



Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi

e-ISSN: 2757-5543

Cilt 5 Sayı 1



Mayıs, 2024

G.Ü. Fen Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanır

Hakkında

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi'nde, Biyoloji, Fizik, Kimya, Matematik ve İstatistik alanlarında uluslararası özgünlük taşıyan nitelikli araştırma ve derleme makaleleri yayımlanmaktadır. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi yılda iki kez elektronik olarak Türkçe yayım yapan hakemli, ulusal ve akademik bir dergidir. Dergiye gönderilen makaleler amaç, kapsam ve yeterlilik kriterleri bakımından editör tarafından değerlendirilerek uygun bulunanlar alan editörlerine yönlendirilmektedir. Kör hakemlik uygulanarak en az iki uzman hakem görüşü ile makale inceleme aşamasını tamamlanmaktadır. Dergiye gönderilen makalelerin içerikleri özgün, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi makale basımı için herhangi bir ücret talep etmemektedir.

Yayın Kurulu

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi

İmtiyaz Sahibi:	Prof. Dr. Musa YILDIZ (Rektör)
Genel Yayın Yönetmeni:	Prof. Dr. Reşat KASAP (Dekan)

Baş Editör: Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU

Editör Yardımcıları:

Prof. Dr. Zehranur YÜKSEKDAĞ	Prof. Dr. Bayram ÇEKİM	Prof. Dr. Tarık ASAR
------------------------------	------------------------	----------------------

Alan Editörleri:

Doç. Dr. Ebru Şebnem YILMAZ	Prof. Dr. Yasemin ŞAFAK ASAR	Prof. Dr. Nurşen SARI
Prof. Dr. H. Hasan ÖRKÇÜ	Doç. Dr. Semra TÜRKAN	Doç. Dr. Levent KARGIN
Prof. Dr. Ayşegül ÖKSÜZ	Prof. Dr. Gürhan İÇÖZ	Prof. Dr. Abdullah YILDIZ
Doç. Dr. Damla AMUTKAN MUTLU		

Dil Editörü: Arş. Gör. Ömer ÇELİK

Yayın Danışma Kurulu:

Doç. Dr. Akif ÖZBAY	Prof. Dr. Ali TEKE	Prof. Dr. Bekir SARI
Prof. Dr. Belma ASLIM	Prof. Dr. Birol ALTIN	Prof. Dr. Cem KADILAR
Prof. Dr. Emre GÜR	Prof. Dr. Engin TIRAŞOĞLU	Prof. Dr. Fatma TAŞDELEN YEŞİLDAL
Prof. Dr. Fatma ÜNAL	Prof. Dr. H. İbrahim ÜNAL	Prof. Dr. Harun KARSLI
Prof. Dr. Metin AK	Prof. Dr. Ogün DOĞRU	Prof. Dr. Süleyman ÖZÇELİK
Prof. Dr. Şemsettin ALTINDAL	Prof. Dr. Zekiye SULUDERE	

Teknik Sorumlular:

Öğr. Gör. Argun TÜRKER	Arş. Gör. Görkem LİMAN
------------------------	------------------------

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi

Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, 06500 ANKARA / TÜRKİYE

Telefon: (+90) 312 202 10 01

Faks: (+90) 312 212 22 79

E-posta: fenfakultesidergisi@gazi.edu.tr

Web adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/guffd>

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi, 5. Cilt (1), Mayıs, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Gül Özkan Kızılrnak (2024), Graf İşlemlerinin Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi İçin Sınırlar (Araştırma Makalesi)

1-10

Ece Avuloğlu Yılmaz, Aybüke Afra Babacan (2024), Apilarnil ve Kraliçe Arı Larvası Liyofilizatlarının Genotoksik ve Antigenotoksik Etkilerinin Mikronükleus Testi ile Belirlenmesi (Araştırma Makalesi)

11-20

Selda Öz, Serap Kocaoğlu Cencki (2024), Etofenproks'un Genotoksik Etkisinin *Drosophila melanogaster*'de Değerlendirilmesi (Araştırma Makalesi)

21-30

Nebahat Aytuna Çerçi, Meryem Burcu Külahcı, Betül Aydın, Ebru Beyzi, Abdulkadir Arslan, Sevinç Demir (2024), *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott Meyve Ve Yaprak Özütlerinin Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi (Araştırma Makalesi)

31-38

Ayşen Yağmur Burgazlı, Merve Güneş, Burçin Yalçın, Ghada Tagorti, Bülent Kaya (2024), Demir Bazlı Manyetik Nanopartiküllerin Genotoksik Etkilerinin *Drosophila melanogaster*'de Araştırılması (Araştırma Makalesi)

39-51

Elif Aktürk Bozdemir, Adem Önal, Ferda Eser (2024), Beyaz Dut (*Morus alba*) Yaprığı Ekstraktıyla Çam Ahşap Numunelerin Boyanabilirliğinin İncelenmesi (Araştırma Makalesi)

52-62

Nur Ocak (2024), COVID-19 Pandemi Öncesi ve Sırasında Türkiye'de Sağlık Hizmetleri Etkinliğinin Karşılaştırılması (Araştırma Makalesi)

63-81

Halil İbrahim Efker (2024), Yüksek Sıcaklıkta Tavlanmış Cu Katkılı ZnO (CZO) Arayüzeyli Au/n-Si Yapısının Dielektrik Özelliklerinin Detaylı İncelenmesi (Araştırma Makalesi)

82-89

Graf İşlemlerinin Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi İçin Sınırlar

Gül Özkan Kızılırmak* 

Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Bu çalışmada Graf Teoride büyük bir çalışma alanı olan Topolojik İndekslerden Eliptik Sombor İndeksinin tamamlayıcı indeksi tanımlanmıştır.
- Tanımlanan Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksinin bazı eş indekslerle olan ilişkisi bulunmuştur.
- Graf işlemlerinde Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi için sınırlar elde edilmiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 18/03/2024

Kabul: 05/04/2024

Anahtar Kelimeler

Graph,
Eliptik Sombor İndeks,
Topolojik İndeks.

Öz

Bu çalışmada öncelikle Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi

$$\overline{ESO}(G) = \sum_{uv \in E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$$

şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksinin bazı tamamlayıcı indekslerle arasındaki ilişkiler elde edilmiş ve son olarak bazı graf işlemleri için Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksinin sınırları bulunmuştur.

Bounds for the Elliptic Sombor Co-Index of Graph Operations

Highlights

- In this study, the Elliptic Sombor co-index, one of the Topological Indices, which is a major field of study in Graph Theory, is defined.
- The relationship of the defined Elliptic Sombor Co-Index with some co-indices has been found.
- In graph operations, bounds were obtained for the Elliptic Sombor Co-Index.

Article Info

Received: 18/03/2024

Accepted: 05/04/2024

Keywords

Graph,
Elliptic Sombor Index,
Topological Index.

Abstract

In this study, firstly the Elliptic Sombor Co- Index is defined as

$$\overline{ESO}(G) = \sum_{uv \in E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}.$$

Then, the relationships between the Elliptic Sombor Co-Index and some co-indices were obtained, and finally, the bounds of the Elliptic Sombor Co-Index were found for some graph operations.



1. GİRİŞ

Topolojik indeksler, Graf Teori'nin öne çıkan çalışma konuları arasındadır. Kimyasal graf teori genel olarak moleküler grafların çeşitli topolojik indekslerini(moleküler tanımlayıcılar) göz önüne alır ve bunlara karşılık gelen moleküllerin çeşitli özellikleriyle ne kadar güçlü bir şekilde ilişkili olduklarını inceler. Böylece literatürdeki QSAR ve QSPR çalışmaları ile bu ilişkilerin matematiksel gösterimleri elde edilmiş olur.

G , sırasıyla noktalar kümesi $V(G)$ ve kenarlar kümesi $E(G)$ olan basit bağlantılı bir graf olsun. G grafındaki herhangi bir u noktasının komşu olduğu nokta sayısına u 'nun derecesi denir ve $d_G(u)$ ile gösterilir. Bir G grafının tamamlayıcısı \bar{G} ile gösterilir ve noktalar kümesi G 'nin noktalar kümesi $V(G)$ ile aynı, kenarlar kümesi $E(\bar{G})$ (eleman sayısı \bar{m}) olan basit bir graftır [1]. Bu makalede, G , n noktalı m kenarlı basit bağlantılı bir graf ve bu graftaki noktalarının maksimum derecesi Δ , minimum derecesi δ olarak kabul edilecektir.

Bir grafın birinci ve ikinci Zagreb indeksleri, en çok çalışılan dereceye bağlı topolojik indeksler arasındadır. Bu indeksler sırasıyla $M_1(G)$ ve $M_2(G)$ ile aşağıdaki şekilde gösterilmektedir [2]:

$$M_1(G) = \sum_{uv \in E(G)} d_G(u) + d_G(v)$$

ve

$$M_2(G) = \sum_{uv \in E(G)} d_G(u)d_G(v).$$

Bir G grafının F-indeksi

$$F(G) = \sum_{uv \in E(G)} d_G(u)^2 + d_G(v)^2$$

olarak tanımlanmıştır [3].

Diğer bir dereceye bağlı indeks de Eliptik Sombor İndeks olup,

$$ESO(G) = \sum_{uv \in E(G)} (d_G(u) + d_G(v))\sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$$

şeklinde gösterilmiştir [4].

Belirli birleşik grafların ağırlıklı Wiener polinomu hesaplanırken Zagreb tamamlayıcı indeksleri ortaya çıkmış ve şu şekilde tanımlanmıştır [5]:

$$\bar{M}_1(G) = \sum_{uv \notin E(G)} d_G(u) + d_G(v)$$

ve

$$\bar{M}_2(G) = \sum_{uv \notin E(G)} d_G(u)d_G(v).$$

Benzer şekilde \bar{F} tamamlayıcı indeksi

$$F(G) = \sum_{uv \notin E(G)} d_G(u)^2 + d_G(v)^2$$

olarak tanımlanmıştır [6].

Biz de benzer düşünce ile Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi

$$\overline{ESO}(G) = \sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$$

olarak tanımladık.

Literatürde farklı graf işlemleri için çeşitli topolojik indeksler üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır [7-16].

Bu makalede öncelikle Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi'nin Zagreb Tamamlayıcı İndeksleri ve F-Tamamlayıcı indeksi ile arasındaki ilişkileri bazı bilinen eşitsizlikler yardımı ile elde edilmiştir. Daha sonra birleşim, toplam, kartezyen çarpım ve bileşim gibi bazı graf işlemlerinin Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeks için sınırları bulunmuştur.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeks ile Bazı Tamamlayıcı İndeksler Arasındaki İlişkiler

Bu bölümde Eliptik Sombor Tamamlayıcı indeksi ile Zagreb Tamamlayıcı indeksleri ve F Tamamlayıcı indeksler arasında bazı ilişkiler elde edildi. Öncelikle elde edilen sonuçlar için gerekli olan aşağıdaki eşitsizlikleri verelim.

Yardımcı Teorem 2.1.1. (Pólya-Szegő Eşitsizliği) a_1, a_2, \dots, a_s ve b_1, b_2, \dots, b_s pozitif reel sayılar olsun. $k = 1, 2, \dots, s$ için $0 < a \leq a_k \leq A < \infty$ ve $0 < b \leq b_k \leq B < \infty$ olacak şekilde a, b, A, B reel sayıları varsa o zaman

$$\frac{\sum_{k=1}^s a_k^2 \sum_{k=1}^s b_k^2}{\sum_{k=1}^s a_k b_k} \leq \frac{(ab + AB)^2}{4abAB}$$

dır.

