürülmesidir. Ağırlıkların doğru değerleri verildiğinde, girdiler için doğru çıktılar üretilmektedir. Birçok nöron ve gizli katmandan oluşan sinir ağlarına çok katmanlı sinir ağları ve tek bir katmandan oluşan sinir ağlarına tek katmanlı sinir ağları denir [12].



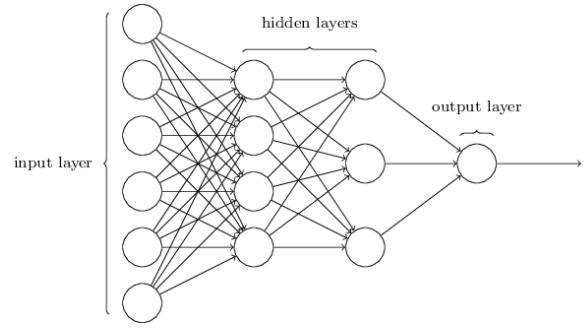
Şekil 1. Yapay sinir ağlarının katman yapısı [12].

Tek katmanlı Yapay sinir ağları, girdi ve çıktı katmanlarından oluşmaktadır. Doğrusal olmayan problemlerde kullanılmamaktadır. Birden fazla girdi değerlerine sahip olabilmektedir. Girdi değerleri ile ağırlık değerleri çarpılarak çıktı değeri hesaplanır. Eşik değeri çıktının 0 olmasını engellediği için çıktı her zaman 1 değerini almaktadır. Tek katmanlı Yapay sinir ağı modelinin yapısı Şekil 2'de verilmiştir [13].



Şekil 2. Tek katmanlı Yapay sinir ağı modeli [13].

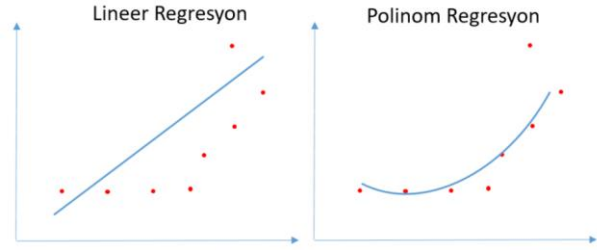
Çok katmanlı Yapay sinir ağları doğrusal olmayan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır. Birden fazla girdi ve gizli katmana sahip yapılardır. Gizli katmanların sayısı problemin akışına göre değiştirilmektedir. Gizli katman problemin yapısına göre farklı fonksiyonlar ile işlenip çıktı katmanına aktarılmasını sağlamaktadır. Çok katmanlı Yapay Sinir ağı modelinin yapısı Şekil 3'de verilmiştir [13].



Şekil 3. Çok katmanlı Yapay sinir ağı modeli [13].

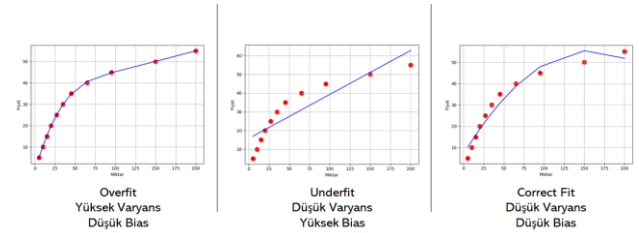
### 2.3. Polinomsal Regresyon

Doğrusal bir regresyonda girdi ve çıktı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Polinomsal regresyonda ise aralarındaki ilişki eğri biçimindedir. Polinomsal regresyon bu eğrinin fonksiyonunu vermektedir. Polinomsal fonksiyonunun hangi dereceyi alacağı önemlidir. Basit ve çoklu lineer regresyonda bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki doğrusaldır. Gerçek hayattaki doğrusal olmayan ilişkileri modellemek için Polinomsal regresyon kullanılır. Şekil 4'te Doğrusal ve Polinomsal regresyonun gösterimi verilmiştir [14].



Şekil 4. Doğrusal ve Polinomsal regresyonun grafiksel gösterimi [14].

Bias dengelenmesi, modelin verileri sığdırmadaki basit varsayımlarından kaynaklanan hatadır. Bias yüksek olduğunda, modelin verilerdeki desenleri yakalayamadığı anlamına gelir ve düşük öğrenme oluşur. Varyans dengelenmesi, verileri sığdırmaya çalışan karmaşık modelden kaynaklanan hatadır. Yüksek varyans, modelin veri noktalarının çoğundan geçtiği ve aşırı öğrenmeye neden olduğu anlamına gelir. Şekil 5'te Bias ve Varyans dengelenmesi grafik ile açıklanmıştır [15].



Şekil 5. Bias ve Varyans dengelenmesinin grafik ile açıklanması [15].

Polinomsl regresyon geniş bir eğrilik alanına uymaktadır. Bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki ilişkiye en iyi yaklaşımı verir. Ancak veride aykırı değer bulunması, doğrusal olmayan bir analiz sonuclarını önemli şekilde etkiler. Sınırları belirli olan veri setleri için uygun bir algoritmadır. Ancak veri setinin sınırlarının dışından gelen yeni veriler için yüksek hataya sahip tahminlerde bulunabilir [15].

## 2.4. Model Performansını Değerlendirme

Makine öğrenmesi ile ilgili çalışmalarda model performansını değerlendirmek için kullanılacak çeşitli metrikler vardır. R Kare, modeldeki bağımsız değişkenlere göre bağımlı değişkenin varyasyon oranını ölçer. Regresyon modelinin çok fazla bağımsız değişkeni varsa test verilerinde istenilen başarıyı göstermez. Bu durumlarda Düzeltmiş R Kare kullanılır. Modele eklenen ek bağımsız değişkenleri cezalandırır ve aşırı uyum sorununu çözer. MSE (Mean Squared Error), gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki hataların karesinin ortalaması ile tanımlanır. Root Mean Squared Error olan RMSE ise, MSE'nin kareköküdür. Eğer büyük değerlerdeki yanlış hataların cezalandırılması istenirse MSE, problemde açıklanabilirlik önemliyse RMSE kullanılır. MAE (Mean Absolute Error), gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki hataların mutlak değerlerinin ortalaması ile tanımlanır. MAPE (Mean Absolute Percentage Error), hataların mutlak değerlerinin gerçek değerlere oranının ortancası ile tanımlanır. Bu metriklerin amacı en küçük değere sahip sonuca ulaşmaktır. Bölüm 2.4.1 ve 2.4.5 arasında kullanılan metriklerin matematiksel formülleri ve açıklamaları verilmiştir. Formüllerde bulunan ifadelerde  $t_i$ , i.birimin tahmin değerini,  $g_i$ , i.birimin gerçek değerini,  $e_j$ , tahmindeki hata değerini ifade etmektedir [16,17].

### 2.4.1. MSE (Mean Squared Error)

Hata değerlerinin büyüklükleri benzer olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Sonuç pozitif değerli çıkmaktadır. Sonucun 0'a yakın olması modelin performansının iyi olduğunu göstermektedir. Denklem 1'de fonksiyonun hesaplanma şekli gösterilmektedir [17].

$$HKO = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (t_i - g_i)^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e_j^2 \quad (1)$$

### 2.4.2. RMSE (Root Mean Squared Error)

Tahmin hatalarındaki standart sapmadır. Tahmin hatalarının yayılma durumunu ölçmektedir. Model hatasız olduğunda sonuç 0 çıkmaktadır. Denklem 2'de bu metrik için kullanılan denklem gösterilmiştir [17].

$$HKOK = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (t_i - g_i)^2} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e_j^2} \quad (2)$$

### 2.4.3. MAPE (Mean Absolute Percentage Error)

Hata değerlerinin birimlerinde farklılık olduğunda kullanılan bir fonksiyondur. Yüzde olarak ifade edilir. Fonksiyonun %10'un altında çıkması yüksek doğruluğa sahip model, %10 ile %20 arasında çıkması doğru tahmin modeli olduğunu göstermektedir. Denklem 3'te fonksiyonun hesaplanma şekli gösterilmektedir [17].

$$OMHY = 100X \frac{\sum_{i=1}^n (t_i - g_i)^2 / t_i}{n} \quad (3)$$

### 2.4.4. MAE (Mean Absolute Error)

Denklem 4'te yer alan denkleme göre hesaplanan bu hata fonksiyonu, tahmin ve gerçek değerler arasındaki farkın ölçüsüdür. Genellikle regresyon ve zaman serisi problemlerinde kullanılmaktadır [17].

$$OMH = \frac{\sum_{i=1}^n |t_i - g_i|}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n e_j}{n} \quad (4)$$

### 2.4.5. R Kare

Gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki ilişkiyi ifade eder. Eksi sonsuz ile 1 arasında değer alır. Sonuç 1'e ne kadar yakınsa model o kadar hassas ve uyum iyiliği uygun demektir [18].

$$R \text{ Kare} = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}} \quad (5)$$

## 2.5. Veri Seti

Bu çalışmada ev satışlarında kullanılan çeşitli bilgiler kullanarak bir evin potansiyel fiyatını tahmin etmeye yönelik bir uygulama yapılmıştır. Geliştirilen bu uygulama ile bir tür karar destek modeli oluşturulmuştur. Bunun için ev fiyatlarının ve çeşitli özniteliklerin olduğu King County House veri seti kullanılmıştır. Veri seti Kaggle web sitesinde "House Sales in King County, USA" başlığıyla indirilebilir durumdadır [19]. Veri seti içerisinde 17384 adet veri ve 21 tane öznitelik bulunmaktadır. Tablo 1'de veri setinin bir kısmı gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan veri seti, Mayıs 2014 ve Mayıs 2015 döneminde Washington's King County'deki evlerin fiyatı, boyutu, konumu gibi diğer çeşitli özellikleri hakkında bilgiler içerir. Kullanılan değişkenlerin açıklamaları Tablo 2'de ve değişkenlerin veri türleri Tablo 3'de verilmiştir [20,21].