Yardımcı Teorem 2.1.2. (Cauchy-Schwarz Eşitsizliği) a_1, a_2, \dots, a_s ve b_1, b_2, \dots, b_s pozitif reel sayılar olsun. O zaman

$$\left(\sum_{k=1}^s a_k b_k \right)^2 \leq \sum_{k=1}^s a_k^2 \sum_{k=1}^s b_k^2$$

dır.

Yardımcı Teorem 2.1.3. a_k ve b_k ($1 \leq k \leq s$) pozitif reel sayılar ve $m_1 = \min_{1 \leq k \leq s} \{a_k\}$, $M_1 = \max_{1 \leq k \leq s} \{a_k\}$, $m_2 = \min_{1 \leq k \leq s} \{b_k\}$, $M_2 = \max_{1 \leq k \leq s} \{b_k\}$ olmak üzere

$$\sum_{k=1}^s a_k^2 \sum_{k=1}^s b_k^2 - \left(\sum_{k=1}^s a_k b_k \right)^2 \leq \frac{s^2}{4} (M_1 M_2 - m_1 m_2)^2$$

dır.

Yardımcı Teorem 2.1.4. a_1, a_2, \dots, a_s ve b_1, b_2, \dots, b_s pozitif reel sayılar olsun. $k = 1, 2, \dots, s$ için $0 < a \leq a_k \leq A < \infty$ ve $0 < b \leq b_k \leq B < \infty$ olacak şekilde a, b, A, B reel sayıları varsa o zaman

$$\left| \frac{1}{s} \sum_{k=1}^s a_k b_k - \left(\frac{1}{s} \sum_{k=1}^s a_k \right) \left(\frac{1}{s} \sum_{k=1}^s b_k \right) \right| \leq \frac{1}{s} \left\lfloor \frac{s}{2} \right\rfloor \left(1 - \frac{1}{s} \left\lfloor \frac{s}{2} \right\rfloor \right) (A - a)(B - b)$$

dır.

Teorem 2.1.5. G , n noktalı m kenarlı bir graf olsun. O zaman

$$\frac{4\delta^2\Delta^2}{(\delta^2 + \Delta^2)^2} \bar{F}(G)(\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G)) \leq \overline{ESO}(G)$$

dır.

İspat. Yardımcı Teorem 2.1.1’de $a_k = d_G(u) + d_G(v)$, $b_k = \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$ alınır ve $a = 2\delta$, $b = \sqrt{2}\delta$, $A = 2\Delta$, $B = \sqrt{2}\Delta$ seçilirse $0 < a \leq a_k \leq A < \infty$ ve $0 < b \leq b_k \leq B < \infty$ sağlanır. Ayrıca burada

$$\frac{(ab + AB)^2}{4abAB} = \frac{(\delta^2 + \Delta^2)^2}{4\delta^2\Delta^2}$$

dır. Yardımcı Teorem 2.1.1, G' ’nin komşu olmayan kenarlarının toplamı üzerinden uygulanırsa

$$\frac{\sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v))^2 \sum_{uv \in E(G)} d_G(u)^2 + d_G(v)^2}{\sum_{uv \in E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}} \leq \frac{(\delta^2 + \Delta^2)^2}{4\delta^2\Delta^2}$$

olup $\bar{F}(G)$ ve $\bar{M}_2(G)$ indekslerinin tanımından

$$\frac{4\delta^2\Delta^2}{(\delta^2 + \Delta^2)^2} \bar{F}(G)(\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G)) \leq \overline{ESO}(G)$$

elde edilir.

Teorem 2.1.6. G , n noktalı m kenarlı bir graf olsun. O zaman

$$\overline{ESO}(G) \leq \sqrt{\bar{F}(G)(\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G))}$$

dır.

İspat. Yardımcı Teorem 2.1.2'de $a_k = d_G(u) + d_G(v)$, $b_k = \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$ alınır ve G 'nin komşu olmayan kenarlarının toplamı üzerinden uygulanırsa

$$\left(\sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2} \right)^2 \leq \sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v))^2 \sum_{uv \notin E(G)} d_G(u)^2 + d_G(v)^2$$

$$= (\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G))\bar{F}(G)$$

elde edilir. Böylece

$$\overline{ESO}(G) \leq \sqrt{\bar{F}(G)(\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G))}$$

sağlanır.

Teorem 2.1.7. G , n noktalı m kenarlı bir graf olsun. O zaman

$$(\bar{F}(G) + 2\bar{M}_2(G))\bar{M}_1(G) - (\overline{ESO}(G))^2 \leq 2\bar{m}^2(\Delta^2 - \delta^2)^2$$

dır.

İspat. Yardımcı Teorem 2.1.3'te $a_k = d_G(u) + d_G(v)$, $b_k = \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$ alınır ve G 'nin komşu olmayan kenarlarının toplamı üzerinden uygulanırsa

$$\sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v))^2 \sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) - \left(\sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2} \right)^2$$

$$\leq \frac{s^2}{4} (M_1 M_2 - m_1 m_2)^2$$

olur. Burada $\bar{m}, M_1 = 2\Delta, M_2 = \sqrt{2}\Delta, m_1 = 2\delta, m_2 = \sqrt{2}\delta$ olup yukarıdaki eşitsizlikte yerine yazılırsa istenilen sonuç elde edilir.

Teorem 2.1.8. G, n noktalı m kenarlı bir graf olsun. O zaman

$$-\left| \frac{1}{\bar{m}} \overline{ESO}(G) - \frac{\sqrt{2}\Delta}{\bar{m}} \overline{M_1}(G) \right| \leq \frac{1}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{(1 + (-1)^{\bar{m}+1})}{2\bar{m}^2} \right) (\Delta - \delta)^2$$

dır.

İspat. Yardımcı Teorem 2.1.4'te $a_k = d_G(u) + d_G(v), b_k = \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2}$ alınır ve $a = 2\delta, b = \sqrt{2}\delta, A = 2\Delta, B = \sqrt{2}\Delta$ seçilirse $0 < a \leq a_k \leq A < \infty$ ve $0 < b \leq b_k \leq B < \infty$ sağlanır. Ayrıca burada

$$\left| \frac{s}{2} \right| \left(1 - \frac{1}{s} \left| \frac{s}{2} \right| \right) = \frac{s}{4} \left(1 - \frac{(1 + (-1)^{s+1})}{2s^2} \right)$$

dır.

Yardımcı Teorem 2.1.4, G' 'nin komşu olmayan kenarlarının toplamı üzerinden uygulanırsa

$$\left| \frac{1}{\bar{m}} \sum_{uv \notin E(G)} (d_G(u) + d_G(v)) \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2} - \frac{1}{\bar{m}^2} \left(\sum_{uv \notin E(G)} d_G(u) + d_G(v) \right) \left(\sum_{uv \notin E(G)} \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2} \right) \right| \leq \frac{1}{4} \left(1 - \frac{(1 + (-1)^{\bar{m}+1})}{2\bar{m}^2} \right) 2\sqrt{2}(\Delta - \delta)^2$$

olup $\sum_{uv \notin E(G)} \sqrt{d_G(u)^2 + d_G(v)^2} \leq \sqrt{2}\bar{m}\Delta$ ve mutlak değer özelliği kullanılarak

$$-\left| \frac{1}{\bar{m}} \overline{ESO}(G) - \frac{\sqrt{2}\Delta}{\bar{m}} \overline{M_1}(G) \right| \leq \frac{1}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{(1 + (-1)^{\bar{m}+1})}{2\bar{m}^2} \right) (\Delta - \delta)^2$$

elde edilir.

3. BULGULAR

3.1. Bazı Graf İşlemlerinin Eliptik Sombor Tamamlayıcı İndeksi İçin Sınırlar

3.1.1. Birleşim

G_1 ve G_2 gibi iki grafın birleşimi, noktalar kümesi $V(G_1) \cup V(G_2)$ ve kenarlar kümesi $E(G_1) \cup E(G_2)$ olan $G_1 \cup G_2$ ile gösterilen graftır. Bu durumda $V(G_1)$ ve $V(G_2)$ 'nin ayrık olduğunu varsayıyoruz.

Teorem 3.1.1. G_1 ve G_2 sırasıyla n_1 ve n_2 elemanlı iki graf olsun. O zaman,

$$\overline{ES\overline{O}}(G_1 \cup G_2) \leq \overline{ES\overline{O}}(G_1) + \overline{ES\overline{O}}(G_2) + n_1 n_2 (\Delta_1 + \Delta_2) \sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2}$$

dir. Burada Δ_i , G_i grafinin ($i = 1, 2$) maksimum derecesidir.

İspat. Eliptik Sombor Tamamlayıcı indeksin tanımından

$$\begin{aligned} \overline{ES\overline{O}}(G_1 \cup G_2) &= \sum_{uv \notin E(G_1)} (d_{G_1}(u) + d_{G_1}(v)) \sqrt{d_{G_1}(u)^2 + d_{G_1}(v)^2} \\ &+ \sum_{uv \notin E(G_2)} (d_{G_2}(u) + d_{G_2}(v)) \sqrt{d_{G_2}(u)^2 + d_{G_2}(v)^2} \\ &+ \sum_{u \in V(G_1)} \left[\sum_{v \in V(G_2)} (d_{G_1}(u) + d_{G_2}(v)) \sqrt{d_{G_1}(u)^2 + d_{G_2}(v)^2} \right] \\ &\leq \overline{ES\overline{O}}(G_1) + \overline{ES\overline{O}}(G_2) + n_1 n_2 (\Delta_1 + \Delta_2) \sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2} \end{aligned}$$

elde edilir.

3.1.2. Toplam

Ayrık noktalar kümeleri $V(G_1)$ ve $V(G_2)$ olan G_1 ve G_2 gibi iki grafin $G_1 + G_2$ toplamı, noktalar kümesi $V(G_1) \cup V(G_2)$ ve kenarlar kümesi $E(G_1) \cup E(G_2) \cup \{uv : u \in V(G_1), v \in V(G_2)\}$ olan graftır. Bu nedenle, her iki grafin tüm kenarları alınarak bir grafin her noktası diğer grafin her noktasına birleştirilir.

Teorem 3.1.2. G_1 ve G_2 sırasıyla n_1 ve n_2 elemanlı, m_1 ve m_2 kenarlı iki graf olsun. O zaman,

$$\overline{ES\overline{O}}(G_1 + G_2) \leq 2\sqrt{2}(\overline{m}_1(\Delta_1 + n_2)^2 + \overline{m}_2(\Delta_2 + n_1)^2)$$

dir. Burada Δ_i , G_i grafinin ($i = 1, 2$) maksimum derecesidir.

İspat. $G = G_1 + G_2$ olmak üzere $u \in V(G_1)$ için $d_G(u) = d_{G_1}(u) + n_2$ ve $v \in V(G_2)$ için

$d_G(v) = d_{G_2}(v) + n_1$ olduğu göz önüne alınırsa,

$$\begin{aligned}
 \overline{ESO}(G_1 + G_2) &= \sum_{uv \notin E(G_1)} (d_{G_1}(u) + d_{G_1}(v)) \sqrt{d_{G_1}(u)^2 + d_{G_1}(v)^2} \\
 &+ \sum_{uv \notin E(G_2)} (d_{G_2}(u) + d_{G_2}(v)) \sqrt{d_{G_2}(u)^2 + d_{G_2}(v)^2} \\
 &= \sum_{uv \notin E(G_1)} (d_{G_1}(u) + n_2) + (d_{G_1}(v) + n_2) \sqrt{(d_{G_1}(u) + n_2)^2 + (d_{G_1}(v) + n_2)^2} \\
 &+ \sum_{uv \notin E(G_2)} (d_{G_2}(u) + n_1) + (d_{G_2}(v) + n_1) \sqrt{(d_{G_2}(u) + n_1)^2 + (d_{G_2}(v) + n_1)^2} \\
 &\leq 2\sqrt{2}(\overline{m}_1(\Delta_1 + n_2)^2 + \overline{m}_2(\Delta_2 + n_1)^2)
 \end{aligned}$$

elde edilir.