**Tablo 1.** Çalışma için kullanılan veri seti

id	date	price	bedrooms
7129300520	20141013T000000	221900	3
6414100192	20141209T000000	538000	3
5631500400	20150225T000000	180000	2
2487200875	20141209T000000	604000	4
1954400510	20150218T000000	510000	3
7237550310	20140512T000000	1225000	4
1321400060	20140627T000000	257500	3
2008000270	20150115T000000	291850	3

**Tablo 2.** Veri setindeki alanlar ve açıklamaları

Veri Setindeki Alanlar	Açıklamaları
id	Ev için tanımlanan benzersiz numara
date	Evin satılma tarihi
price	Ev için hedeflenen fiyat tahmini
bedrooms	Evdeki yatak odası sayısı
bathrooms	Evdeki banyo sayısı
sqft_living	Evin metrekaresi
sqft_lot	Arsanın metrekaresi
floors	Evdeki katlar
waterfront	Deniz kıyısına bakan ev
view	Evden görülen manzara
condition	Evin genel durumu
grade	King County derecelendirme sistemine göre konut birimine verilen genel not
sqft_above	Bodrum dışında evin metrekaresi
sqft_basement	Bodrumun metrekaresi
yr_built	Evin inşa yılı
yr_renovated	Evin yenilendiği yıl
zipcode	Posta kodu
lat	Enlem koordinatı
long	Boylam koordinatı
sqft_living15	En yakın 15 komşu için iç konut yaşam alanı metrekaresi
sqft_lot15	En yakın 15 komşunun arsalarının metrekaresi

**Tablo 3.** Veri setindeki alanlar ve veri türleri

Veri Setindeki Alanlar	Veri Türleri
id	int64
date	object
price	float64
bedrooms	int64
bathrooms	float64
sqft_living	int64
sqft_lot	int64
floors	float64
waterfront	float64
view	float64
condition	int64
grade	int64
sqft_above	int64
sqft_basement	object
yr_built	int64
yr_renovated	float64
zipcode	int64
lat	float64
long	float64
sqft_living15	int64
sqft_lot15	int64

### 3. Bulgular

Öncelikle kullanılacak veri KNIME ortamına aktarılmıştır. “File Reader” düğümü ile veri okunduktan sonra modele verilecek değişkenler “Column Filter” düğümü ile seçilir. Evin satış tarihi gibi ilk etapta kullanılmayacak değişkenler filtre yardımıyla çıkartılır. Çalışmada kullanılacak olan Yapay sinir ağları ve Polinomsal regresyon yöntemleri için verinin normalize edilmesi gerekir. “Normalizer” düğümü yardımıyla veri seti normalleştirilir. Bunu takiben, kullanılacak veri seti, eğitim ve test için “Partitioning” düğümü yardımıyla ikiye ayrılır. Eğitim kümesi, modelin hedef değişkendeki bilgiyi ne kadar iyi açıkladığı konusunda bilgi verirken, test kümesi ise daha önce görülmemiş gözlemler verildiğinde modelin ne kadar iyi performans göstereceğini anlatır. Modelleme aşamasında Yapay sinir ağları ile öğrenme ve tahmin düğümleri modele eklenir. Performanslarının ölçülmesi için “Score” düğümü eklenir. Fiyat tahmini yapılacağı için sürekli bir çıktı vardır, bu yüzden Numeric Scorer düğümü kullanılır. Parametre optimizasyonundan gelen en iyi parametre değerleri verilerek RProp MLP (Multi Layer Perceptron) Learner ile ev fiyatları tahmin edilir. Tablo 4’te verildiği gibi test seti için R Kare değerine bakıldığında yaklaşık %72’lik bir performans değeri elde edilmiştir. Hatalar düşüktür. Tablo 5’te verildiği gibi eğitim seti için R Kare değerine bakıldığında yaklaşık %74’lük bir performans değeri elde edilmiştir. Overfitting (Aşırı öğrenme) olmaması için modelin test ve eğitim kümesindeki hatalar arasındaki fark düşük olmalıdır. Burada eğitim ve test performansı birbirine yakın olduğu için aşırı öğrenme olmamıştır.

**Tablo 4.** Yapay sinir ağları ile test performansının ölçülmesi

Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,727
Mean Absolute Error	0,017
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,026
Mean Signed Difference	0
Mean Absolute Percentage Error	0,375
Adjusted R <sup>2</sup>	0,727

**Tablo 5.** Yapay sinir ağları ile eğitim performansının ölçülmesi

Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,745
Mean Absolute Error	0,016
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,024
Mean Signed Difference	-0
Mean Absolute Percentage Error	NaN
Adjusted R <sup>2</sup>	0,745

Model öğrendikten sonra veri tekrar incelendiğinde, waterfront değişkeninin 0 ve 1 değerlerine, view değişkeninin 0 ile 4 arasında 5 farklı değere ve condition değişkeninin 1 ile 5 arasında 5 farklı değere sahip olduğu görülmüştür. Buradaki değerler sürekli gözükmesine rağmen evet-hayır anlamında kategorik değişkenlerdir. Buradaki 1, 0'dan üstün değildir. Bunların evet-hayır şeklinde ikili değişkenlere dönüştürülmesi gerekir. Çünkü bir makine öğrenmesi modeli sayısal değerlerde büyük olan değerler daha önemli olduğuna göre hesaplamalar yapar. Bu şekilde modele katılması sonuçların hatalı olmasını sağlar. Mevcut değişkenleri ikili değışkene dönüştürmek için One to Many düğümü kullanılır. One to Many düğümü integer tipindeki değışkenlerle çalıştığı için NumberTo String düğümü ile rakam olan değışkenlerin tipleri değıştirilir. Daha önce yapılan modelleme kısmının aynı yeni işlenmiş veri için yapılır. Tablo 6'da verildiği gibi test seti için R Kare değerine bakıldığında yaklaşık %70'lik bir performans değeri elde edilmiştir. Tablo 7'de verildiği gibi eğitim seti için R Kare değerine bakıldığında yaklaşık %75'lik bir performans değeri elde edilmiştir. Yine aynı şekilde eğitim ve test performansı birbirine yakın olduğu için aşırı öğrenme olmamıştır.

**Tablo 6.** Binary değışkenlere dönüştürüldükten sonra Yapay sinir ağları ile test performansının ölçülmesi

Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,707
Mean Absolute Error	0,017
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,027
Mean Signed Difference	-0
Mean Absolute Percentage Error	0,387
Adjusted R <sup>2</sup>	0,707

**Tablo 7.** Binary değışkenlere dönüştürüldükten sonra Yapay sinir ağları ile eğitim performansının ölçülmesi

Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,753
Mean Absolute Error	0,016
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,024
Mean Signed Difference	-0
Mean Absolute Percentage Error	NaN
Adjusted R <sup>2</sup>	0,753

Kıyaslama yapmak için dönüştürülen veri kullanılarak Polinomsal regresyon kullanılmıştır. İlk olarak 2.dereceden bir Polinom tasarlanmıştır. Performans durumuna göre Polinom derecesi yükseltilebilir. Ancak Polinomsal derecesini çok fazla yükseltmek aşırı öğrenmeye yol açar. Tablo 8'de verildiği gibi 2.dereceden bir Polinomsal performansı R Kare değeri ile ölçüldüğünde yaklaşık %67'lik bir performans değeri elde edilmiştir. Tablo 9'da verildiği gibi 3.dereceden bir Polinomsal performansı R Kare değeri ile ölçüldüğünde yaklaşık %62'lik bir performans değeri elde edilmiştir.

**Tablo 8.** İkinci dereceden bir Polinomsal regresyon ile performansın ölçülmesi

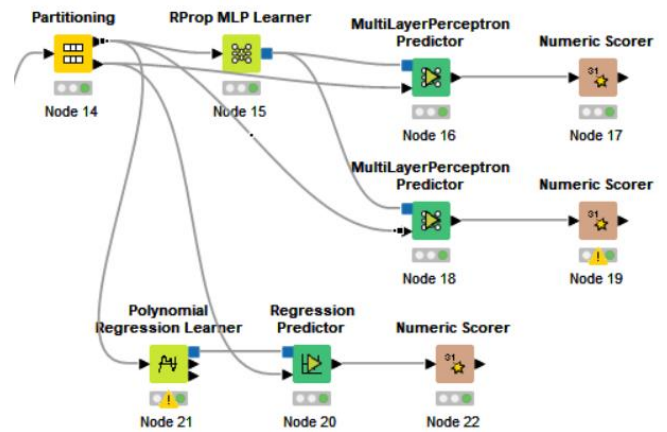
Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,673
Mean Absolute Error	0,019
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,029
Mean Signed Difference	0,004
Mean Absolute Percentage Error	0,451
Adjusted R <sup>2</sup>	0,673

**Tablo 9.** Üçüncü dereceden bir Polinomsal regresyon ile performansın ölçülmesi

Metrikler	Sonuçlar
R <sup>2</sup>	0,629
Mean Absolute Error	0,018
Mean Squared Error	0,001
Root Mean Squared Error	0,031
Mean Signed Difference	-0,005
Mean Absolute Percentage Error	0,368
Adjusted R <sup>2</sup>	0,629

Binary değışkenlere dönüştürülen Yapay sinir ağları ile ikinci dereceden bir Polinomsal regresyon için sonuçlara bakıldığında MAE, RMSE ve MAPE hata değerlerinin Yapay sinir ağları için daha düşük, R Kare ve Düzeltmiş R Kare değerinin Yapay sinir ağları için daha büyük olduğu görülmüştür. Bu nedenle Yapay sinir ağları yönteminin Polinomsal regresyon yöntemine göre ev fiyatlarını daha yüksek doğrulukla doğru olarak tahmin ettiği görülmüştür.

Elde edilen sonuçlarda R Kare ve Düzeltmiş R Kare değerlerinin hep aynı olduğu görülmüştür. Düzeltmiş R Kare modele eklenen ek bağımsız değışkenleri cezalandırdığı için daha küçük olma eğilimindedir, ancak bu değerler genellikle birbirine yakın olmaktadır. Bu iki değerin arasının açılması gereksiz değışken kullanıldığı anlamına gelmektedir. Değerlerin eşit çıkması fazla değışken kullanılmadığı şeklinde yorumlanabilir. İki farklı yöntemin KNIME üzerinde iş akışı olarak modellenmesinin bir kısmı Şekil 6'da verilmiştir.



**Şekil 6.** KNIME üzerinde yapılan çalışma

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada bir evin potansiyel fiyatını tahmin etmek için iki farklı yöntemin performansı incelenmiştir. Makine öğrenmesi yöntemleri olarak Yapay sinir ağları ve Polinomsal regresyon kullanılmıştır. Çalışma, KNIME Analytics Platform veri madenciliği programının 4.6.0 sürümünde uygulanmıştır. İncelenen yöntemlerin başarısını ölçmek için R Kare performans metriği kullanılmıştır. Çalışmada Yapay sinir ağları yönteminin Polinomsal regresyon yöntemine göre ev fiyatlarını daha yüksek doğrulukla doğru olarak tahmin ettiği görülmüştür. Aynı veri seti kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, en uygun kümelenebilir model oluşturmak için birkaç alt model birleştirilerek stacked bir regresyon modeli oluşturulmuştur. Stacked model sonuçları Tablo 10 ve Tablo 11'de verilmiştir. Test ve eğitim setindeki sonuçların benzer olması, modellerin hiçbirinin verilere overfitting yapmadığını göstermektedir. Tablo 10'da gösterilen R Kare değerinin yüksek olması, modelin tahminleri ile gerçek ev fiyatları arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Model eğitim veri seti için günlük ev fiyatı varyasyonunun %88'ini açıklayabilmiştir. Stacked model performansı ile Binary değişkenlere dönüştürülen Yapay sinir ağları ve ikinci dereceden bir Polinomsal regresyon için sonuçlara bakıldığında, Stacked modelin R Kare değerinin daha yüksek, MAE ve RMSE değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür [22].

**Tablo 10.** Stacked model ile test performansının ölçülmesi [20].

Metrikler	Sonuçlar
$R^2$	0,87
Mean Absolute Error	0,14
Root Mean Squared Error	0,19

**Tablo 11.** Stacked model ile eğitim performansının ölçülmesi [20].

Metrikler	Sonuçlar
$R^2$	0,88
Mean Absolute Error	0,14
Root Mean Squared Error	0,18

Yapılan çalışmanın ev değerlendirilmesi için kullanılan uygulamaların geliştirilmesine ve bu alanda yapılan bilimsel çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmada kullanılan veri setinin birçok sınırlaması vardır. En büyük sınırlama veri setinin potansiyel alıcılar ve satış ortamı hakkında herhangi bir bilgi içermemesidir. Ayrıca veriler bir yıllık bir süre boyunca toplanmıştır, bu nedenle mevsimselliği fazla yakalamaz ve ekonomik faktörleri dikkate almaz. Bu nedenle daha sonra yapılacak olan çalışmalarda ev özellikleri ve alıcıyla ilgili verilerin detaylı incelenmesi hedeflenmektedir.

#### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

#### Kaynakça

- [1] Akay, E.Ç., Topal, K.H., Kızılarlan, S., Bulbul, H. 2019. Türkiye Konut Fiyat Endeksi Öngörüsü: Arıma, Rassal Orman ve Arıma-Rassal Orman. Istanbul Finance Congress, 10, 7-11.
- [2] Oral, M., Okatan, E., Kırbaş, İ. 2021. Makine Öğrenme Yöntemleri Kullanarak Konut Fiyat Tahmini Üzerine Bir Çalışma: Madrid Örneği. 3rd International Young Researchers Student Congress, 263-272.
- [3] Aydemir, E., Aktürk, C., Yalçınkaya, M.A. 2020. Yapay Zekâ ile Konut Fiyatlarının Tahmin Edilmesi. Turkish Studies - Information Technologies and Applied Sciences, 15(2), 183-194.
- [4] Gülağz, F.K., Ekinci, E. 2017. Farklı Regresyon Analizi Yöntemleri Kullanılarak Ev Fiyatlarının Tahmini. Conference: International Symposium on Industry 4.0 and Applications, 203-207.
- [5] Yılmazel, Ö., Afşar, A., Yılmazel, S. 2018. Konut Fiyat Tahmininde Yapay Sinir Ağları Yönteminin Kullanılması. UIİİD-IJEAS, 20, 285-300.
- [6] Hadavandi, E., Ghanbari, A., Mirjani, S.M., Abbasian, S. 2011. An Econometric Panel Data-Based Approach for Housing Price Forecasting in Iran. International Journal of Housing Markets and Analysis, 4(2), 70-83.
- [7] Phan, D. 2018. Housing Price Prediction Using Machine Learning Algorithms: The Case of Melbourne City, Australia. 2018 International Conference on Machine Learning and Data Engineering (iCMLDE), 35-42.
- [8] Park, B., Bae, J.K. 2015. Using Machine Learning Algorithms for Housing Price Prediction: The Case of Fairfax County, Virginia Housing Data. Expert Systems with Applications, 42(19), 2928-2934.
- [9] Teoh, E.Z., Yau, W.C., Ong, T.S., Connie, T. 2022. Explainable Housing Price Prediction with Determinant Analysis. International Journal of Housing Markets and Analysis, 15(5), 1-25.
- [10] Aksan, C.E. 2022. KNIME Nedir ?. <https://ceaksan.com/tr/knime-nedir> (Erişim Tarihi: 10.06.2022).

- [11] Kobaner, C. 2022. KNIME. <https://sistek.com.tr/tr/knime-veri-analitigi-platformu-cozum-ortagi/> (Erişim Tarihi: 11.06.2022).
- [12] Yıldırım, E. 2020. Yapay Sinir Ağı (Artificial Neural Network) Nedir?. <https://www.veribilimiokulu.com/yapay-sinir-agiartificial-neural-network-nedir/> (Erişim Tarihi: 28.11.2022).
- [13] GTech. Yapay Sinir Ağları ve Uygulamaları-1. <https://www.gtech.com.tr/yapay-sinir-aglari-ve-uygulamaları-1/> (Erişim Tarihi: 28.11.2022).
- [14] Şirin, E. 2022. Polinomsal Regresyon: Python ile Uygulama-1. <https://www.veribilimiokulu.com/Polinomsal-regresyon-python-uygulama-1/> (Erişim Tarihi: 10.06.2022).
- [15] Şener, Y. 2022. Polinomsal (Polynomial) Regresyon ve Python Uygulaması. <https://yigitsener.medium.com/Polinomsal-polynomial-regresyon-ve-python-uygulamas%C4%B1-f742fb61a158> (Erişim Tarihi: 18.06.2022).
- [16] Köseoğlu, B. 2022. Model Performansını Değerlendirmek: Regresyon. <https://medium.com/yaz%C4%B1%C4%B1m-ve-bili%C5%9Fim-kul%C3%BCb%C3%BC/model-performans%C4%B1n%C4%B1-de%C4%9Ferdirmek-regresyon-48b4afec8664> (Erişim Tarihi: 18.06.2022).
- [17] Özcan, E. 2007. Kükürt Giderme İşlemi için Kullanılan Malzeme Miktarının Makine Öğrenme Yöntemleri ile Tahmini. Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 61s, Karabük.
- [18] Sevinç, A., Kaya, B. 2021. Derin Öğrenme Yöntemleri ile Sıcaklık Tahmini: Diyarbakır İli Örneği. Journal of Computer Science, 217-225.
- [19] Kaggle. 2022. House Sales in King County, USA veri seti. <https://www.kaggle.com/datasets/harlfoxem/housesalesprediction> (Erişim Tarihi: 14.06.2022).
- [20] Alasmay, F. 2022. linear-regression-numpy. [https://github.com/farisalasmay/linear-regression-numpy/blob/master/kc\\_house\\_train\\_data.csv](https://github.com/farisalasmay/linear-regression-numpy/blob/master/kc_house_train_data.csv) (Erişim Tarihi: 14.06.2022).
- [21] Fisher, A. 2022. Predicting King County House Prices with Multiple Linear Regression. <https://medium.com/analytics-vidhya/predicting-king-county-house-prices-with-multiple-linear-regression-84de5feeafb2> (Erişim Tarihi: 19.06.2022).
- [22] Farrell, S. 2018. Comparison of Data Mining Models to Predict House Prices. ACADEMIA, 1-9.

## Olasılıklı Meteorolojik Kuraklık Analizi: Göller Yöresinde Bir Uygulama

Ali Demir KESKİNER\*<sup>1</sup>, Oğuz ŞİMŞEK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Yapılar ve Sulama Bölümü, 63050, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, İnşaat Mühendisliği Bölümü, 63050, Şanlıurfa, Türkiye

(Alınış / Received: 02.12.2022, Kabul / Accepted: 27.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

### Anahtar Kelimeler

Göller yöresi,  
Meteorolojik kuraklık,  
SYİ,  
Frekans analizi

**Öz:** Akdeniz bölgesinin Göller Yöresinde katma değeri yüksek tarım ürünleri yetiştirilmektedir. Bu çalışmada; Göller Yöresinde bulunan üç meteoroloji gözlem istasyonunun 3, 6 ve 12 aylık periyotları için elde edilen Standartlaştırılmış Yağış İndeksi (SYİ) serilerine frekans analizi uygulanarak meteorolojik kuraklığın izlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, Göller Yöresinde bulunan Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarında 1980-2021 hidrolojik yılları arasında elde edilen aylık toplam yağış miktarları kullanılarak her bir istasyonun 3, 6 ve 12 aylık periyotlar için SYİ değerleri hesaplanmıştır. SYİ serileri 1980-2011 ve 2012-2021 hidrolojik yıllarını temsil edecek şekilde ikiye bölünerek 1980-2011 dönemine frekans analizi uygulanmıştır. Frekans analizine dahil edilmeyen son on yılı temsil eden 2012-2021 dönemi için hesaplanan SYİ değerlerinin gerçekleştiren yinelenme yılları; 1980-2011 dönemini temsil eden en uygun olasılık dağılım modelleri kullanılarak hesaplanmıştır. Son 10 yılın SYİ değerlerinin yinelenme yılları esas alındığında Isparta, Eğirdir ve Seydişehir istasyonlarında her periyot ve dönemde en az bir kez 5 yıl ve üzerinde yinelenmeye sahip kurak dönemlerin gerçekleştiği ve istasyonların meteorolojik kuraklık riski altında olduğu saptanmıştır. Seydişehir istasyonunun, Isparta ve Eğirdir istasyonlarına göre gelecek yıllarda daha şiddetli kuraklıklara maruz kalacağı öngörülmüştür.

## Probabilistic Meteorological Drought Analysis: An Application in the Lake District

### Keywords

Lake district,  
Meteorological drought,  
SPI,  
Frequency analysis

**Abstract:** The Lake District located in the Mediterranean region, and high-value agricultural products are grown. This study aims to monitor meteorological drought by applying frequency analysis to the Standardized Precipitation Index (SPI) series obtained for 3, 6, and 12-month periods of three meteorological observation stations in the Lake District. In this context, the SPI values of each station for the 3, 6, and 12-month periods were calculated by using the monthly total precipitation amounts for the 1980-2021 hydrological years obtained from Isparta, Egirdir, and Seydisehir meteorological observation stations located in the lakes region. The SPI series obtained were divided into two parts to represent the hydrological years 1980-2011 and 2012-2021 and then frequency analysis was performed on the SPI series of the 1980-2011 period. The recurrence interval in years of SPI values for the period 2012-2021 which represents the last ten years not included in the frequency analysis, was calculated using the most suitable probability distribution models representing the 1980-2011 period. Based on return years of the SPI values in the last 10 years, a drought event with 5-year return periods or more has occurred at least once in each period at Isparta, Egirdir, and Seydisehir stations and it has been determined that the stations are at risk of meteorological drought. It is likely that Seydisehir station will be exposed to more severe droughts in the near future compared to Isparta and Egirdir stations.

### 1. Giriş

Kuraklık, canlıların yaşamında olumsuz etkilere yol açabilecek meteorolojik kökenli bir afettir [1]. Bu

nedenle, kuraklığın meydana gelme sebeplerini incelemek; küresel ısınma ve iklim değişiminin kuraklığa etkisini saptayabilmek adına uzun dönem iklim elemanlarının analiz edilmesi oldukça önemli

\*İlgili yazar: adkeskiner@harran.edu.tr



hale gelmektedir. Kuraklığın türleri ve etkilerinin bölgeden bölgeye farklılık göstermesi kuraklık tanımının bölgeye ve sektörlere göre değişmesine neden olmaktadır. En yalın haliyle kuraklık; canlıların yaşamsal faaliyetleri için ihtiyaç duyulan su talebinin karşılanamaması olarak tanımlanabilir [2]. Günümüzde küresel bir sorun haline gelen kuraklığın başlangıç ve bitiş sürelerinin belirsizliği çarpan etkisi oluşturarak birçok doğal ve beşerî kaynakları olumsuz yönde etkileyebilmektedir [3, 4].

Son yıllarda küresel ısınma ile birlikte meteorolojik hava olaylarında meydana gelen ekstrem değişimler ülkemizi de etkisi altına almaktadır. Yarı kurak iklim kuşağında bulunan ülkemizde, güney ve batı bölgelerde sıcaklıkların artması beklenirken yağış miktarlarında azalmalar öngörülmektedir. Nitekim, coğrafi bölgelerimizin tamamında 1970'lerin başından beri mevsimlerde oluşabilen meteorolojik, tarımsal ve hidrolojik kuraklığın yinelenmesi ve şiddetinde artışlar söz konusudur [5, 6]. Dolayısıyla, kuraklıkta meydana gelen değişikliklerin belirlenip olası kuraklıkların analiz edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması bir ihtiyaç haline gelmektedir. Kuraklığın izlenmesinde kuraklığın ilk aşaması olarak kabul edilen meteorolojik kuraklığın zamansal değişiminin bilinmesi su kaynaklarının yönetimi ve risklerin paylaşımı açısından göz ardı edilemeyecek bir husus olarak değerlendirilmektedir. Meteorolojik kuraklığın başlangıç ve bitiş zamanının, süresinin, şiddetinin ve yerinin belirsiz olması kuraklığı tanımlamak ve izlemek amacıyla birçok yöntemin geliştirilmesine sebep olmuştur [7-10]. Meteorolojik kuraklığın teorik olarak belirlenmesinde sadece yağış verilerine ihtiyaç duyan Standartlaştırılmış Yağış İndeksi (SYİ) en çok kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Yağış serilerini tek bir sayısal değere dönüştüren Standartlaştırılmış Yağış İndeksi (SYİ) McKee vd. [11] tarafından kuraklığı tanımlamak ve izlemek amacıyla geliştirilmiştir. SYİ yöntemi, gamma dağılımına uydurulmuş yağış verileri için, seçilmiş bir zaman dilimi içinde yağışın ( $X_i$ ) ortalamadan ( $X_{ort}$ ) olan farkının standart sapmaya ( $\sigma$ ) bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu metodun hesaplama kolaylığı ve sadece yağış verilerine ihtiyaç duymasından dolayı dünyada farklı araştırmacılar tarafından meteorolojik kuraklığın analizinde oldukça sık tercih edilmektedir [4, 12-19].

Kuraklık ile ilgili çalışmalarda kuraklık indis serilerine frekans analizi uygulanmasıyla meteorolojik kuraklık olasılıksal olarak da ifade edilebilmektedir [20-22]. İklim değişikliği ile birlikte su kıtlığının diğer bir ifadeyle kuraklığın frekansını artırması ve küresel boyutta mevcut kullanılabilir tatlı su kaynaklarının %70'inin tarım sektöründe kullanılması tarımsal üretimi olumsuz etkilemektedir [23, 24]. Bu bağlamda, katma değeri yüksek tarım ürünlerinin yetiştirildiği Göller Yöresinde kuraklığın izlenmesi oldukça önem arz etmektedir.

Yürütülen bu çalışmada:

1. Göller Yöresinde bulunan Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarının 1980-2021 hidrolojik yılları için 3, 6 ve 12 aylık periyotlar ve bu periyotların her farklı dönemi için SYİ serilerinin elde edilmesi,
2. Hesaplanan SYİ serilerinin; 1980-2011 ve 2012-2021 hidrolojik yıllarını temsil edecek şekilde ikiye ayrılması ve 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerine frekans analizi uygulanarak olasılık dağılım modellerinin belirlenmesi,
3. Her istasyon için 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım modelleri kullanılarak 2012-2021 hidrolojik yılları için hesaplanan SYİ indeks değerlerinin son 10 yıl içerisinde meydana gelen yinelenme (tekerrür) yılları esas alınarak meteorolojik kuraklığın izlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Materyal

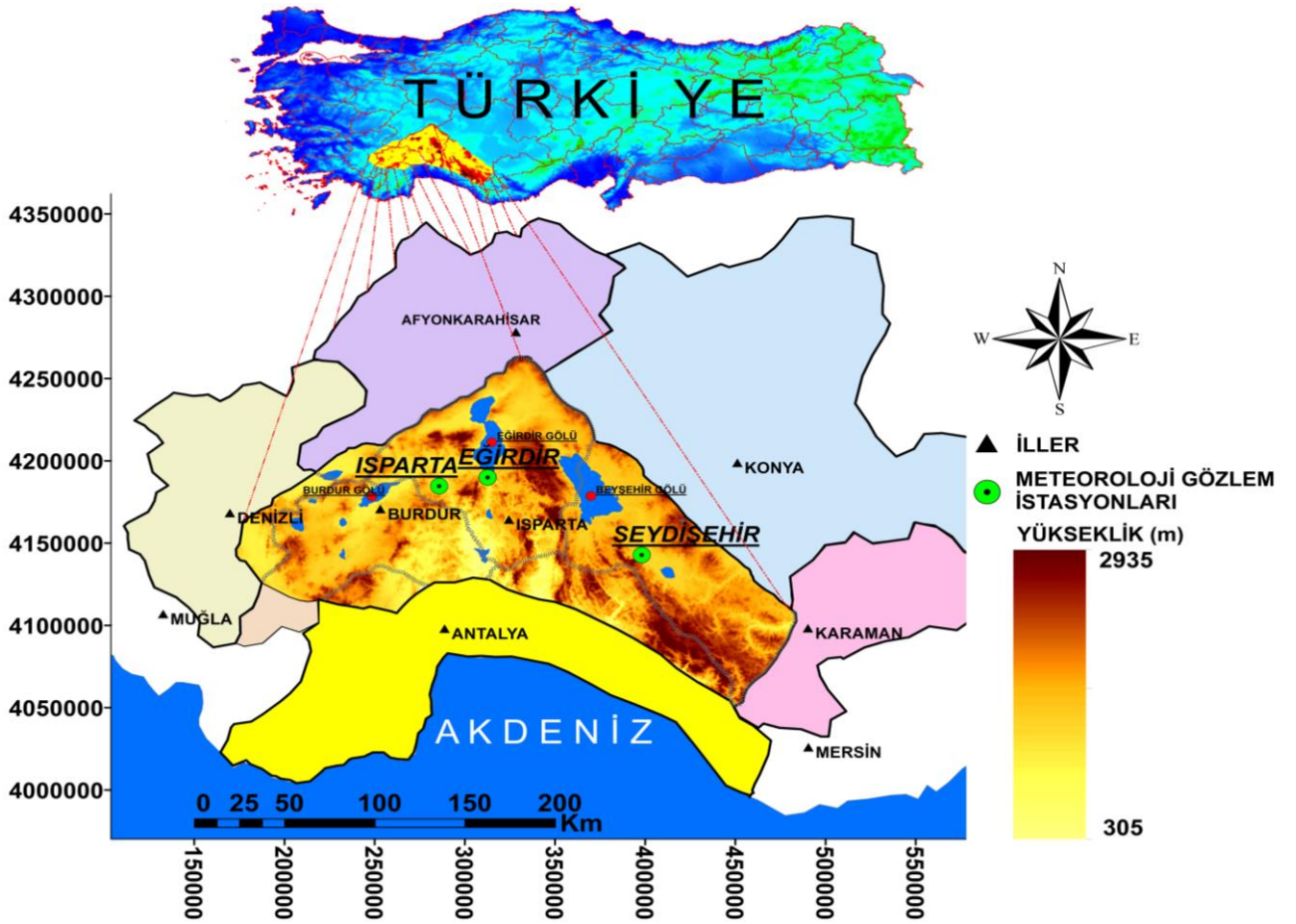
Çalışmanın yürütüldüğü Göller Yöresi (Şekil 1); Batı Akdeniz'in kuzeyi ile Orta Anadolu ve Ege bölgesine doğru yayılım gösteren Afyonkarahisar, Denizli, Konya, Antalya ve Burdur illerinin bir kısmı ile Isparta ilinin tamamını kapsayan bir çok büyüklü küçükölü gölün bulunduğu havza olarak tasvir edilebilir [25].

Yapılan çalışmada, Devlet Meteoroloji Genel Müdürlüğüne ait Göllere Yöresinde bulunan Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarında 1980-2021 Hidrolojik Yılları (Su Yılları) arasında gözlemlenen aylık toplam yağış serileri meteorolojik kuraklık analizinde kullanılmıştır. Aylık toplam yağış serileri yardımıyla, 3, 6 ve 12 aylık periyotlar ve bu periyotların her farklı dönemi için SYİ değerleri hesaplanarak SYİ serileri elde edilmiştir. İstasyon bilgileri ve yıllık toplam yağış serilerine ait istatistikler Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma bölgesinin en doğusunda Seydişehir istasyonu, en batısında ise Isparta istasyonu bulunmaktadır. Ele alınan istasyonlarda minimum ve maksimum yıllık toplam yağışlar 333 mm ile 1256 mm arasında değişirken, bu istasyonlar arasında en büyük ortalama yıllık toplam yağış değeri Eğirdir istasyonunda 806 mm olarak elde edilmiştir. Yağış verilerinde en büyük standart sapma ve çarpıklık değeri Seydişehir istasyonunda, en büyük baskınlık değeri ise Eğirdir istasyonunda elde edilmiştir.

### 2.2. Metot

#### 2.2.1. Standartlaştırılmış yağış indeksi (SYİ)

Kuraklığın belirlenmesinde sadece yağış değişkenine göre analiz yapan yöntemlerden bir tanesi



Şekil 1. Göller yöresinin sayısal yükseklik modeli ve Türkiye'deki konumu

Tablo 1. İstasyonların 1980-2021 su yıllarını kapsayan yıllık toplam yağış serilerine ait tanımlayıcı istatistikleri

Adı	No	Enlem (°)	Boylam (°)	Ölçüm aralığı	Min. (mm)	Mak. (mm)	Ortalama (mm)	Stan. Sap. (mm)	Çarpıklık	Basıklık
Isparta	17240	37.78	30.57	1980-2021	333.60	738.90	514.36	101.63	0.49	-0.15
Eğirdir	17882	37.84	30.87	1980-2021	476.20	1256.90	805.99	144.25	0.49	1.47
Seydişehir	17898	37.43	31.85	1980-2021	474.90	1202.00	762.12	149.27	0.65	1.17

Standartlaştırılmış Yağış İndeksi (SYİ) yöntemidir [8]. Yağış toplamalarına gamma olasılık yoğunluk fonksiyonunu uydurulması esasına dayanan SYİ yöntemi Eşitlik 1'de verildiği gibi aylık yağışlar ve uzun dönemli yağış ortalamaları arasındaki farkın standart sapmaya bölünmesiyle normalize edilerek saptanabilmektedir.

$$SYİ = \frac{x_{ij} - x_{im}}{\sigma} \quad (1)$$

Burada;  $x_{ij}$ ,  $i$ . yağış istasyonundaki  $j$ . gözlemdaki aylık yağışı;  $x_{im}$ , uzun dönemli yağış ortalamasını ve  $\sigma$  standart sapmayı ifade etmektedir.

SYİ değerinin; sıfırın altına düştüğü dönemler kuraklığın olduğu dönemler olarak kabul edilirken, pozitif değere sahip dönemler kuraklığın bittiği, yani yağışlı dönemler olarak değerlendirilir. SYİ değerleri sürekli olarak negatif ise bu zaman periyodu kurak dönem olarak tanımlanır. SYİ yöntemi kuraklık şiddetleri ve buna bağlı kuraklık sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir [11, 26].

Tablo 2. SYİ kuraklık sınıflandırılması

İndis Değeri	Kuraklık Sınıfları
$2.0 > SYİ$	Aşırı yağışlı (AY)
$1.5 < SYİ \leq 2.0$	Çok yağışlı (ÇY)
$1.0 < SYİ \leq 1.5$	Orta yağışlı (OY)
$0 < SYİ \leq 1.0$	Hafif yağışlı (HY)
$-1.0 < SYİ \leq 0$	Hafif kurak (HK)
$-1.5 < SYİ \leq -1.0$	Orta kurak (OK)
$-2.0 < SYİ \leq -1.5$	Çok kurak (ÇK)
$-2.0 \leq SYİ$	Aşırı kurak (AK)

## 2.2.2. Frekans analizi

Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarının 1980-2021 hidrolojik yılları için 3, 6 ve 12 aylık periyotlarında hesaplanan SYİ serileri; 1980-2011 ve 2012-2021 hidrolojik yıllarını temsil edecek şekilde ikiye ayrılmıştır. İkiye ayrılan bu serilerden 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerine uygulanan frekans analizleri BestFit [27] ortamında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen olasılık dağılımlarının uygunluk testleri, %5 güven düzeyinde

Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır [28]. 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serileri için belirlenen olasılık dağılımlarına ilişkin “frekans faktör eşitliği” [29] kullanılmak suretiyle 2012-2021 hidrolojik yıl için hesaplanan SYİ indeks değerlerinin son 10 yıl içerisinde meydana gelen yinelenme (tekerrür) yılları her istasyon için ayrı ayrı elde edilmiştir (Eşitlik 2).

$$\left. \begin{aligned} X_{p\%} &= \bar{X} + K_{p\%}S \\ Tr &= \frac{1}{P\%} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

Burada:  $S$ , standart sapmayı;  $\bar{x}$ , frekans analizine tabi tutulan veri setinin ortalamasını;  $X_{p\%}$ , incelenen değişkenin belirlenen olasılık düzeyinde ( $P\%$ ) beklenen değerini;  $Tr$ , belirlenen olasılık düzeyinin yinelenme yılı ve  $K_{p\%}$ , frekans faktörü olup, belirlenen olasılık düzeyinde ( $P\%$ ) verilen frekans dağılımının bir özelliğidir. Yağış ve kuraklık ters orantılı olaylardır. SYİ serilerine yapılan frekans analizlerinde belli bir olasılıkta beklenen SYİ değerlerinin küçülmesi olma olasılıklarının azalması anlamına gelmektedir.