3.1.3. Kartezyen çarpım

G_1 ve G_2 graflarının kartezyen çarpımı $G_1 \square G_2$, noktalar kümesi $V(G_1) \times V(G_2)$ olan bir graftır. Burada $u_1 = v_1$ ve $u_2 v_2 \in E(G_2)$ veya $u_2 = v_2$ ve $u_1 v_1 \in E(G_1)$ olması durumunda $u = (u_1, u_2)$, $v = (v_1, v_2)$ ye komşudur. Ayrıca $n_i = |V(G_i)|$ ve $m_i = |E(G_i)|$ ($i = 1, 2$) olmak üzere $G_1 \square G_2$ 'nin eleman sayısı $n_1 m_2 + m_1 n_2$ ve $G_1 \square G_2$ 'nin (u_1, u_2) elemanının derecesi $d_{G_1}(u_1) + d_{G_2}(u_2)$ 'dir.

Teorem 3.1.3. G_1 ve G_2 sırasıyla n_1 ve n_2 elemanlı, m_1 ve m_2 kenarlı iki graf olsun. O zaman

$$2\overline{m}(\delta_1 + \delta_2)^2 \leq \overline{ESO}(G_1 \square G_2) \leq 2\overline{m}(\Delta_1 + \Delta_2)^2$$

Dir.

İspat. $G = G_1 \square G_2$ olsun. Bu durumda $|V(G)| = n = n_1 n_2$ ve $|E(G)| = m = n_1 m_2 + m_1 n_2$ olup $\overline{m} = \binom{n_1 n_2}{2} - n_1 m_2 - m_1 n_2$ dir. Böylece,

$$\begin{aligned}
 \overline{ESO}(G) &= \sum_{uv \notin E(G)} \left[(d_{G_1}(u_1) + d_{G_2}(u_2)) \sqrt{d_{G_1}(u_1)^2 + d_{G_2}(u_2)^2} \right. \\
 &+ \left. (d_{G_1}(v_1) + d_{G_2}(v_2)) \sqrt{d_{G_1}(v_1)^2 + d_{G_2}(v_2)^2} \right] \\
 &\leq \sum_{uv \notin E(G)} 2(\Delta_1 + \Delta_2)^2 \\
 &= 2\overline{m}(\Delta_1 + \Delta_2)^2
 \end{aligned}$$

bulunur. Alt sınır benzer şekilde elde edilir.

3.1.4. Bileşim

Ayrıık noktalar ve kenarlar kümeleri olan G_1 ve G_2 gibi iki grafin $G_1[G_2]$ bileşimi, noktalar kümesi $V(G_1) \times V(G_2)$ olan bir graf olup $u_1v_1 \in E(G_1)$ veya $u_1 = v_1$ ve $u_2v_2 \in E(G_2)$ olması durumunda $u = (u_1, u_2)$, $v = (v_1, v_2)$ ye komşudur. Ayrıca $n_i = |V(G_i)|$ ve $m_i = |E(G_i)|$ ($i = 1, 2$) olmak üzere $G_1[G_2]$ 'nin eleman sayısı $n_1m_2 + m_1n_2^2$ ve $G_1[G_2]$ 'nin (u_1, u_2) elemanının derecesi $n_2d_{G_1}(u_1) + d_{G_2}(u_2)$ dir.

Teorem 3.1.4. G_1 ve G_2 sırasıyla n_1 ve n_2 elemanlı, m_1 ve m_2 kenarlı iki graf olsun. O zaman,

$$2\bar{m}(n_2\delta_1 + \delta_2)^2 \leq \overline{ES\bar{O}}(G_1[G_2]) \leq 2\bar{m}(n_2\Delta_1 + \Delta_2)^2$$

dir.

İspat. $G = G_1[G_2]$ olsun. Böylece $|V(G)| = n = n_1n_2$ ve $|E(G)| = m = n_1m_2 + m_1n_2^2$ olduğundan $\bar{m} = \binom{n_1n_2}{2} - n_1m_2 - m_1n_2^2$ dir. Buradan,

$$\begin{aligned} \overline{ES\bar{O}}(G) &= \sum_{uv \in E(G)} \left[\left(n_2d_{G_1}(u_1) + d_{G_2}(u_2) \right) \sqrt{n_2^2d_{G_1}(u_1)^2 + d_{G_2}(u_2)^2} \right] \\ &+ \left[\left(n_2d_{G_1}(v_1) + d_{G_2}(v_2) \right) \sqrt{n_2^2d_{G_1}(v_1)^2 + d_{G_2}(v_2)^2} \right] \\ &\leq \sum_{uv \in E(G)} 2(n_2\Delta_1 + \Delta_2)^2 \\ &= 2\bar{m}(n_2\Delta_1 + \Delta_2)^2 \end{aligned}$$

elde edilir. Benzer şekilde alt sınır da bulunabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Gül Özkan Kızıllırmak: Metodoloji, Araştırma, Kavramlaştırma, İçerik analizi, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme.

KAYNAKLAR

- [1] Buyukkose, S., Kaya Gok, G., Ozkan Kizilirmak, G. and Eren, S. (2021). *Graf Teori*. Nobel Akademik Yayıncılık, 1-10.
- [2] Gutman I., Trinajstić, N. (1972). Graph theory and molecular orbitals total π -electron energy of alternant hydrocarbons. *Chemical Physics Letters*, 17, 535–538.
- [3] Furtula, B., Gutman, I. (2015). A forgotten topological index. *Journal of Mathematical Chemistry*, 53(4), 1184–1190.
- [4] Gutman, I., Furtula, B. and Oz, M.S. (2024). Geometric approach to vertex degree based topological indices Elliptic Sombor index theory and application. *International Journal of Quantum Chemistry*, 124(2), e27346I.
- [5] Doslic T. (2008). Vertex-weighted Wiener polynomials for composite graphs. *Ars Mathematica Contemporanea*, 1, 66–80.

- [6] De, N., Abu Nayeem, Sk. Md. and Pal, A. (2016). The F-coindex of some graph operations. *SpringerPlus*, 5, 221.
- [7] Ashrafi, A.R., Doslic, T., Hamzeh, A. (2010). The Zagreb coindices of graph operations. *Discrete Applied Mathematics*, 158, 1571–1578.
- [8] Azari, M., Iranmanesh, A. (2013). Computing the eccentric-distance sum for graph operations. *Discrete Applied Mathematics*, 161(18), 2827–2840.
- [9] Eskender, B., Vumar, E. (2013). Eccentric connectivity index and eccentric distance sum of some graph operations. *Transactions on Combinatorics*, 2(1), 103–111.
- [10] Khalifeh, M.H., Yousefi-Azari, H., Ashrafi, A.R. (2008). The hyper-Wiener index of graph operations. *Computers & Mathematics with Applications*, 56, 1402–1407.
- [11] Khalifeh, M.H., Yousefi-Azari, H., Ashrafi, A.R. (2009). The first and second Zagreb indices of some graph operations. *Discrete Applied Mathematics*, 157(4), 804–811.
- [12] Eryaşar, E., Buyukkose, Ş. (2023). Lower Bounds for Zagreb Indices of RNA Graphs Using Graph Algorithms. *Journal of Mathematics and Statistical Science*, 9(1), 1-9.
- [13] Huang, Y., Liu, H. (2021). Bounds of modified Sombor index, spectral radius and energy. *AIMS Mathematics*, 6, 11263–11274.
- [14] Kulli, V.R. (2023). Irregularity domination Nirmala and domination Sombor indices of certain drugs, *International Journal of Mathematical Archive*, 14(8), 1-7.
- [15] Kulli, V.R. (2023). Delta Banhatti-Sombor indices of certain networks, *International Journal of Mathematics and Computer Research*, 11(11), 3875-3881.
- [16] Kulli, V.R. (2023). Modified domination Sombor index and its exponential of a graph, *International Journal of Mathematics and Computer Research*, 11(8), 3639-3644.

Apilarnil ve Kraliçe Arı Larvası Liyofilizatlarının Genotoksik ve Antigenotoksik Etkilerinin Mikronükleus Testi ile Belirlenmesi

Ece Avuloğlu Yılmaz*¹ , Aybüke Afra Babacan² 

¹Amasya Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bilgi Sistemleri Teknikerliği Programı, 05100, Amasya, Türkiye

²Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakımı Programı, 05100, Amasya, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Apiterapi, arı ürünleri kullanılarak yapılan alternatif ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir.
- Apilarnil (erkek arı larvası) ve kraliçe (ana) arı larvası gıda takviyesi olarak kullanılan apiterapi ürünleridir.
- Apilarnil ve kraliçe arı larvasının genotoksik ve MMC'ye karşı antigenotoksik etkileri araştırılmıştır.
- İnsan lenfositlerinde mikronükleus yöntemi kullanılmış olup, nükleer bölünme indeksi de değerlendirilmiştir.
- Sonuçta her iki ürün de genotoksik etkiye neden olmamış fakat antigenotoksik etki sergilemiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 09/03/2024

Kabul: 17/04/2024

Anahtar Kelimeler

Apilarnil,
Kraliçe arı larvası,
Mikronükleus,
İnsan lenfositleri,
Genotoksisite.

Öz

Apiterapi arı ürünleri kullanılarak yapılan tamamlayıcı ve alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada apiterapi ürünlerinden olan liyofilize erkek arı larvası (apilarnil =APL) ve kraliçe (ana) arı larvasının (KAL) insan periferik lenfositlerinde mikronükleus (MN) testi ile genotoksik ve antigenotoksik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için sağlıklı bir erkek ve bir kadın donörden alınan lenfositlere APL ve KAL liyofilizatlarının 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25,00; 50,00 ve 100,00 µg/mL'lik konsantrasyonları tek başına ve mitomisin-C (MMC) ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır. Ek olarak nükleer bölünme indeksine (NDI) etkileri de değerlendirilmiştir. Sonuçta APL ve KAL liyofilizatlarının tek başına kontrole göre MN frekansını etkilemediği görülmüştür. MMC ile birlikte uygulandığında, APL (en düşük iki konsantrasyonu hariç) ve KAL (en düşük konsantrasyonu hariç) tüm konsantrasyonlarda pozitif kontrole göre MN oranını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Her iki apiterapi ürünü de NDI'de değişikliğe neden olmamıştır. Elde edilen bu sonuçlar APL ve KAL liyofilizatlarının insan lenfositlerinde genotoksisiteye neden olmadığını ve MMC tarafından oluşturulan hasara karşı da antigenotoksik etkili olduğunu göstermiştir. Bu gözlemlerin diğer in vivo ve in vitro testlerle desteklenmesi önerilmektedir.

Determination of Genotoxic and Antigenotoxic Effects of Apilarnil and Queen Bee Larvae Lyophilizates by Micronucleus Assay

Highlights

- Apitherapy is an alternative and complementary treatment method using bee products.
- Apilarnil (drone larvae) and queen bee larvae are apitherapy products used as food supplements.
- Genotoxic and antigenotoxic effects of apilarnil and queen bee larvae against MMC were investigated.
- The micronucleus method was used in human lymphocytes and the nuclear division index was also evaluated.
- As a result, both products did not cause genotoxic effects but exhibited antigenotoxic effects.

Article Info

Received:09/03/2024

Accepted: 17/04/2024

Keywords

Apilarnil,
Queen bee larva,
Micronucleus,
Human lymphocytes,
Genotoxicity.

Abstract

Apitherapy is a complementary and alternative treatment method using bee products. In this study, it was aimed to determine the genotoxic and antigenotoxic effects of lyophilized drone larvae (apilarnil=APL) and queen bee larvae (QBL), which are apitherapy products, on human peripheral lymphocytes by micronucleus (MN) test. For this purpose, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.00, 50.00, and 100.00 µg/mL concentrations of APL and QBL lyophilizates were applied alone and simultaneously with mitomycin-C (MMC) to lymphocytes obtained from a healthy male and a female donor. In addition, the effects on nuclear division index (NDI) were also evaluated. The results showed that APL and QBL lyophilizates alone did not affect MN frequency compared to the control. When co-administered with MMC, APL (except the two lowest concentrations) and QBL (except the lowest concentration) significantly reduced the MN rate compared to the positive control at all concentrations. Both apitherapy products did not cause changes in NDI. These results showed that APL and QBL lyophilizates did not cause genotoxicity in human lymphocytes and were antigenotoxic against MMC-induced damage. These observations are recommended to be supported by other in vivo and in vitro tests.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

1. GİRİŞ

Arı kovanında; bal, propolis, arı poleni, kraliçe arı larvası, apilarnil, arı sütü (royal jelly) ve arı zehiri gibi çok sayıda biyoaktif bileşenle yüklü çok sayıda ürün üretilir. Çoğu arı ürününün yüksek besin içeriği nedeniyle son yıllarda dünyanın birçok yerinde arı ürünlerinin diyet takviyesi olarak kullanıldığı gör¼lmektedir. Buna ek olarak, arı ürünleri eski Mısır ve Çin'de ilaç olarak kullanılmıştır ve günümüzde ilaç ham maddesi olarak araştırmacıların ilgisini kazanmaktadır. Apiterapi, hastalıkları önlemek ve hastalığın ilerlemesini değiştirmek için çeşitli arı ürünlerinin terapötik ajanlar olarak kullanılmasını içeren bir tamamlayıcı tıp türüdür [1-3]. Apiterapinin kanser korunma ve tedavisindeki yeri bazı çalışmalarla değerlendirilse de bu konunun aydınlatılması gerekmektedir. Öte yandan arılardan kaynaklanan bu doğal arı ürünlerinin kanser, Parkinson hastalığı, karaciğer bozuklukları, hipertansiyon, kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları, diyabet, kardiyovasküler sistem bozuklukları, osteoartrit, kas iskelet sistemi bozuklukları ve Covid-19 gibi birçok hastalıkta tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [4-8]. Arı ürünleri, antibakteriyel, anti-inflamatuvar, antitümör, anti-aging özelliklerinden dolayı geleneksel olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [9].

Apiterapide kullanılan bal, polen, propolis, arı zehri, arı ekmeği (perga) gibi ürünlerin yanında son zamanlarda en popüler iki arı ürünü, erkek arı larvası (apilarnil= APL) ve kraliçe (ana) arı larvası (KAL) olarak karşımıza çıkmaktadır [10]. Yapılan araştırmalar sonucunda APL ve KAL'ın yüksek besin değerleri taşımaları nedeniyle beslenmemizde destek gıda olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. APL, erkek arı larvalarının pupa döneminden 3-7 gün önce toplanmasıyla oluşturulan liyofilize bir üründür. Hem yumurta hem de larva gövdesinde bulunan besin bileşiklerinin toplamı nedeniyle yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. Üretim dönemi, larvanın yaşı, koloninin içinde bulunduğu flora gibi birçok faktörün etkisiyle kimyasal bileşimi değişir. İçerik olarak arı sütüne benzemekle birlikte daha az protein ve karbonhidrat, daha fazla su içeriğine sahiptir. Yapılan çalışmalara göre nem içeriği %65-80 arasında, toplam protein oranı %9-12, toplam lipit %5-8, fenolik madde %0,8 ve toplam şeker %6-10 arasındadır. şekerlerden fruktoz, glukoz ve sakkaroz bulunmaktadır. Bileşiminde bulunan esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitler nedeniyle iyi bir amino asit kaynağı olarak kabul edilebilir. APL'de kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir, manganez, bakır, çinko, sodyum ve potasyum mineralleri tespit edilmiştir. Ayrıca içeriğinde A, B1, B2, B6 ve C vitaminleri, niasin, pantotenik asit, folik asit, inositol ve kolin bulunmuştur [11,12].

KAL da APL ile beraber son zamanların popüler olan bir diğer arı ürünüdür [13]. KAL, arı sütü üretiminin yan ürün olarak kullanılmak üzere hasat edilen önemli bir yenilebilir böcektir. Yumurtadan çıktıktan sonraki ilk 3 gün arı sütü ile beslenen işçi larvasının aksine, KAL sadece arı sütü ile beslenir. Diğer yenilebilir böceklere benzer şekilde, KAL yüksek besin değerine sahiptir. Bununla birlikte, yeni çalışmalar, KAL'ın proteinler, yağ asitleri ve esansiyel amino asitler açısından zengin olduğunu göstermiştir [14-16]. KAL'ın kuru kütesinin yaklaşık %50'sinin ham proteinler olduğu göz önüne alındığında polipeptitler ve proteinler, en önemli biyoaktif bileşenler olarak tanımlanmıştır [14]. KAL'ın dondurularak kurutulmuş liyofilizatının, arı sütüne özgü kraliçe arı asidi olarak da adlandırılan kısa zincirli bir yağ asidi olan 10-hidroksi-2-desenoik asit (10-HDA) içerdii de bulunmuştur [15]. Bu sebeple KAL'ın patojenlere karşı daha dirençli olmasında saf arı sütü ile ömür boyu beslenmesinin önemli etkisi bulunmaktadır [16].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının Ekim 2014'te yürürlüğe giren Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde apiterapi tanımlanmıştır [17]. Ayrıca Türk Gıda Kodeksi de apiterapi ürünlerinin kalite standartları açısından Uluslararası Bal Komisyonu ve bilimsel araştırmalar dikkate alınarak güncellenmektedir [18].

Genotoksisite, DNA hasarı değerlendirmeleri de dahil olmak üzere mutajeniteden daha geniş bir spektrumu kapsar. Genotoksisite testleri, olası insan kanserojen ve mutajenlerinin belirlenmesi için DNA, gen ve kromozom hasarlarını belirleyen *in vitro* ve *in vivo* yaklaşımlara dayanmaktadır. Kimyasalların potansiyel tehlikelerini belirlemek ve karakterize etmek için hükümetler, endüstri ve bağımsız laboratuvarlar tarafından kullanılan test yöntemlerine ilişkin kılavuz ilkeler OECD'nin Kılavuzları tarafından sağlanmaktadır. Bu testlerden biri de mikronükleus testidir. OCED Test No: 487 *in vitro* memeli hücrelerinde MN testinin valide ve kabul görmüş bir yöntem olduğunu açıklamaktadır [19-21].

Mikronükleuslar (MN), yapısal kromozom anormallikleri ve/veya mitoz sırasında kromozom parçalarının ya da tüm kromozomların hatalı ayrılmasına yol açan mitotik bölünme kusurları olan hücrelerde ifade edilir. Bu kromozom parçaları veya bütün kromozomlar anafaz/telofazda iki ana çekirdekten dışlanır ve sonuçta MN'yi oluşturmak üzere membranla çevrenir. İnsan lenfositlerinde MN'lerin belirlenmesi; kromozomal kararsızlığı, çevresel ve endojen genotoksinlerin DNA'ya zarar veren etkilerini ölçmek için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu yöntemlerin insan hücrelerinde en fazla doğrulanmış olanı, MN'lerin yalnızca sitokinezin sitokalsin-B ile bloke edilmesinden sonra iki çekirdekli (BN) hücreler olarak tanımlanan ve mitojen uyarımından sonra bir nükleer bölünmeyi tamamlayan hücrelerde değerlendirildiği sitokinez-blok mikronükleus (MN) testidir [22, 23].

Bir bireyin hücrelerinin kromozomal mutasyonları biriktirme duyarlılığı, *in vitro* ortamda uygun genotoksik stres sonrasında ölçülebilir. Kısa süreli lenfosit kültürlerinde kimyasal veya fiziksel ajanlar tarafından indüklenen genotoksik olayların belirlenmesiyle tespit edilen mutajen duyarlılık fenotipi, bireysel kanser duyarlılığının dolaylı bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. Çok sayıda epidemiyolojik retrospektif ve prospektif çalışma, mutajen duyarlılığı ile akciğer, meme, prostat, mesane, kolorektal, beyin, deri, baş ve boyun ve yumuşak dokular dâhil olmak üzere başlıca kanser riskinde artış arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir [24-27]. Bilimsel literatürde, kanser hastalarının lenfositleri ve epitel hücrelerindeki MN sıklığı hakkında çok sayıda makale mevcuttur. Tedavi edilmemiş kanser hastalarında sağlıklı kontrollere göre MN frekansında önemli bir artış olduğunu gösterilmiştir. MN indüksiyonu ile kanser gelişimi arasında bir ilişkinin varlığı, çalışmaların büyük çoğunluğu tarafından bildirilmekte ve kanserli veya neoplastik öncesi lezyonları olan hastalarda MN sıklığında bir artış olduğunu belirtilmektedir [23, 28].

Genotoksik ajanların kalıtım materyalinde oluşturduğu hasarları azaltabilen maddelere 'antigenotoksik ajanlar' denilmektedir [29]. Genotoksisite testleri kullanılarak hem genotoksik hem de antigenotoksik etkiler belirlenebilmektedir. Bu testlerde mutajen ya da genotoksik ajan olarak birçok kimyasal ya da fiziksel ajan kullanılabilir [30]. En yaygın kullanılan kimyasallardan biri de mitomisin C'dir. *Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen güçlü bir DNA alkilleyici kinon içeren antibiyotik olan, antitümör/kemoterapötik ajan mitomisin C (MMC), sito-genotoksik ve oksidatif potansiyeli nedeniyle hem *in vitro* hem de *in vivo* test sistemlerinde bilinen klastojen olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [31].

Bu çalışmanın amacı APL ve KAL'ın olası genotoksik ve MMC'ye karşı antigenotoksik etkilerinin sitokinez-blok mikronükleus testi ile insan lenfositlerinde araştırmaktır. Ülkemizde ve Dünya'da gıda takviyesi yolu ile kullanım alanı bulan APL ve KAL'ın insan lenfosit hücrelerinde genotoksisitesi ve antigenotoksisitesinin araştırıldığı bir çalışma bulunmadığından bu çalışma bir ilk niteliğindedir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bazı insan kanser hücre hatlarında APL ve KAL'ın da dâhil olduğu bazı apiterapi ürünlerinin etkinliği çalışılmıştır [32]. Söz konusu çalışmada kullanılan konsantrasyonlar insan lenfositleriyle yapılan bu çalışmada da kullanılmıştır. APL ve KAL liyofilizati, Amasya yöresinde arıcılık faaliyeti gösteren bir firmadan taze olarak temin edilmiştir. Her iki apiterapi ürününün; insan lenfositlerinde genotoksisitesi ve Mitomisin-C'ye (MMC) karşı antigenotoksisitesi sitokinez-blok mikronükleus testi ile değerlendirilmiştir. Ek olarak nükleer bölünme indeksine (NBİ) olan etkileri de belirlenmiştir. MN yöntemi Fenech'in [33] metodunda bazı değişiklikler yapılarak uygulanmıştır [34]. Bunun için tam kan sağlıklı bir kadın ve bir erkek donörden temin edilmiştir. Çalışma, Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13.06.2023 tarihli 2023/98 nolu izni ile gerçekleştirilmiştir. Donörlerden alınan kan, kromozom besiyerine ekilmiş ve 37°C'de 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. APL ve KAL liyofilizati distile suda çözünmüştür. Kültür başlangıcının 24. saatinde APL ve KAL'ın 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25,00; 50,00 ve 100,00 µg/mL'lik konsantrasyonları ile lenfositlere muamele edilmiştir. Antigenotoksisite çalışması için de aynı konsantrasyonlar MMC ile eş zamanlı olarak kültür ortamına ekilmiştir. Ayrıca bir negatif (distile su) bir de pozitif kontrol (MMC 0,20 µg/mL) grubu oluşturulmuştur. Kültürün 44. saatinde sitokinezi durdurmak amacıyla tüm tüplere sitokalsin-B (5,2 µg/mL) ekilmiştir.