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1. SYİ kuraklık analizi sonuçları

Göller yöresinde Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarının 1980-2021 hidrolojik yılları SYİ serilerinin 3, 6 ve 12 aylık tüm periyotların ve bu periyotların her farklı dönemini kapsayan ortalama meteorolojik kuraklık oluşum yüzdesi sırasıyla; %49, %47 ve %45 olarak gerçekleşmiştir (Tablo 3). Isparta ve Eğirdir istasyonlarının 3 aylık zaman periyodunun 1. dönemleri (SYİ3-1) dışında 3 gözlem istasyonunda da kurak oluşumunun %50'nin altında meydana geldiği bulunmuştur. Altı aylık zaman periyodu için ise benzer bir şekilde Isparta ve Eğirdir istasyonlarının 6 aylık zaman periyodunun ilk döneminde (Ekim-Mart) SYİ6-1 dışında, üç istasyonda da kuraklığın %50'nin altında gerçekleştiği tespit edilmiştir. Seydişehir istasyonunun 12 aylık zaman periyodunda kuraklık oluşumu %45 olmuştur. Seydişehir istasyonunun diğer iki istasyona göre nispeten daha yağışlı bir karaktere sahip olduğu görülmektedir. Isparta ve Eğirdir istasyonlarının 12 aylık zaman periyodunda

ise kuraklık oluşumu sırasıyla %57 ve %52 olarak gerçekleşmiştir.

Isparta, Eğirdir ve Seydişehir istasyonlarının SYİ yöntemi ile kuraklık şiddeti farklı kategorilere göre sınıflandırılarak incelenmiştir. Hakim kuraklık sınıfının Tablo 4'te görüldüğü üzere “Hafif kurak” ve “Hafif yağışlı” olduğu belirlenmiştir. Bu istasyonlarda; 3, 6 ve 12 aylık tüm periyotların “Hafif kurak” ve “Hafif yağışlı” iklim sınıflarının oluşum yüzdeleri ortalama %30 ve %37 olarak gerçekleşmiştir. Tüm istasyonlarda kurak dönemlerin (AK, ÇK, OK ve HK) oluşum yüzdelerinin toplamının en yüksek olduğu dönemler ise; Isparta istasyonunda SYİ6-1 ve SYİ12 dönemlerinde aynı değerle %57.2, Eğirdir istasyonunda Isparta istasyonu ile aynı dönemlerde (SYİ6-1 ve SYİ12) %52.4, Seydişehir istasyonunda SYİ3-2 ve SYİ3-4 dönemlerinde aynı değerle %47.6 olarak gerçekleştiği görülmektedir. Isparta ve Eğirdir istasyonlarında çalışma kapsamında, zaman ölçeğinin büyümesiyle (6 aylıktan 12 aylığa) kuraklık oluşumunun artış eğilimine girdiği tespit edilmiştir.

İstasyonların 1980-2021 hidrolojik yılları arasında her farklı zaman periyodu ve dönemi için hesaplanan kuraklık şiddetleri yardımıyla SYİ serilerinin de görülen en büyük kuraklık şiddetleri ve en uzun ardışık meydana gelen kurak yıllar ise Tablo 5'te verilmiştir. Tablo 5 incelendiğinde, en şiddetli geçen hidrolojik yıl Eğirdir istasyonunda 1998-1999 su yılında -2.92 şiddetinde SYİ3-3 döneminde gerçekleşmiştir. En uzun süren ardışık kuraklık ise 10 yıl ile yine Eğirdir istasyonunda SYİ12 periyodunda 1984-1994 yılları arasında meydana geldiği görülmektedir. İkinci olarak en şiddetli kuraklığın yaşandığı istasyon ise 1990 su yılının SYİ3-2 döneminde, -2.46 değeri ile Isparta istasyonudur. Yine ikinci olarak en uzun süren ardışık geçen kurak dönem (1988-1994) 6 yıl ile Isparta istasyonunda yaşanmıştır. Seydişehir istasyonunda ise 2012 su yılında SYİ3-4 döneminde en büyük kuraklık şiddeti -2.41 olarak meydana gelmiştir. Ardışık geçen kurak dönem (1988-1993/2003-2008) ikişer dönem 6 yıl süre ile Isparta istasyonunda yaşanmıştır. Seydişehir istasyonunun daha öncede değinildiği üzere, Isparta ve Eğirdir istasyonlarına nazaran daha yağışlı bir karaktere sahip olduğu Tablo 5'te verilen bulgularla örtüşmekle birlikte şiddetli kuraklıklara maruz kaldığıda dikkat çekmektedir.

**Tablo 3.** Araştırmada kullanılan İstasyonların 1980-2021 hidrolojik yıllarında gerçekleşen kurak dönemlerin oluşum yüzdeleri (%)

Periyotlar	Dönemler	Dönemlerin Kapsadığı Aylar	Isparta	Eğirdir	Seydişehir
SYİ3	SYİ3-1	Ekim, Kasım, Aralık	50	50	45
	SYİ3-2	Ocak, Şubat, Mart	43	38	48
	SYİ3-3	Nisan, Mayıs, Haziran	43	45	40
	SYİ3-4	Temmuz, Ağustos, Eylül	48	43	48
SYİ6	SYİ6-1	Ekim-Mart	57	52	45
	SYİ6-2	Nisan-Eylül	43	45	45
SYİ12	SYİ12	Ekim-Eylül	57	52	45
		Ortalama	49	47	45

**Tablo 4.** İstasyonlarının 1980-2021 hidrolojik yıllarında farklı zaman periyotlarına bağlı kuraklık sınıflarının oluşum yüzdeleri (%)

	Periyot	AK	ÇK	OK	HK	HY	OY	ÇY	AY
ISPARTA	SYİ3-1	4.8	2.4	11.9	31.0	40.5	2.4	2.4	4.8
	SYİ3-2	4.8	4.8	9.5	23.8	40.5	14.3	0.0	2.4
	SYİ3-3	2.4	9.5	7.1	23.8	42.9	7.1	4.8	2.4
	SYİ3-4	2.4	4.8	9.5	31.0	31.0	19.0	2.4	0.0
	SYİ6-1	2.4	2.4	9.5	42.9	23.8	7.1	9.5	2.4
	SYİ6-2	2.4	7.1	7.1	26.2	38.1	14.3	4.8	0.0
	SYİ12	0.0	7.1	14.3	35.7	26.2	4.8	11.9	0.0
	<b>Ortalama</b>	<b>2.7</b>	<b>5.4</b>	<b>9.9</b>	<b>30.6</b>	<b>34.7</b>	<b>9.9</b>	<b>5.1</b>	<b>1.7</b>
EĞİRDİR	SYİ3-1	0.0	11.9	7.1	31.0	35.7	9.5	2.4	2.4
	SYİ3-2	0.0	7.1	14.3	16.7	45.2	14.3	0.0	2.4
	SYİ3-3	4.8	4.8	2.4	33.3	38.1	16.7	0.0	0.0
	SYİ3-4	7.1	2.4	2.4	31.0	47.6	2.4	7.1	0.0
	SYİ6-1	2.4	4.8	9.5	35.7	33.3	9.5	2.4	2.4
	SYİ6-2	4.8	2.4	9.5	28.6	33.3	21.4	0.0	0.0
	SYİ12	2.4	4.8	7.1	38.1	35.7	7.1	2.4	2.4
	<b>Ortalama</b>	<b>3.1</b>	<b>5.4</b>	<b>7.5</b>	<b>30.6</b>	<b>38.4</b>	<b>11.6</b>	<b>2.0</b>	<b>1.4</b>
SEYDİŞEHİR	SYİ3-1	4.8	4.8	7.1	28.6	38.1	14.3	0.0	2.4
	SYİ3-2	2.4	4.8	11.9	28.6	40.5	7.1	2.4	2.4
	SYİ3-3	2.4	9.5	7.1	21.4	47.6	7.1	0.0	4.8
	SYİ3-4	4.8	4.8	4.8	33.3	35.7	11.9	2.4	2.4
	SYİ6-1	2.4	4.8	9.5	28.6	35.7	11.9	7.1	0.0
	SYİ6-2	2.4	7.1	9.5	26.2	38.1	9.5	7.1	0.0
	SYİ12	2.4	4.8	9.5	28.6	33.3	16.7	2.4	2.4
	<b>Ortalama</b>	<b>3.1</b>	<b>5.8</b>	<b>8.5</b>	<b>27.9</b>	<b>38.4</b>	<b>11.2</b>	<b>3.1</b>	<b>2.0</b>

\* Aşırı kurak (AK), Çok kurak (ÇK), Orta kurak (OK), Hafif kurak (HK), Hafif yağışlı (HY), Orta yağışlı (OY), Çok yağışlı (ÇY), Aşırı yağışlı (AY)

**Tablo 5.** Farklı zaman periyotları ve dönemlerde istasyonlarda görülen en şiddetli kuraklık değerleri ve kurak geçen ardışık yıllar

	Isparta		Eğirdir		Seydişehir	
	Şiddetli Kuraklık (Su Yılı / Şiddet)	Kurak Dönem (Tarih / Yıl)	Şiddetli Kuraklık (Su Yılı / Şiddet)	Kurak Dönem (Tarih / Yıl)	Şiddetli Kuraklık (Su Yılı / Şiddet)	Kurak Dönem (Tarih / Yıl)
SYİ3-1	1999-2000 / -2.14	1984-1988 / 4	2015-2016 / -1.81	1982-1988 / 6	1999-2000 / -2.22	2004-2007 / 3
SYİ3-2	1989-1990 / -2.46	1988-1993 / 5	1990-1991 / -1.96	1988-1992 / 4	1996-1997 / -2.09	1988-1993 / 5
SYİ3-3	1998-1999 / -2.38	2003-2008 / 5	1998-1999 / -2.92	2004-2010 / 6	2006-2007 / -2.28	2003-2008 / 5
SYİ3-4	1992-1993 / -2.18	1984-1987 / 3	1992-1993 / -2.68	1984-1988 / 4	2011-2012 / -2.41	1981-1985 / 4
SYİ6-1	1999-2000 / -2.39	1984-1987 / 3	1990-1991 / -2.19	1984-1991 / 7	2000-2001 / -2.38	1981-1985 / 4
SYİ6-2	1988-1989 / -2.26	1997-2001 / 4	1980-1981 / -2.41	1983-1986 / 3	1984-1985 / -2.06	1982-1986 / 4
SYİ12	1999-2000 / -1.98	1988-1994 / 6	2006-2007 / -2.50	1984-1994 / 10	2000-2001 / -2.03	1982-1986 / 4