K¼lt¼r s¼resi sona erdiğinde t¼m t¼pler santrif¼j edilerek s¼pernatantları atılmış ve 0,075 M KCl uygulanmıştır. Ardından soğuk 3:1 metanol: asetik asit c¼z¼ltisi ile ¼¼ tekrarlı olacak şekilde fiksasyon ve yıkama işlemleri uygulanmıştır. Son fiksatefe formaldehit eklenmiştir. H¼creler santrif¼j ile c¼kt¼r¼ld¼kten sonra temiz ve soğuk lamlara yayılmıştır. En az bir gece oda sıcaklığında kurumasına izin verilen preparatlar %5'lik Giemsa ile boyanmıştır. Kuruyan preparatlar entellan ile daimi hale alınmıştır. Her bir don¼rden 1000 bin¼kleat h¼crede (her bir konsantrasyon i¼in 2000 bin¼kleat) MN sayımı yapılmıştır. Öte yandan NBİ'nin belirlenmesi i¼in her bireyden 500, toplamda her bir konsantrasyon i¼in 1000 h¼cre bir, iki, ¼¼ ve d¼rt c¼ekirdekli olarak sayılmıştır. $NBİ = [1x(1N)+2x(2N)+3x(3N+4N)]/n$ (n incelenen toplam h¼cre sayısı) form¼l¼ ile hesaplanmıştır. T¼m sonu¼lar z testi ile analiz edilmiştir. Ek olarak kontrol gruplarına kıyasla değişiklik belirlenen uygulama grupları i¼in SPSS 22.0 programı kullanılarak konsantrasyon-etki ilişkisini değerlendirmek amacıyla regresyon analizi uygulanmıştır.

3. BULGULAR

APL ile insan lenfositlerine yapılan uygulamanın sonu¼ları C¼izelge 1'de verilmiştir. Bu uygulamalarda c¼ođunlukla bir adet MN taşıyan bin¼kleatlara rastlanmıştır. APL, MN frekansında kontrole g¼re anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Ancak APL'nin MMC ile eş zamanlı muamelesi sonucu en d¼ř¼k iki konsantrasyon hari¼ t¼m konsantrasyonlarda pozitif kontrole g¼re önemli azalış g¼r¼lm¼řt¼r ancak bu azalışın konsantrasyonla ilişkisi yoktur ($r = -0,34$). Ayrıca APL, NBİ'de önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (C¼izelge 1).

C¼izelge 1. APL muamelesinin insan lenfositlerinde MN ve NBİ ¼zerindeki etkisi

Test maddesi	Uygulama		Sayılan bin¼kleat h¼cre sayısı	BN h¼creler i¼inde mikron¼kleus frekansları			MN ± SH (%)	N¼kleer B¼l¼nme İndeksi (NBİ) ± SH
	S¼re (saat)	Konsantrasyon (¼g/mL)		(1)	(2)	(3)		
Kontrol	48	0,00	2000	6	-	-	0,30±0,12	1,54±0,39
Pozitif kontrol (MMC)	48	0,20	2000	50	2	1	2,85±0,37	1,30±0,36
APL	48	1,56	2000	5	-	-	0,25±0,11	1,46±0,38
		3,13	2000	6	1	-	0,40±0,14	1,51±0,39
		6,25	2000	13	-	-	0,65±0,18	1,39±0,37
		12,5	2000	8	-	-	0,40±0,14	1,44±0,38
		25	2000	9	-	-	0,45±0,15	1,42±0,37
		50	2000	9	-	-	0,45±0,15	1,41±0,37
		100	2000	10	-	-	0,50±0,16	1,40±0,37

Çizelge 1 Devam Ediyor. APL muamelesinin insan lenfositlerinde MN ve NBİ üzerindeki etkisi

APL+MMC	48	1,56	2000	51	1	1	2,80±0,37	1,38±0,31
	48	3,13	2000	47	2	1	2,70±0,36	1,40±0,37
	48	6,25	2000	34	-	-	1,70±0,29*	1,43±0,38
	48	12,5	2000	19	-	-	0,95±0,22***	1,40±0,37
	48	25	2000	11	1	-	0,65±0,18 ***	1,41±0,37
	48	50	2000	12	-	-	0,60±0,17***	1,41±0,37
	48	100	2000	17	-	-	0,85±0,21***	1,36±0,37

MN: Mikronükleus, NBİ: Nükleer bölünme indeksi, SH: Standart hata, MMC: Mitomisin-C
Pozitif kontrole göre anlamlı * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ (z-testi).

KAL'ın MN frekansına ve NBİ değerlerine etkisi Çizelge 2'de ayrıntılandırılmıştır. Bu deney grubunda da APL'ye benzer şekilde genellikle birli MN'ler tespit edilmiş olup, ikili ve üçlü MN'ler de gözlenmiştir. KAL uygulanan tüm konsantrasyonlarda genotoksik etkiye neden olmamış, yani kontrole göre önemli bir fark görülmemiştir. Fakat antigenotoksisite çalışmasında KAL'ın tüm konsantrasyonlarının (3,13 µg/mL hariç) pozitif kontrole göre anlamlı düşüşe neden olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, söz konusu düşüşün konsantrasyonla korelasyonu bulunmamaktadır ($r = -0,23$). Diğer yandan KAL'da hiçbir konsantrasyonda NBİ değerlerinde değişiklik oluşturmamıştır (Çizelge 2).

Çizelge 2. KAL muamelesinin insan lenfositlerinde MN ve NBİ üzerindeki etkisi

Test maddesi	Uygulama		Sayılan binükleat hücre sayısı	BN hücreler içinde mikronükleus frekansları			MN ± SH (%)	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ) ± SH
	Süre (saat)	Konsantrasyon (µg/mL)		(1)	(2)	(3)		
Kontrol	48	0,00	2000	5	-	-	0,25±0,11	1,52±0,39
Pozitif kontrol (MMC)	48	0,20	2000	48	1	1	2,65±0,36	1,44±0,38
KAL	48	1,56	2000	4	-	-	0,20±0,09	1,40±0,37
		3,13	2000	4	1	-	0,30±0,12	1,51±0,39
		6,25	2000	5	1	-	0,35±0,13	1,41±0,37
		12,5	2000	7	-	-	0,35±0,13	1,43±0,38
		25	2000	6	-	-	0,30±0,12	1,43±0,38
		50	2000	5	-	-	0,25±0,11	1,41±0,37
		100	2000	7	-	-	0,35±0,13	1,48±0,38

Çizelge 2 Devam Ediyor. KAL muamelesinin insan lenfositlerinde MN ve NBİ üzerindeki etkisi

KAL+MMC	48	1,56	2000	33	1	-	1,75±0,29	1,47±0,38
	48	3,13	2000	33	-	-	1,65±0,28*	1,40±0,37
	48	6,25	2000	27	-	-	1,35±0,26**	1,46±0,38
	48	12,5	2000	22	-	-	1,10±0,23***	1,47±0,38
	48	25	2000	27	1	-	1,45±0,27**	1,42±0,37
	48	50	2000	19	-	-	0,95±0,22***	1,45±0,38
	48	100	2000	26	-	-	1,30±0,25**	1,42±0,37

MN: Mikronükleus, NBİ: Nükleer bölünme indeksi, SH: Standart hata, MMC: Mitomisin-C
Pozitif kontrole göre anlamlı * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ (z-testi).

4. TARTIŞMA

Son yıllarda insanların doğal gıdaları ve gıda takviyelerini sıklıkla tercih etmesi, bu maddelerin etkilerini araştıran bilimsel çalışmalara ilginin artmasına neden olmuştur [10]. Öte yandan günümüzde alternatif protein üretmek için bazı tahıl ve tahıl kaynakları ham madde olarak kullanılsa da esas olarak kültürlenmiş et ve böcek proteinleri gibi ortaya çıkan protein kaynakları, gelecekteki protein arzını ve talebini karşılamak için büyük potansiyele sahiptir. Bu da arı ürünlerinin yüksek protein içeriği ile gelecekte önemli bir kaynak olarak kullanılabileceğini göstermektedir [35]. Apiterapi, nerdeyse her yaşta uygulanabilen, çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için arı ürünlerinin kullanımıyla ilgilenen bir alternatif ve tamamlayıcı bir yöntemdir. Bu nedenle, eski zamanlardan itibaren beslenme ve tıbbi tedavi gibi farklı konular için kullanılan arı ürünleri doğal gıdalar ve gıda takviyeleri olarak daha çok tüketilmeye başlanmıştır. Apiterapi, insan sağlığını korumak ve iyileşmeyi sürdürmek amacıyla arı ürünlerinin tek olarak veya bir araya getirilmesiyle, dünyanın birçok yerinde yaklaşık 3000 yıldır uygulanan destek tedavi yöntemi olup, benzer yöntemler arasında en az tartışılan yöntemdir [36]. Apiterapide son zamanlarda kullanılan en popüler iki arı ürünü, APL ve KAL'dır. Yapılan araştırmalar sonucunda APL ve KAL'ın yüksek besin değeri taşımaları nedeniyle beslenmemizde destek gıda olarak kullanılabilmesi tespit edilmiştir. APL ve KAL ile üretilen sıvı, kapsül ve liyofilize olan gıda takviyelerinin insan sağlığına yararı konusunda çalışmaların sayısı giderek artmaktadır [37, 38].

İlkaya'nın 2023 yılındaki çalışmasında APL'nin 250 ve 500 µg/mL'lik konsantrasyonlarının HT-29 (insan kolon kanseri) ve Sy-sy5y (insan nöroblastoma) hücre hatlarında reaktif oksijen türleri oluşumunda ve lipid peroksidasyon seviyesinde artış meydana getirdiği tespit edilmiştir. Ek olarak aynı hücre hatlarında APL'nin *in vitro* hücre canlılığı ve antisitotoksik etkisi kontrol grubuna göre karşılaştırılmış ve APL'nin tüm konsantrasyonlarda (1, 3, 7, 15, 31, 62, 125, 250 ve 500 µg/mL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek aktivite gösterdiği ve antikanser etkisi olduğu saptanmıştır [39]. Türkiye kökenli bal arısı ürünleri olan kestane balı, polen, propolis ve arı sütünün antioksidan özellikleri ve sıçanlarda CCl₄ ile indüklenen karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif aktivitelerini belirlemek için yapılan bir çalışma için hayvanlar CCl₄ (karbon tetraklorür) enjeksiyonunu takiben 7 gün boyunca bal arısı ürünleri ile beslenmiştir. Karaciğer hasarı ve oksidatif stres gelişimi; alanin transaminaz, aspartat transaminaz, malondialdehit, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktiviteleri ölçülerek izlenmiştir. Arı ürünlerinin antioksidan kapasiteleri FRAP ve DPPH testleri kullanılarak ve ayrıca toplam fenolik ve flavonoid içerikleri ölçülerek belirlenmiştir. En yüksek antioksidan aktivitenin propoliste olduğu bunu sırasıyla polen, bal ve arı sütünün izlediği rapor edilmiştir. Farklı antioksidan kapasite seviyelerine rağmen, CCl₄ ile indüklenen karaciğer hasarının önlenmesinde bu ürünlerin etkilerinin çok benzer olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar adı geçen bal arısı ürünlerinin, CCl₄ kaynaklı karaciğer hasarının iyileşmesini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir [40]. Hamamcı ve arkadaşları, APL'nin dozu arttıkça sepsise bağlı dejenere olmuş nöron sayısının azaldığını tespit etmişler, APL'nin beyinde sepsis ile ilişkili apoptozu önlediği sonucuna varmışlardır [41].

2010 yılında Wistar sıçanları üzerine yapılan çalışmada APL'nin oksidatif süreçleri uyaran güçlü bir besin kaynağı olduğu gözlemlenmiştir [42]. Dong ve arkadaşları, KAL'ın içeriğindeki hidrofobik amino asitler ile yüksek antioksidan aktivite arasındaki ilişkiyi bulmuştur [43]. Vücudun stres ile mücadelesini ve bilişsel fonksiyonları destekleyen tirozin sağlıklı bir sinir sistemi için elzem bir aminoasittir. Yapılan bir çalışmada KAL'da APL'den yaklaşık 2 kat fazla tirozin olduğu bulunmuştur [44]. Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında dondurularak kurutulmuş KAL liyofilizesinin yaşlanma karşıtı işlevi, *Caenorhabditis elegans* modelinde araştırılmıştır. KAL'ın *C. elegans*'a uygulanmasının yaşam süresi parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir [45]. KAL, farelerde uykusuzluğu iyileştirmede de güçlü bir aktivite sergilemiştir. 7 gün boyunca sürekli KAL (1 mg/g/gün) takviyesinin beyin ve serumdaki 5-HT ve GABA düzeylerini dengelediği bulunmuştur. Ayrıca, uykusuzluk ile ilişkili olduğu tespit edilen bazı bakteri suşlarının, KAL tarafından seçici olarak azaltıldığı tespit edilmiş ve bu durumun bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek uyku bozukluklarının iyileştirilmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, KAL'ın uykusuzluk tedavisinde potansiyel uygulamaları olabileceği ve fonksiyonel bir gıda olarak kullanılması için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği ifade edilmiştir [46].

APL ve KAL liyofilizatlarının insan lenfositlerinde genotoksik ve antijenotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak farklı apiterapi ürünlerinin etkilerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 2021 yılında yapılan bir çalışmada arı sütünün (royal jelly) sodyum benzoatın potansiyel toksik etkilerine karşı koruyucu rolü *Allium cepa* L. test materyalinde fizyolojik, genetik ve biyokimyasal parametrelerle araştırılmıştır. Genetik değerlendirmeler; kromozomal anormallikler (KA), mikronükleus (MN), comet testleri ve mitotik indeks (MI) oranı parametreleri ile gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal açıdan; malondialdehit, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz seviyeleri belirlenerek lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri tespit edilmiştir. *A. cepa* L. soğanları 72 saat boyunca sodyum benzoat (100 mg/L) ve arı sütü (25 mg/L ve 50 mg/L dozları) ve aynı dozlarla sodyum benzoat-arı sütü kombinasyonları ile muamele edilmiştir. Sonuç olarak, sodyum benzoat uygulamasının fizyolojik parametrelerin ve MI'nin inhibisyonuna neden olduğu, MN, KA ve DNA hasarını indüklediği ve ayrıca oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir. Arı sütü uygulaması konsantrasyona bağlı olarak tüm bu parametrelerde terapötik etkiler göstererek sodyum benzoat toksisitesini azaltmıştır [47]. İnsan lenfositlerinde kardeş kromatit değişimi (KKD) testi kullanılarak Tayland'dan elde edilen propolis, arı poleni ve arı sütünün farklı özütlerinin genotoksik, doksurubisine karşı antijenotoksik ve antioksidatif potansiyelleri 0,005; 0,05; 0,5 ve 5 mg/mL konsantrasyonları kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar lipid ekstraktlarının, yağdan arındırılmış ve ham ekstraktlara kıyasla en az genotoksik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Propolisin lipid özütü nongenotoksik dozda en yüksek antijenotoksik aktiviteye sahipken, bunu propolisin yağdan arındırılmış ve ham özütleri izlemiştir. Arı poleni ve arı sütünün tüm özütleri daha düşük antijenotoksik özellik göstermiştir. Propolisin lipid ekstresi en yüksek antioksidan aktiviteye neden olmuştur. Söz konusu çalışma özetle, propolisin lipid özütünün genoprotektan olarak en umut verici aday olduğunu savunmaktadır [9]. Farklı bir çalışmada arı sütünün alkilleyici ajan metil metansülfonat (MMS) tarafından indüklenen genotoksikite ve mutajenite üzerindeki *in vivo* etkilerini değerlendirilmiştir. Bu amaçla, Swiss albino erkek fareler (N = 66) deney için 11 gruba ayrılmıştır. Deneyler, liyofilize arı sütü (150 mg/kg, 300 mg/kg ve 1000 mg/kg) veya su, MMS ile muamele öncesi ve sonrası süreçler olarak gavaj yoluyla uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Muameleden 24 ve 48 saat sonra comet testi için kan örnekleri, mikronükleus testi için kemik iliği hücreleri toplanmıştır. Sonuçta dozdan bağımsız olarak, arı sütü genotoksik, mutajenik aktivite sergilememiştir ve MMS ile muamele sonrası yüksek dozların uygulanmasıyla, antijenotoksik ve antimutajenik etki görülmüştür. Bu sonuçlar, arı sütü uygulamasının MMS'nin neden olduğu hasarı tersine çevirmede etkili olduğunu göstermektedir [48]. Diğer çalışmada, Swiss albino farelerde sentetik bir piretroid insektisit olan lambda-sihalotrin tarafından indüklenen toksisiteye karşı arı sütünün koruyucu etkisi incelenmiştir. Farelere 21 gün boyunca yalnızca arı sütü (100 veya 250 mg/kg vücut ağırlığı), yalnızca lambda-sihalotrin (668 ppm) veya her ikisi birden aynı dozlarda verilmiştir. Kan, kemik iliği, karaciğer ve böbrek dokuları; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz kan üre azotu, kreatinin, malondialdehit ve indirgenmiş glutatyon düzeyleri ile mikronükleus (MN) sıklığı, kromozomal anormallikler (KA) ve patolojik hasarlar açısından analiz edilmiştir. Yalnızca lambda-sihalotrin verilen fareler, kontrollere kıyasla daha yüksek MN, KA ve anormal metafaz sıklığı göstermiş ayrıca, mitotik indeks kontrollere göre azalmıştır.

Arı süt¼, lambda-sihalotrin tarafından ind¼klenen hepatotoksisite, nefrotoksisite, lipid peroksidasyon ve genotoksisiteyi önemli ölç¼de iyileştirmiştir. Test edilen her iki arı süt¼ dozu da lambda-sihalotrin kaynaklı toksisiteye karşı önemli koruma sağlamış ve en güçlü etkisi 250 mg/kg v¼cut ağırlığı doz seviyesinde gözlenmiştir. Araştırmacılar bu sonuçların, arı süt¼n¼n lambda-sihalotrin kaynaklı toksisiteye karşı güçlü bir antioksidan olduğunu ve koruyucu etkisinin doza bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte lambda-sihalotrinin oksidatif stresi ind¼klediđini ve arı süt¼ uygulamasının serbest radikallerin etkilerini azaltarak lambda-sihalotrinin toksisitesine karşı koruma sağladığını savunmuşlardır [49]. APL'nin endotoksin kaynaklı akciğer hasarı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla erkek Sprague Dawley ratlar sekiz gruba ayrılmıştır. Bunlar; kontrol, 10 gün boyunca gavaj yoluyla 0,2; 0,4 ve 0,8 g/kg APL uygulanan gruplar, intraperitoneal olarak 30 mg/kg lipopolisakkarit (LPS) uygulanan (tek doz), LPS+0,2; LPS+0,4 ve LPS+0,8 g/kg APL uygulanan gruplardır. LPS ve APL'nin beraber uygulandığı gruplarda gözlenen TUNEL pozitif hücre sayısı yalnızca LPS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düş¼ř göstermiştir. Comet testinde, LPS ile beraber APL uygulanan gruplar LPS grubu ile karşılaştırıldığında, 0,8 g/kg APL grubunun kuyruk yoğunluğu ve uzunluğunda daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, sıčanlara uygulanan APL'nin, LPS ile ind¼klenen akciğer hasarını önleyebileceği belirtilmiştir [50].

Farklı arı ürünleri ile yapılan çalışmalar bu ürünlerin deneysel olarak uygulanan mutajenlere karşı koruyucu ya da iyileştirici rol¼n¼n serbest radikallerin etkilerini azaltarak gerçekteştirdiğini belirtmektedir. Arı ürünlerinin, hücreleri oksidatif strese karşı koruduğu gösterilmiş ve bu biyoaktivite temel olarak yüksek konsantrasyonlardaki yağ asitleri, proteinler ve fenolik bileşiklere bağlanmıştır [37, 38, 40, 49]. Buradan hareketle bu çalışmada MMC'ye karşı gözlenen antigenotoksik etkinin olası mekanizması da APL ve KAL'ın serbest radikallerin etkisini azaltmış olması olabilir.

Bu çalışma APL ve KAL liyofilizatlarının insan lenfositlerinde *in vitro* koşullarda mikron¼kleus oluşumuna neden olmadığını ve genotoksik etki sergilemediğini gösteren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Daha da önemlisi her iki apiterapi ür¼n¼ de MMC'ye karşı antigenotoksik etki göstermiştir. Literat¼rde diğer arı ürünleri ile yapılan bilimsel çalışmalar ile bu çalışmanın sonuçları birbirini destekler niteliktedir. Bu anlamda APL ve KAL'ın insan sağlığı açısından gıda takviyeleri olarak kullanılmasının sağlığı desteklemek için önemli bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varılabilir. Ancak bulguların diğer genotoksisite testleri kullanılarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

TEŐEKK¼R

Yazarlar, bu çalışmanın araştırması veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir finansal destek almamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Ece Avuloğlu Yılmaz: Deney sonuçlarının doğruluğunu kontrol¼, İçerik analizi, Araştırma, Materyal temini, Makalenin yazımı-Orijinal taslak, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Ayb¼ke Afra Babacan:** İçerik analizi, Araştırma, Materyal temini, Makalenin yazımı-Orijinal taslak.

KAYNAKLAR

- [1] Boisard, S., Shahali, Y., Aumond, M. C., Derbr¼, S., Blanchard, P., Dadar, M., Le Ray, A., and Richomme, P. (2020). Anti-AGE activity of poplar-type propolis: mechanism of action of main phenolic compounds. *International Journal of Food Science & Technology*, 55(2), 453-460.
- [2] Egawa, T., Ohno, Y., Yokoyama, S., Yokokawa, T., Tsuda, S., Goto, K., and Hayashi, T. (2019). The protective effect of Brazilian propolis against glycation stress in mouse skeletal muscle. *Foods*, 8 (10), 439.
- [3] Ali, A. M., and Kunugi, H. (2020). Apitherapy for Parkinson's disease: A focus on the effects of propolis and royal jelly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1727142.