### 3.2. Frekans analizi sonuçları

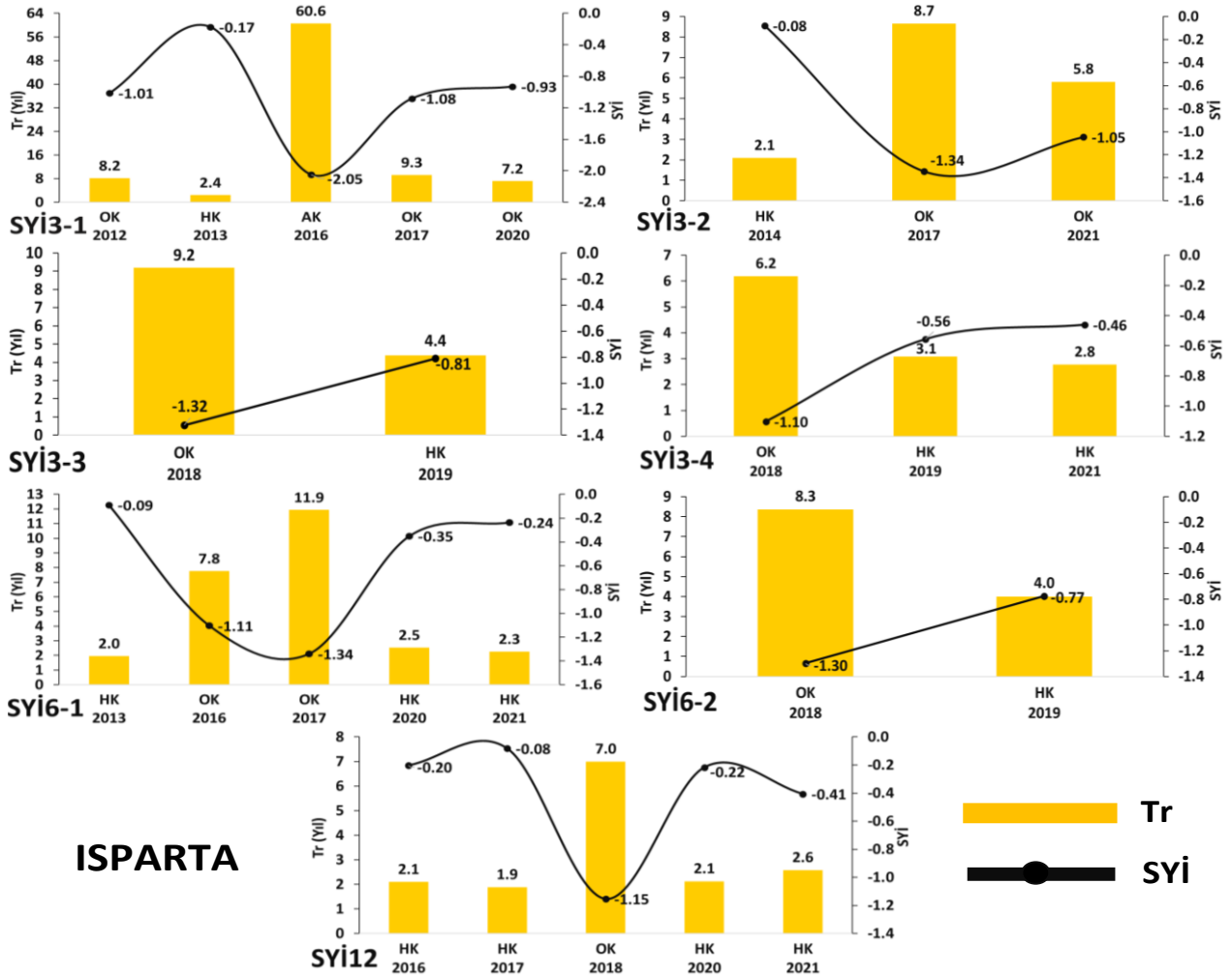
Isparta, Eğirdir ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarının 1980-2021 hidrolojik yılları için 3, 6 ve 12 aylık periyotlar ve bu periyotların farklı dönemlerini temsil eden SYİ serileri hesaplanmıştır. Bu seriler; 1980-2011 ve 2012-2021 hidrolojik yıllarını temsil edecek şekilde ikiye ayrılarak 1980-2011 hidrolojik yılları için frekans analizi uygulanmıştır. Frekans analizi sonucunda yapılan Kolmogorov-Smirnov uygunluk testine göre 21 adet SYİ serisi 4 farklı olasılık dağılımı ile uyum göstermiştir. Yedi farklı periyotta; Isparta 3, Eğirdir 4, Seydişehir istasyonunun ise 3 farklı olasılık dağılımı ile temsil edildiği görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6'da verilen 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım fonksiyonlarını kullanılarak kurak dönemleri temsilen 2012-2021 hidrolojik yılları için hesaplanan sıfırdan küçük SYİ indeks değerlerinin hangi yinelenme

süresinde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Diğer bir ifadeyle; 2012-2021 yılları için elde edilen sıfırdan küçük SYİ değerleri 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım modeline göre son 10 yıl içerisinde hangi yinelenme yılı ile gerçekleştiği hesaplanmıştır. Bu kapsamda; Isparta istasyonuna ait 2012-2021 hidrolojik yılları için hesaplanan sıfırdan küçük SYİ değerleri ve yinelenme yılları (Tr) Şekil 2'de verilmiştir.

**Tablo 6.** İstasyonlarının 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım modelleri

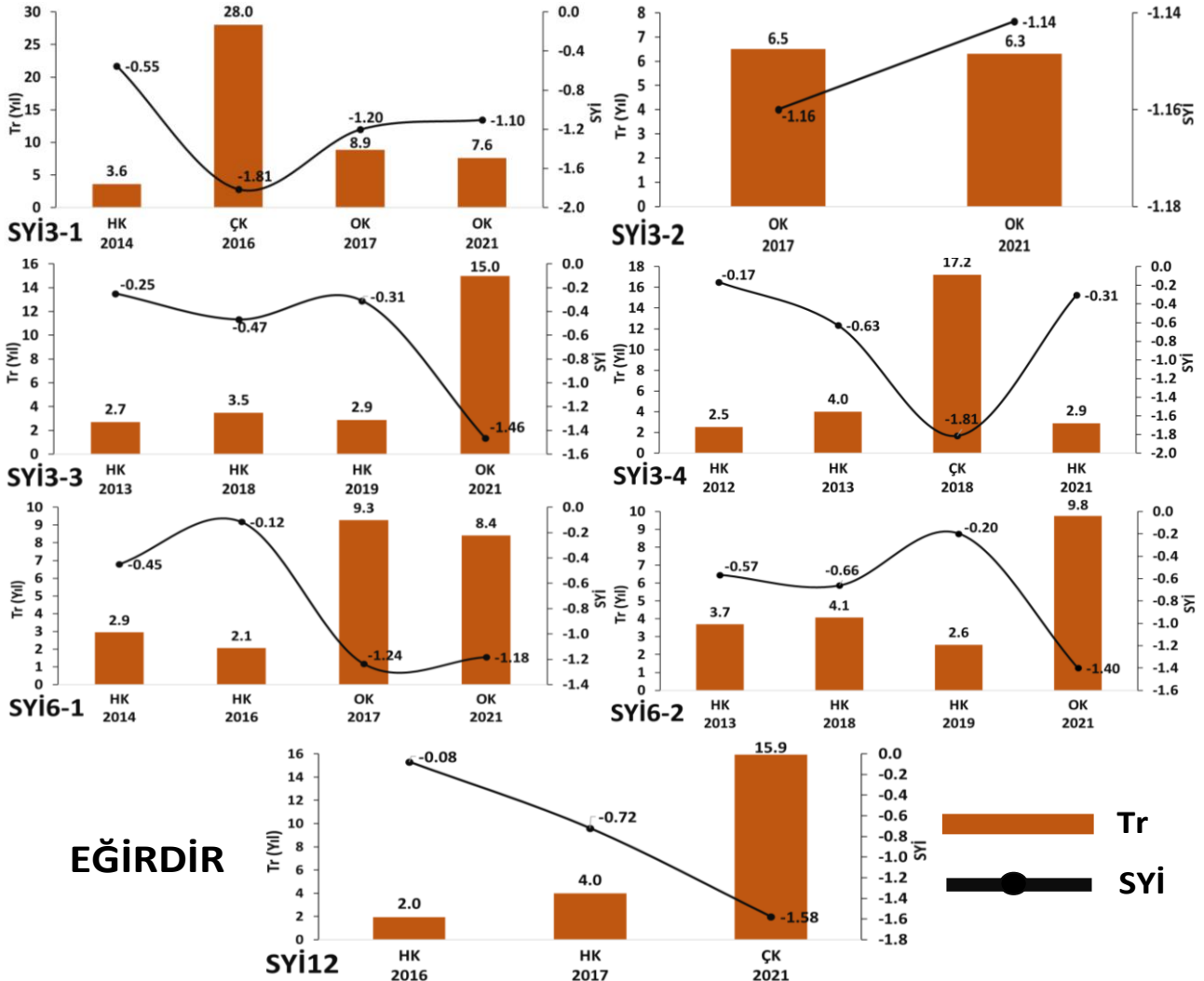
Periyot	Isparta	Eğirdir	Seydişehir
SYİ3-1	Log-Lojistik	Normal	Weibull
SYİ3-2	Weibull	Normal	Lojistik
SYİ3-3	Lojistik	Lojistik	Lojistik
SYİ3-4	Lojistik	Weibull	Lojistik
SYİ6-1	Log-Lojistik	Lojistik	Lojistik
SYİ6-2	Weibull	Weibull	Lojistik
SYİ12	Lojistik	Log-Lojistik	Normal



**Şekil 2.** Isparta meteoroloji gözlem istasyonunun farklı periyotlar için 2012-2020 hidrolojik yıllarında gerçekleşen kurak dönem SYİ indeks değerleri ve bu değerlerin 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım fonksiyonları kullanılarak hesaplanan yinelenme (Tr) yılları