- [4] Ali, A. M., and Kunugi, H. (2020). Apitherapy for age-related skeletal muscle dysfunction (sarcopenia): A review on the effects of royal jelly, propolis, and bee pollen. *Foods*, 9 (10), 1362.
- [5] Jagua-Gualdrón, A., Peña-Latorre, J. A., and Fernandez-Bernal, R. E. (2020). Apitherapy for osteoarthritis: Perspectives from basic research. *Complementary Medicine Research*, 27 (3), 184-192.
- [6] Niculescu, A. G., and Grumezescu, A. M. (2021). Natural compounds for preventing ear, nose, and throat-related oral infections. *Plants*, 10 (9), 1847.
- [7] Abedi, F., Ghasemi, S., Farkhondeh, T., Azimi-Nezhad, M., Shakibaei, M., and Samarghandian, S. (2021). Possible potential effects of honey and its main components against Covid-19 infection. *Dose-Response*, 19 (1), 1-13.
- [8] Rahimjanova, S., Dinç, H., ve Günaydin, S. (2022). Obstetride ve jinekolojide apiterapinin kullanımı. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9 (4), 359-364.
- [9] Ratanavalachai, T., Jenkhetkan, W., Jansom, C., Itharat, A., and Thitiorul, S. (2022). Genotoxic, antigenotoxic, and antioxidative potentials of thai bee products. *Asian Medical Journal and Alternative Medicine*, 22 (3), 219-229.
- [10] Silici, S. (2019). Bal arısı ürünleri ve apiterapi. *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 7 (9), 1249-1262.
- [11] Topal, E., Strant, M., Yücel, B., Kösoğlu, M., Margaoan, R., ve Dayıoğlu, M. (2018). Ana ve erkek arı larvalarının biyokimyasal özellikleri ve apiterapötik kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 59 (2), 77-82.
- [12] Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., da Silva Honorio, M., Sartori, A. A., Matucci, R. H., and Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine Plus*, 2 (2), 100239.
- [13] Sidor, E. and Džugan, M. (2020). Drone brood homogenate as natural remedy for treating health care problem: a scientific and practical approach. *Molecules*, 25 (23), 5699.
- [14] Zhao, T., Wu, L., Fan, F., Yang, Y., and Xue, X. (2022). Supplementation with queen bee larva powder extended the longevity of *Caenorhabditis elegans*. *Nutrients*, 14 (19), 3976.
- [15] Weiser, M. J., Grimshaw, V., Wynalda, K. M., Mohajeri, M. H., and Butt, C. M. (2017). Long-term administration of queen bee acid (QBA) to rodents reduces anxiety-like behavior, promotes neuronal health and improves body composition. *Nutrients*, 10 (1), 13.
- [16] Yang, W., Tian, Y., Han, M., and Miao, X. (2017). Longevity extension of worker honey bees (*Apis mellifera*) by royal jelly: optimal dose and active ingredient. *PeerJ*, 5, e3118.
- [17] Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (2014). Resmî Gazete, Sayı 29158, 27 Ekim 2014.
- [18] Atayoğlu, A. T. (2019). Apiterapiye genel bakış. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 61-66.
- [19] Turkez, H., Arslan, M. E., and Ozdemir, O. (2017). Genotoxicity testing: progress and prospects for the next decade. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13 (10), 1089-1098.
- [20] Yüzbaşıoğlu, D., ve Avuloğlu-Yılmaz, E. (2022). Mikronükleus Testi. *Genetik Toksikoloji*. Nobel Akademik Yayıncılık. 219-250.
- [21] OECD (2023). Test No 487: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris.
- [22] Fenech, M., Knasmueller, S., Bolognesi, C., Holland, N., Bonassi, S., and Kirsch-Volders, M. (2020). Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 786, 108342.
- [23] Fenech, M., Knasmueller, S., Nersesyanyan, A., Bolognesi, C., Wulsch, G., Schunck, C., ... and Bonassi, S. (2024). The buccal micronucleus cytome assay: New horizons for its implementation in human studies. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 894, 503724.
- [24] Cloos, J., Leemans, C. R., Van Der Sterre, M. L., Kuik, D. J., Snow, G. B., and Braakhuis, B. J. (2000). Mutagen sensitivity as a biomarker for second primary tumors after head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 9 (7), 713-717.
- [25] Wu, X., Gu, J., and Spitz, M. R. (2007). Mutagen sensitivity: a genetic predisposition factor for cancer. *Cancer Research*, 67 (8), 3493-3495.
- [26] Wu, X., Lin, J., Etsel, C. J., Dong, Q., Gorlova, O. Y., Zhang, Q., Amos, C. I., and Spitz, M. R. (2007). Interplay between mutagen sensitivity and epidemiological factors in modulating lung cancer risk. *International Journal of Cancer*, 120 (12), 2687-2695.
- [27] Bonassi, S., El-Zein, R., Bolognesi, C., and Fenech, M. (2011). Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*, 26 (1), 93-100.
- [28] Iarmarcovai, G., Ceppi, M., Botta, A., Orsiere, T. and Bonassi, S. (2008) Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta-analysis. *Mutation Research*, 659, 274-283.
- [29] Izquierdo-Vega, J.A., Morales-González, J.A., SánchezGutiérrez, M., Betanzos-Cabrera, G., Sosa-Delgado, S.M., Sumaya-Martínez, M.T., Morales-González, Á., Paniagua-Pérez, R., Madrigal-Bujaidar, E., and Madrigal-Santillán, E. (2017). Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. Part 1: fruits and polysaccharides. *Nutrients*, 9 (2), 102-129.
- [30] Yılmaz, S. ve Erikel, E. (2022). Antigenotoksisite. *Genetik Toksikoloji*. Nobel Akademik Yayıncılık. 445-474.

- [31] Dormousoglou, M., Boti, V., Hela, D., Vlastos, D., Antonopoulou, M., Chondrogiannis, C., Petropoulou, Y., and Dailianis, S. (2023). Beneficial properties of *Drimia numidica* leaf methanolic extract against the cytogenotoxic effects of mitomycin C on human lymphocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 173, 113626.
- [32] Keskiner, A. A. (2021). Gıda takviyesi olarak kullanılan bazı apiterapik ürünlerin çeşitli kanser hücre hatlarında etkinliğinin belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [33] Fenech, M. (2000). The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455 (1-2), 81-95.
- [34] Erikel, E., Yuzbasioglu, D., and Unal, F. (2023). A study on amygdalin's genotoxicological safety and modulatory activity in human peripheral lymphocytes *in vitro*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 64 (5), 291-308.
- [35] Kaur, L., Mao, B., Beniwal, A. S., Kaur, R., Chian, F. M., and Singh, J. (2022). Alternative proteins vs animal proteins: the influence of structure and processing on their gastro-small intestinal digestion. *Trends in Food Science & Technology*, 122, 275-286.
- [36] Çelik, K. ve Aşgun, H. F. (2020). *Arlarla Gelen Sağlık "Apiterapi"*. Tudás Alapítvány, 8-10.
- [37] Yapar, K., Çavuşoğlu, K., Oruç, E., and Yalçın, E. (2009). Protective effect of royal jelly and green tea extracts effect against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice: A comparative study. *Journal of Medicinal Food*, 12 (5), 1136-1142.
- [38] Çavuşoğlu, K., Yapar, K., and Yalçın, E. (2009). Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice. *Journal of Medicinal Food*, 12 (6), 1286-1292.
- [39] İlkaya, M. (2023). Bingöl ilinin farklı bölgelerinden elde edilen apilarnil'in biyoaktif özelliklerinin belirlenerek bazı kanser hücre hatları üzerinde etkisinin araştırılması. *Doktora Tezi*. Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [40] Saral, Ö., Yıldız, O., Aliyazicioğlu, R., Yuluğ, E., Canpolat, S., Öztürk, F., and Kolaylı, S. (2016). Apitherapy products enhance the recovery of CCL4-induced hepatic damages in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46 (1), 194-202.
- [41] Hamamci, M., Doganyigit, Z., Silici, S., Okan, A., Kaymak, E., Yilmaz, S. and Inan, L. E. (2020). Apilarnil: A novel neuroprotective candidate. *Acta Neurologica Taiwanica*, 29 (2), 33-45.
- [42] Kogalniceanu, S., Lancrajan, I. and Ardelean, G. (2010). Changes of the glucidic metabolism determined by the physical effort of the treatment with the aslavit and apilarnil. *Arad Medical Journal*, 3, 33-41.
- [43] Dong, D., Dong, M., Liu, K., Lu, Y. and Yu, B. (2018). Antioxidant activity of queen bee larvae processed by enzymatic hydrolysis. *Journal of Food Processing and Preservation*, 42 (2), e13461.
- [44] Mărgăoan, R., Mărgătaş, L. A., Dezmirean, D. S., Bobiş, O., Bonta, V., Cătană, C. and Margin, M. G. (2017). Comparative study on quality parameters of royal jelly, apilarnil and queen bee larvae triturate. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca Animal Science & Biotechnologies*, 74 (1), 1-8.
- [45] Zhao, T., Wu, L., Fan, F., Yang, Y., and Xue, X. (2022). Supplementation with queen bee larva powder extended the longevity of *Caenorhabditis elegans*. *Nutrients*, 14 (19), 3976.
- [46] Tang, Q., Xiong, J., Wang, J., Cao, Z., Liao, S., Xiao, Y., Tian, W., and Guo, J. (2021). Queen bee larva consumption improves sleep disorder and regulates gut microbiota in mice with PCPA-induced insomnia. *Food Bioscience*, 43, 101256.
- [47] Acar, A. (2021). Therapeutic effects of royal jelly against sodium benzoate-induced toxicity: Cytotoxic, genotoxic, and biochemical assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, 28 (26), 34410-34425.
- [48] Damiani, A. P., Magenis, M. L., Dagostin, L. S., da Luz Beretta, Â. C., Sarter, R. J., Longaretti, L. M., Monteiro, I. O., and de Andrade, V. M. (2022). Royal jelly reduce DNA damage induced by alkylating agent in mice. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 825, 111796.
- [49] Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruc, E., and Yalçın, E. (2011). The protective effect of royal jelly on chronic lambda-cyhalothrin toxicity: serum biochemical parameters, lipid peroxidation, and genotoxic and histopathological alterations in swiss albino mice. *Journal of Medicinal Food*, 14 (10), 1229-1237.
- [50] Doğanıyigit, Z., Kaymak, E., Okan, A., Pandır, D., and Silici, S. (2020). Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced lung injury in rats. *Mellifera*, 20 (1), 3-15.

Etofenproks'un Genotoksik Etkisinin *Drosophila melanogaster*'de Değerlendirilmesi

Selda Öz¹ , Serap Kocaoğlu Cencki^{2*} 

¹Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 71450, Kırıkkale, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 07058, Antalya, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Etofenproks tarım, halk sağlığı ve hayvan sağlığı alanlarında kullanılan piretroid grubu insektisitlerdir.
- D. melanogaster* genotoksisite çalışmalarında sıklıkla kullanılan model organizmadır.
- Etofenproks *D. melanogaster*'de genotoksik etki göstermiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 18/03/2024

Kabul: 24/04/2024

Anahtar Kelimeler

Etofenproks,
genotoksisite,
insektisit,
SMART.

Öz

Tarım ve halk sağlığında yaygın kullanılan piretroid insektisitlerden etofenproks ülkemizde en sık maruz kalınan insektisitlerdendir. Insektisitlere maruziyet insanlarda ve diğer hedef dışı organizmalarda ciddi boyutlara varabilen olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu çalışmada etofenproks'un model organizma *Drosophila melanogaster* üzerinde genotoksik etki potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır. Genotoksik etkinin değerlendirilmesinde somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) kullanılmıştır. SMART analizinde etofenproks'un dört dozuna (0,625; 1; 1,25 ve 2,5 ppm) maruz bırakılan transheterozigot larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında meydana gelen fenotipik değişiklikler incelenmiştir. Elde edilen veriler, etofenproks'un test edilen tüm dozlarda toplam klon sayısında istatistiksel olarak pozitif artışa neden olarak genotoksisiteyi indüklediğini göstermiştir.

Evaluation of Genotoxic Effect of Etofenprox in *Drosophila melanogaster*

Highlights

- Etofenprox is an insecticide belonging to the pyrethroid group, used in agriculture, public health, and animal health.
- D. melanogaster* is a model organism frequently used in genotoxicity studies.
- Etofenprox has exhibited genotoxic effects in *D. melanogaster*.

Article Info

Received: 18/03/2024

Accepted: 24/04/2024

Keywords

Etofenprox,
genotoxicity,
insecticide,
SMART.