Şekil 2'de görüldüğü üzere; Isparta istasyonunun SYİ3-1 döneminin (Ekim, Kasım, Aralık) 2012-2021 hidrolojik yılları dikkate alındığında ÇK hariç diğer bütün kuraklık sınıflarının (HK, OK, AK) son on yıl içerisinde oluştuğu görülmektedir. Özellikle de 2016 yılında 60.6 yıl yinelenmeli -2.05 şiddetinde meydana gelen kuraklık 2012-2021 yıllarında Isparta istasyonunun AK ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir. Yinelenme süresi 5 yıldan büyük olan kuraklık şiddetleri dikkate alındığında; 2012, 2017 ve 2020 yıllarında sırasıyla 8.2, 9.3 ve 7.2 yinelenmeli-1.01, -1.08 ve -0.93 şiddetinde OK'e oluşum göstermiştir. SY3-2 döneminde (Ocak, Şubat, Mart); 2017 ve 2021 yıllarında yinelenme süresi 5 yıldan büyük sırasıyla 8.7 ve 5.8 yinelenmeli -1.34 ve -1.05 şiddetinde OK gözlenmiştir. SY3-3 (Nisan, Mayıs, Haziran) döneminde meydana gelen en büyük kuraklık; 2018 yılında gerçekleşen 9.2 yinelenmeli -1.32 kuraklık şiddetinde OK'dır. SYİ3-4 döneminde (Temmuz, Ağustos, Eylül); 2019 ve 2021 yıllarında gerçekleşen HK dışında 6.2 yıl yinelenmeli 2018 yılında meydana gelen -1.10 şiddetinde OK bu dönemde gözlemlenen en büyük kuraklıktır. SYİ6-1 döneminde (Ekim-Mart); 2013, 2020 ve 2020 HK'nin

gözlemlendiği yıllardır. Altıncı periyodun 1. döneminde 2016 ve 2017 yıllarında sırasıyla 7.8 ve 11.9 yıl yinelenmeli -1.1 ve -1.34 şiddetinde OK gerçekleşmiştir. SYİ6-2 döneminde (Nisan-Eylül); 2018 ve 2019 hidrolojik yıllarında sırasıyla 8.3 ve 4 yıl yinelenmeli -1.30 ve -0.77 şiddetinde OK ve HK oluşum göstermiştir. SYİ12 döneminde (Ekim-Eylül); 12 aylık periyotluk bu dönemde 2016, 2017, 2020 ve 2021 yıllarında HK meydana gelmiştir. Kuraklık şiddeti olarak (SYİ=-1.15) 7 yıl yinelenmeli OK bu dönemin yaşandığı en büyük kuraklıktır. Sonuç olarak, Isparta istasyonunda frekans analizi uygulanarak elde edilen bulgular neticesinde; 2012-2021 hidrolojik yıllarında hesaplanan SYİ indeks değerlerine göre Isparta istasyonunda tüm periyotlarda en az bir kez "Hafif" ve "Orta" kuraklık gözlemlenmiştir. Dolayısıyla on yıllık periyot dikkate alındığında gelecek yıllarda Isparta istasyonunda HK'ye göre daha fazla risk oluşturabilecek Tr=5 yıl yinelenmenin üstünde beklenen "Orta" kuraklığın gerçekleşme olasılığı yüksektir. Bu kapsamda; Şener & Şener [30] göller yöresinde SYİ yöntemiyle yaptıkları çalışmalarında benzer bulgular elde ederek bölgenin meteorolojik kuraklık riski altında olduğunu saptamıştır.

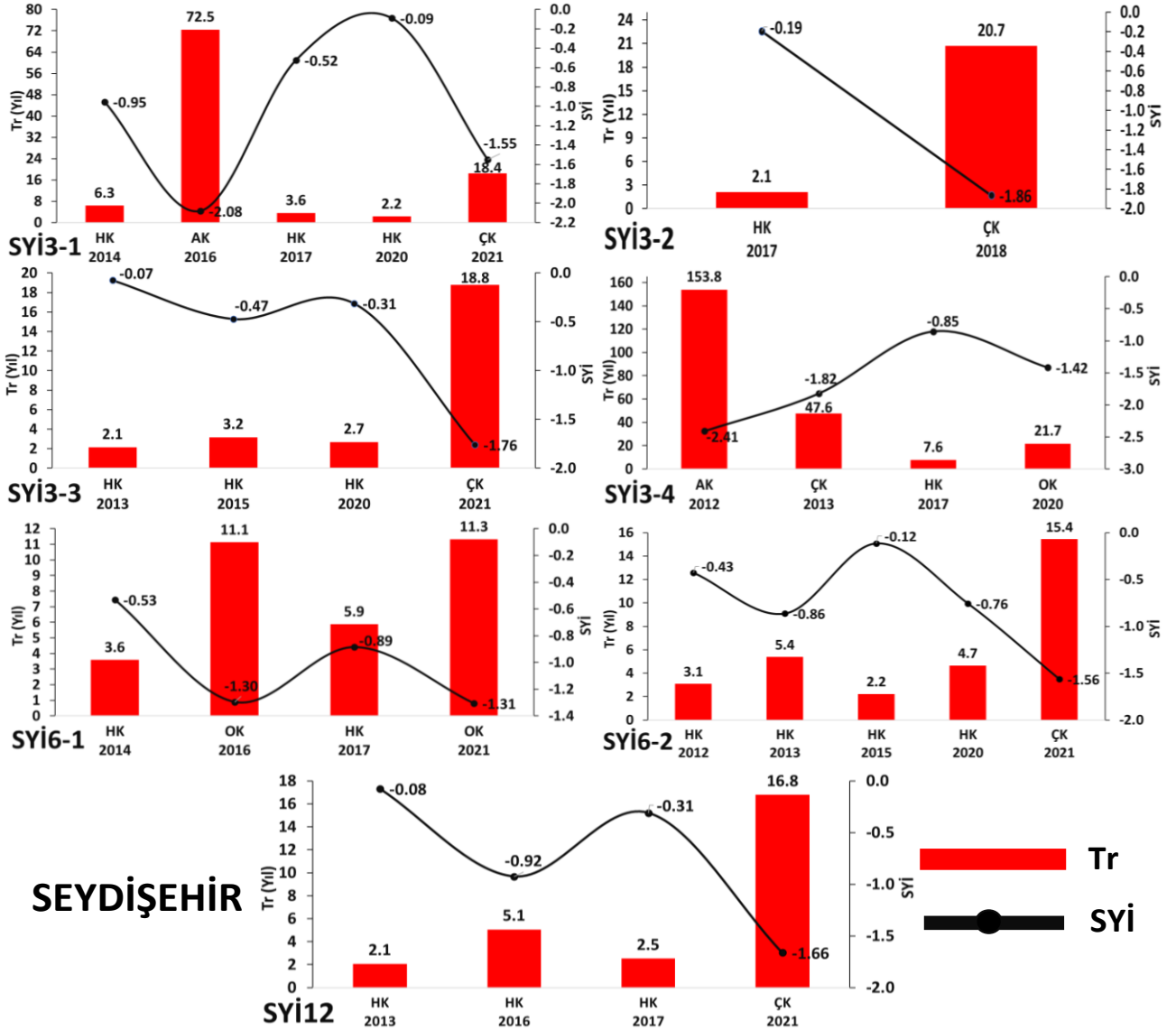


**Şekil 3.** Eğirdir meteoroloji gözlem istasyonunun farklı periyotlar için 2012-2020 hidrolojik yıllarında gerçekleşen kurak dönem SYİ indeks değerleri ve bu değerlerin 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım fonksiyonları kullanılarak hesaplanan yinelenme (Tr) yılları

Şekil 3 incelendiğinde ise Eğirdir meteoroloji gözlem istasyonunun Isparta istasyonundan sağlanan bulgular ile benzeşim gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak en büyük fark Isparta istasyonunda 3. Periyodun 1. Döneminde (SYİ3-1) 60.6 yıl yinelenmeli -2.05 şiddetinde meydana gelen ÇK dönem Isparta istasyonunda 2012-2021 hidrolojik yıllarında oluşan en ekstrem kuraklık iken; Eğirdir istasyonunda SYİ3-1, SYİ3-4 ve SYİ12 periyotlarında sırasıyla 28, 17.2 ve 15.9 yıl yinelenmeli ÇK'nın gerçekleştiği saptanmıştır. HK tüm periyotlarda gözlemlenirken OK ise 3. Periyodun 4. Dönemi (SYİ3-4) haricinde diğer tüm periyotlarda oluşmuştur. Sonuç olarak; Eğirdir meteoroloji gözlem istasyonunda 2012-2021 hidrolojik yıllarında meydana gelen ekstrem kuraklıkların (ÇK) Isparta istasyonuna göre daha fazla gerçekleştiği dikkati çekmiştir. Eğirdir istasyonunda on yıllık periyot dikkate alındığında gelecek yıllarda HK ve OK'nın olma olasılıklarının yüksek olduğu göze çarpmakla birlikte ÇK dönemlerinde Eğirdir istasyonunda beklenmesi olasıdır. Elde edilen bu bulgular Aktaş vd. [31] tarafından Eğirdir Gölü havzasında yapılan kuraklık çalışması sonuçlarıyla da örtüştüğü görülmektedir

Şekil 4'te ise Seydişehir istasyonunun 2012-2020 hidrolojik yıllarında gerçekleşen kurak dönem SYİ indeks değerlerinin 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım fonksiyonları yardımıyla hesaplanan yinelenme (Tr) yılları incelediğimizde; Isparta ve Eğirdir meteoroloji gözlem istasyonundan daha farklı bir karakter sergilediğini görmekteyiz.

Diğer iki istasyonda HK ve OK'nın olma olasılıkları benzerlik arz ederken Seydişehir istasyonunda 2012-2020 hidrolojik yıllarında OK oluşumu 3. Periyodun 4. Dönemi (SYİ3-4) ve 6. Periyodun 1. (SYİ6-1) dönemi dışında gerçekleşmemiştir. Üstelik her dönem HK gerçekleşirken SY6-1 periyodu dışında diğer bütün periyotlarda ekstrem kuraklık oluşumları (AK ve ÇK) meydana gelmiştir. Bu ekstrem kuraklıklar, SYİ3-1, SYİ3-2, SYİ3-3, SYİ3-4, SYİ6-2 ve SYİ12 periyotlarında sırasıyla 72.5 (AK), 20.7 (ÇK), 18.8 (ÇK), 153.8 (AK), 15.4 (ÇK) ve 16.8 (ÇK) yinelenme yıllarına sahip kuraklıkları temsil etmiştir. Sonuç olarak; Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonunda 2012-2021 hidrolojik yıllarında meydana gelen ekstrem kuraklıklar dikkat çekmektedir. Üstelik bu kuraklık



**Şekil 4.** Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonunun farklı periyotlar için 2012-2020 hidrolojik yıllarında gerçekleşen kurak dönem SYİ indeks değerleri ve bu değerlerin 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden SYİ serilerinin uyduğu olasılık dağılım fonksiyonları kullanılarak hesaplanan yinelenme (Tr) yılları

oluşumlarının HK, ÇK ve AK şeklinde olması kuraklığın düşük şiddetten daha yüksek şiddete sıçramalar yaparak gerçekleştiğini göstermektedir. Bu nedenle Seydişehir istasyonunda on yıllık periyot dikkate alındığında Isparta ve Eğirdir istasyonlarına göre gelecek yıllarda şiddetli kuraklıklara maruz kalma olasılığının yüksek olacağı öngörülmektedir. Seydişehir istasyonunun şiddetli kuraklık riski taşıdığı Sarış & Gedik [32] tarafından yapılan çalışma ile de uyum göstermektedir. Üstelik; Göller Yöresinde bulunan 36 gölün 20'si son 30 yılda tamamen kurumuş, 16 gölün su seviyelerinde kuraklık nedeniyle ciddi azalmalar meydana gelerek kuraklığın şiddet ve frekansını artırdığı gözlenmiştir [33, 34].

#### 4. Sonuç

Akdeniz bölgesinde bulunan Göller Yöresi, bölgede yürütülen tarımsal, enerji üretim ve turizm faaliyetlerinin yanı sıra ve göçmen kuşların göç

noktası olmasından dolayı oldukça önemli bir bölgedir. Bu faaliyetlerin sürdürülebilir olması açısından, bölgedeki yağış başta olmak üzere meteorolojik parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, Göller Yöresinde bulunan Isparta, Eğirdir, ve Seydişehir meteoroloji gözlem istasyonlarında 42 yıl boyunca kesintisiz kaydedilen yağış verileri kullanılarak farklı zaman periyotlarında bölgenin meteorolojik kuraklık analizi yapılmıştır. Meteorolojik kuraklığın saptanmasında sadece yağış verilerine gereksinim duyan SYİ yönteminden ve frekans analizinden faydalanılmıştır. Yapılan kuraklık analizi sonucunda ardışık olarak gerçekleşen en kurak dönemler Isparta istasyonunda; SYİ12 döneminde 1988-1994 yılları arasında 6 yıl, Eğirdir istasyonunda; SYİ12 döneminde 1984-1994 yılları arasında 10 yıl, Seydişehir istasyonunda ise sırasıyla SYİ-2 ve SYİ-3 dönemlerinde 1988-1993 ve 2003-2008 yılları arasında 5'er yıl devam etmiştir. Ardışık olarak meydana gelen meteorolojik kuraklığın

tarımsal ve hidrolojik kuraklık oluşumunu zincirleme bir reaksiyona dönüştüreceği aşıkardır. Kuraklık afetine çarpan etki yaratan bu durumun tarımsal üretimin yoğun bir şekilde uygulandığı Göller Yöresinde dikkate alınması oldukça önemli bir husustur. SYİ serilerine uygulanan frekans analizi sonuçlarına göre ise 2012-2020 hidrolojik yıllarında gerçekleşen SYİ kuraklık şiddetlerinin 1980-2011 hidrolojik yıllarını temsil eden olasılık dağılım modelleri yardımıyla hesaplanan yinelenme yıllarına göre; her üç istasyonunda farklı yinelenme yıllarında HK, ÇK OK ve AK'ye maruz kaldığı saptanmıştır. Isparta ve Eğirdir istasyonları HK ve OK'den daha çok etkilenirken Seydişehir istasyonunda HK, ÇK ve AK şeklinde kuraklığın düşük şiddetten daha yüksek şiddete sıçramalar yaptığı diğer bir ifadeyle; ekstrem kuraklık oluşumunun daha sık yaşandığı dikkat çekmektedir. Bu nedenle, Seydişehir istasyonunun, Isparta ve Eğirdir istasyonlarına göre gelecek yıllarda şiddetli kuraklıklara maruz kalma olasılığının daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Sonuç olarak; frekans analizine dahil edilmeyen son 10 yılı kapsayan 2012-2021 dönemi için hesaplanan SYİ değerlerinin yinelenme yılları esas alındığında Isparta, Eğirdir ve Seydişehir istasyonlarında her periyot ve dönemde en az bir kez 5 yıl ve üzerinde yinelenmeye sahip kurak dönemler gözlenmiştir. Göller Yöresinde bulunan Isparta, Eğirdir ve Seydişehir istasyonlarında meteorolojik kuraklık riski söz konusudur. Kuraklık analizlerinde serilerin bölünerek frekans analizlerinin yapılmasının ve frekans analizine dahil edilmeyen serilerin yinelenme yıllarının belirlenmesinin geleceğe yönelik meteorolojik kuraklığın izlenmesi bakımından oldukça önemli bulgular içerdiği saptanmıştır. Noktasal ölçekte yapılan bu çalışmada kullanılan istasyon sayısı artırılarak Göller Yöresini temsil edebilecek gözlem ağı yoğunluğu oluşturulmalıdır. Bu istasyonlardan temin edilecek veriler ile Göller Yöresine ait olasılıklı kuraklık haritaları üretilerek kuraklığın alansal yayılımı hakkında bilgi elde edilebilir. Önemli akarsu ve göllerin bulunduğu verimli tarım arazilerine sahip Göller Yöresinde, gelecekte kuraklığın belirgin olarak hissedileceği ve buna karşı önlemlerin uygulamacı kuruluşlar tarafından alınması önerilmektedir.

### Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan yağış verilerini tarafımıza sağlayan Meteoroloji Genel Müdürlüğüne (MGM) katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

### Etik Beyanı

*Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.*

### Kaynakça

- [1] Şahin, C., Sipahioğlu, Ş. 2003. Doğal afetler ve Türkiye. Gündüz Eğitim ve Yayıncılık, Ankara, 472s.
- [2] Kadioğlu, M. 2012. Türkiye'de iklim değişikliği risk Yönetimi. Türkiye'nin iklim değişikliği II. Ulusal Bildiriminin Hazırlanması Projesi Yayını, 172s.
- [3] Gümüş, V., Algin, H.M. 2017. Meteorological and Hydrological Drought Analysis of the Seyhan-Ceyhan River Basins, Turkey. Meteorological Applications, 24(1), 62-73.
- [4] Gümüş, V., Simsek, O., Avsaroglu, Y., Agun, B. 2021. Spatio-temporal Trend Analysis of Drought in the GAP Region, Turkey. Natural Hazards, 109(2), 1759-1776.
- [5] Türkes, M., Akgündüz, A.S., Demirörs, Z. 2009. Palmer Kuraklık İndisi'ne Göre İç Anadolu Bölgesi'nin Konya Bölümündeki Kurak Dönemler ve Kuraklık Şiddeti. Coğrafi Bilimler Dergisi, 7(2), 129-144.
- [6] Şimşek, O. 2010. Türkiyede tarım yılı kuraklık değerlendirilmesi ve bitki gelişim modeli ile buğdayda kuraklık-verim analizi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 138s, Ankara.
- [7] Gümüş, V., Başak, A., Oruc, N. 2016. Standartlaştırılmış Yağış İndeksi (SYİ) Yöntemi ile Şanlıurfa İstasyonunun Kuraklık Analizi. Harran Üniversitesi Mühendislik Dergisi, 1(1), 36-44.
- [8] Aktaş, S., Kalyoncuoğlu, Ü.Y., Anadolu Kılıç, N.C. 2018. Eğirdir Göl Havzasının Hidrolojik ve Meteorolojik İncelemesi (1975-2015). Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 6(2), 229-238.
- [9] Keskiner, A.D., Çetin, M. 2022. Kuraklık Gidiş ve Büyüklüğünün Zaman ve Mekan Boyutunda Belirlenmesi: Güneydoğu Anadolu Projesi (GAP) Alanında Bir Uygulama. Journal of Polytechnic, 1-13.
- [10] Taylan, E.D., Bahşi, A.M. 2021. Gaziantep İli Meteorolojik Kuraklık Analizi ve KAS İlişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 25(2), 371-382.
- [11] McKee, T.B., Doesken, N.J., Kleist, J. 1993. The Relationship of Drought Frequency and Duration to Time Scales. 8th Conference on Applied Climatology, 17-22 January, Anaheim, 179-184.
- [12] Sırdaş, S. 2002. Meteorolojik kuraklık modellenmesi ve Türkiye uygulaması. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 237s, İstanbul.



- [13] Pamuk, G., Özgürel, M., Topçuoğlu, K. 2004. Standart Yağış İndisi (SPI) ile Ege bölgesinde Kuraklık Analizi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 41(1), 99-106.
- [14] Türkes, M., Tatlı, H. 2008. Aşırı Kurak ve Nemli Koşulların Belirlenmesi İçin Yeni Bir Standartlaştırılmış Yağış İndisi (Yeni-SPI): Türkiye'ye Uygulanması. IV. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 25-28 Mart, İstanbul, 528-538.
- [15] Fidan, H. 2011. Doğu Akdeniz Bölgesinde standardize yağış indeksi (SYI) ile kuraklık analizi ve markov zinciri yöntemini kullanarak kurak olma olasılıklarının belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 88s, Adana.
- [16] Sarıcan, Y. 2015. Avrupa Birliği ve Türkiye'de kuraklık yönetimi uygulamalarının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Su Yönetimi Genel Müdürlüğü, 136s, Ankara.
- [17] Arslan, O., Bilgili, A., Veske, O. 2016. Standart Yağış İndisi Yöntemi İle Kızılırmak Havzası'nın Meteorolojik Kuraklık Analizi. Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 5(2), 188-194.
- [18] Keskiner, A., Çetin, M., Uçan, M., Şimşek, M. 2016. Meteorological Drought Analysis with Different Return Periods by Using Standardized Precipitation Index in Geographic Information Systems Environment: a case study in the Seyhan River Basin. Çukurova Journal of Agriculture and Food Sciences, 31(2), 79-90.
- [19] Paulo, A., Martins, D., Pereira, L.S. 2016. Influence of Precipitation Changes on the SPI and Related Drought Severity. An Analysis Using Long-Term Data Series. Water Resources Management, 30(15), 5737-5757.
- [20] Smakhtin, V. U., Hughes D. A. 2004. Review, Automated Estimation and Analyses of Drought Indices in South Asia. International Water Management Institute Working Paper, 83, 1-25.
- [21] Oğuztürk, G., Yıldız, O. 2014. Kırıkkale İli'nde Farklı Zaman Periyotları İçin Kuraklık Analizi. International Journal of Engineering Research and Development, 6(2),1-7.
- [22] Keskiner, A. D., Çetin, M., Uçan, M., Şimşek, M. 2016. Coğrafi Bilgi Sistemleri Ortamında Standardize Yağış İndeksi Yöntemiyle Olasılıklı Meteorolojik Kuraklık Analizi: Seyhan Havzası Örneği. Çukurova Tarım Gıda Bilim Dergisi, 31(2), 79-90.
- [23] Akalın, M. 2014. İklim Değişikliğinin Tarım Üzerindeki Etkileri: Bu Etkileri Gidermeye Yönelik Uyum Ve Azaltım Stratejileri. Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 7(2), 351-378.
- [24] FAO. 2019. Water use in livestock production systems and supply chains-Guidelines for assessment (Version 1). Livestock Environmental Assessment and Performance (LEAP) Partnership. Rome.
- [25] Coşkun, S. 2020. Göller Yöresi'nde Sıcaklık, Yağış ve Akım Değerlerinde Meydana Gelen Eğilimler (Akdeniz Bölgesi-Türkiye), International Social Sciences Studies Journal, 6, 3142-3155.
- [26] Vermes, L. 1998. How to work out a drought mitigation strategy. An ICID Guide, DVWK Guidelines for water management, 309, ICU, KWVGWmbh, Bonn, 29p.
- [27] BestFit, 2003. Users's Guide @risk Risk Analysis and Simulation Add-In for Microsoft®Excel. <http://www.palisade.com/risk/>, (Erişim tarihi: 28.11.2022).
- [28] Tülücü, K. 2002. KT-310 Uygulamalı Hidroloji. Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları: 138 Ders Kitabı:A-143, Adana, 315s.
- [29] Chow, V.T., Maidment D.R. and Wags L.W. 1988. "Applied Hydrology", McGraw-Hill, Inc., Civil Engineering Series, New York, 572p.
- [30] Şener, E., Şener, Ş. 2019. Meteorolojik Kuraklığın Coğrafi Bilgi Sistemleri Tabanlı Zamansal ve Konumsal Analizi: Çorak Gölü Havzası (Burdur-Türkiye) Örneği, Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 7(3),596-607.
- [31] Aktaş, S., Kalyoncuoğlu, U.Y., Anadolu, N.C. 2018. Eğirdir Göl Havzasının De Martonne Yöntemi İle Kuraklık Analizi, Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 6(2), 229-238.
- [32] Sarış, F., Gedik, F. 2021. Konya Kapalı Havzası'nda Meteorolojik Kuraklık Analizi, Coğrafya Dergisi, 42, 295-308.
- [33] Tulan, H., Yalçın Ercoşkun, Ö. 2021. Göller Yöresinde Sürdürülebilirlik ve Dirençlilik, Journal of Management Theory and Practices Research, 2(2), 89-116.
- [34] Yetmen, H. 2013. Türkiye'nin kuraklık analizi. Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, 194s, Ankara.