Abstract

Etofenprox, one of the pyrethroid insecticides widely used in agriculture and public health, is one of the most frequently exposed insecticides in our country. Exposure to insecticides can cause serious adverse effects on humans and other non-target organisms. This study aimed to investigate the genotoxic effect potential of etofenprox on the model organism *Drosophila melanogaster*. Somatic mutation and recombination testing (SMART) was used to evaluate the genotoxic effect. In the SMART analysis, phenotypic changes in the wings of adult individuals developing from transheterozygous larvae exposed to four doses of etofenprox (0.625, 1, 1.25, and 2.5 ppm) were examined. The data obtained showed that etofenprox induced genotoxicity by causing a statistically positive increase in the total number of clones at all doses tested.



1. GİRİŞ

Pestisitler; mantar, böcek, bitki, kemirgen gibi zararlıların etkisini önleyen, hafifleten ya da ortadan kaldıran aktif bileşenlerdir [1]. İkinci Dünya Savaşı sırasında üretim ve kullanımları artan pestisitlerin tarım ürünlerinde kayıpları azaltıp, daha ucuz, kaliteli ve verimli üretim sağlayarak tarımsal kalkınmada önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir [2,3]. Günümüzde artan dünya nüfusuna karşın tarım alanlarının giderek azalması nedeniyle beslenme küresel ölçekte büyüyen bir problem hâline gelmiştir. Bu sorunun çözümü için tarım alanlarından maksimum miktarda verim sağlanması gerekliliği gün geçtikçe artan oranda pestisit kullanımına neden olmaktadır [4]. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre 1990 yılından bu yana tarımda kullanılan pestisit miktarı yıllık %4 artış göstererek 2021 yılında 3,5 milyon tona ulaşmıştır [5]. Tarımda kullanılan pestisitlerden yalnız %1'i etkili olurken, %99'unun toprak, su ve atmosfere salınması sonucunda hedef olmayan organizmalara ulaştığı bilinmektedir [6]. Bu durum ekosistemde yaşayan canlıların yoğun bir şekilde pestisitlere maruz kaldığı anlamına gelmektedir. Canlılar pestisitlere direkt maruz kalabildikleri gibi, pestisitlerin toprak ve suya karışarak çevreye yayılmaları, besin zinciri yoluyla biyolojik birikimleri sonucu dolaylı olarak da maruz kalabilirler [7].

Pestisitler ile yürütülen araştırmalar bu kimyasalların büyük kısmının hedef dışı organizmalarda ve çevre üzerinde oldukça ciddi boyutlara varabilen etkilere neden olduklarını göstermektedir [6,8-10]. İnsanlar mesleki maruziyet, evsel kullanım ya da çevre yoluyla direkt olarak pestisitlere maruz kalabilmektedir. Temas veya solunum yoluyla pestisitlere maruz kalan çocuk ve erişkin bireylerde nörolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar yoluyla kanser gelişimi, lösemi, diyabet, solunum sistemi hastalıkları gibi ciddi sağlık problemleri meydana geldiği bildirilmiştir [8,10-13]. Ayrıca pestisit maruziyetinin fetal gelişim ve gebelik süresini etkilediğini, prenatal ve erken postnatal dönemde pestisit maruziyetinin nörogelişimsel bozukluklar, solunum sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [14-18].

İnsektisitler zararlı böcekler ile mücadelede kullanılan, toksik etki dereceleri en yüksek pestisit grubudur. Toksikiteyi daha yüksek olan organoklorlu, organofosforlu ve karbamatlı insektisitlere alternatif olarak geliştirilen piretroidler 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadırlar. Böcekler üzerinde kısa sürede yüksek etki sağlamalarının yanı sıra memelilere karşı düşük toksisiteyi nedeniyle kullanımları yaygındır [19-20]. Temel olarak sinir sisteminde sodyum kanalı fonksiyonlarını bozarak etki gösterirler. Ayrıca kalp dokusunda sodyum kanallarının etkinliğini bozarak aritmiye neden oldukları bildirilmiştir [21]. Böceklerin, sodyum kanalı hassasiyetlerinin daha yüksek, vücut sıcaklıklarının düşük, vücut boyutlarının daha küçük olması sebebiyle piretroidlerin böceklerdeki toksik etkileri memelilere göre daha yüksektir [22]. Bununla birlikte sodyum kanallarının çalışma mekanizması böcekler ve memeliler arasında evrimsel olarak korunduğu için piretroidler memelilerde toksisite oluşturma potansiyeline sahiptir [23]. Böcek ve memelilerde aynı etki mekanizmasını uyaran piretroidler yaygın kullanımlarından dolayı insanların sık maruz kaldığı insektisitlerdir. Bu nedenle toksik etki potansiyellerinin araştırılması önem arz etmektedir.

Etofenproks (2-(4-etoksifenil)-2- metilpropil 3-fenoksibenzil eter) tarım, halk sağlığı ve hayvan sağlığı alanlarında kullanılan temas ve yutma ile etki gösteren piretroid grubundan bir insektisittir [24]. Diğer piretroid grubu insektisitler gibi sinir sistemindeki sodyum kanallarının fonksiyonlarını bozarak etki gösterir fakat bu gruptaki insektisitlerden farklı olarak yapısındaki asit ve alkol arasında ester bağı bulunmaz [25]. Bu çalışmada etofenproks'un potansiyel genotoksik etkisi hakkında veri sağlanması amacı ile *Drosophila melanogaster*'de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) uygulaması yapılmıştır. *D. melanogaster* insektisitlerin de dâhil olduğu çevresel kirleticilerin insanlardaki toksik etki potansiyellerinin değerlendirilmesi açısından güçlü bir model olarak kabul edilmektedir [26-28]. *D. melanogaster* insanlarda hastalığa neden olan genlerin yaklaşık %75'i için homoloji gösteren genoma sahiptir [29]. Taşıdığı genetik özelliklerin yanı sıra kolay yürütülen deneysel uygulamalar ile kısa zamanda güvenilir ve ekonomik olarak veri toplanmasını sağlaması nedeniyle genetik toksikoloji araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [30-31].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Genotoksik Etkinin Değerlendirilmesi

Deneylerde kullanılan *D. melanogaster* hatları Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden temin edilmiştir. Uygulamalardan önce çoğaltılan stok kültürler ve uygulama grupları 25 °C sıcaklıkta muhafaza edilmiştir. Etofenproks'un genotoksik etki potansiyeli *mwh* ve *flr³* mutant soyları kullanılarak SMART ile değerlendirilmiştir. SMART, transheterozigot larvalarda mutasyon ve rekombinasyona dayalı genetik değişiklikler sonucunda kaybolan heterozigotluğun ergin bireylerin kanatlarında meydana gelen fenotipik değişiklikler yoluyla saptanması esasına dayanır [32]. Genotoksisite araştırmalarında yaygın kullanılan SMART, mutasyonun etkisinin doğrudan fenotipte gözlenebilmesine imkân veren, kısa zamanda ekonomik ve güvenilir sonuç sağlayan *in vivo* test sistemidir [33].

Etofenproks genotoksisitesini araştırmak için kullanılacak dozların belirlenmesi amacıyla geniş aralıklı doz (30; 15; 12,5; 10; 7,5; 5; 2,5; 1,25; 1; 0,625 ppm) taraması yapılmıştır. Her doz için 72±4 saatlik 50 adet larva besi yerlerine konularak pupadan çıkmaları beklenmiştir. Letal etki göstermeyen 4 doz genotoksisite çalışmasına dahil edilmiştir. *flr³/TM3,Bd^S* x *mwh/mwh* çaprazından elde edilen 72±4 saatlik transheterozigot larvalar etofenproks'un subletal 4 dozuna (0,625; 1; 1,25 ve 2,5 ppm) maruz bırakılmıştır. Uygulamalar, 9 mL test solüsyonu ile ıslatılmış yaklaşık 4,5 g hazır *Drosophila* besiyeri bulunan uygulama tüplerinde gerçekleştirilmiştir. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için uygulama tüpüne 50 larva aktarılmış, deneyler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Etofenproks'un stok solüsyonu asetonda (%2) çözülerek hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak 1mM etil metan sülfonat (EMS) kullanılmıştır. Distile su ve aseton (%2) ile negatif ve çözücü kontrol grubu uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Larvalardan gelişen ergin bireyler kanat preparatları hazırlanana kadar %70 etil alkol içerisine alınarak +4 °C'de muhafaza edilmiştir. Normal ve serrat tipteki bireylerin kanat preparatları stereo mikroskop altında hazırlandıktan sonra preparatlar ışık mikroskopunda 40X büyütmede incelenerek tespit edilen mutant klonlar sınıflandırılmıştır [32].

2.2. İstatistiksel Analiz

SMART verileri bu test için kullanılan Microsta istatistik paket programı ile değerlendirilerek sonuçlar negatif, pozitif veya önemsiz fark olarak belirlenmiştir [34].

3. BULGULAR

Etofenproks'un genotoksik etkilerinin SMART ile değerlendirildiği bu çalışmadan elde edilen sonuçlar Çizelge 1'de verilmiştir. Uygulamalarda etofenproks'un dört farklı dozu (0,625; 1; 1,25 ve 2,5 ppm) kullanılmış, normal ve serrat kanatlı bireylerin kanat preparatları incelenerek elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

Normal kanatlı (*mwh/flr³*) bireylere ait kanat preparatlarının incelendiğinde çözücü kontrol grubu olarak kullanılan %2 aseton ile negatif kontrol grubu olan distile su uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan EMS uygulamasından elde edilen veriler tüm klon tiplerinde distile su uygulamasına göre pozitif artış olduğunu göstermiştir. Etofenproks uygulamaları incelendiğinde tüm dozlarda küçük tek tip ve toplam *mwh* klon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı artış meydana geldiği gözlenmiştir. Toplam klon sayısı bakımından değerlendirme yapıldığında etofenproks'un tüm dozlarda pozitif artışa neden olduğu görülmüştür.

Serrat kanatlı (*mwh/TM3*) bireylerin kanat preparatları incelenmesi ile sağlanan veriler tüm klon tipleri bakımından çözücü kontrol grubu ile negatif kontrol grubu uygulamaları arasında fark olmadığını göstermiştir. Pozitif kontrol uygulamasından elde edilen veriler, EMS'nin küçük tek tip klon, toplam *mwh* klon ve toplam klon sayısı bakımından istatistiksel olarak pozitif artışa neden olduğunu göstermiştir. Etofenproks ile yapılan uygulamalar değerlendirildiğinde tüm dozlarda küçük tek tip ve toplam *mwh* klon sayılarında pozitif, büyük tek tip klon sayısında ise önemsiz artış meydana geldiği gözlenmiştir. Etofenproks uygulanan tüm dozlarda toplam klon sayısında istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu da tespit edilmiştir.

Çizelge 1. Normal ve serrat kanatlı bireylerde SMART uygulamasından elde edilen veriler

Uygulama	Kanat sayısı	Küçük tek tip klonlar (1-2 hücre) ($m=2$)			Büyük tek tip klonlar (> 2 hücre) ($m=5$)			İkiz klonlar ($m=5$)			Toplam <i>mwh</i> klonlar ($m=2$)			Toplam klonlar ($m=2$)			KİF
		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Normal Kanat (<i>mwh/flr</i> ³)																	
Distile su	80	11	0,14		1	0,01		3	0,04		15	0,19		15	0,19		0,77
1 mM EMS	27	40	1,48	+	12	0,44	+	10	0,37	+	57	2,11	+	57	2,11	+	8,65
%2 Aseton	80	16	0,20	i	0	0,00	i	0	0,00	-	16	0,20	i	16	0,20	i	0,82
Etofenproks (ppm)																	
0,625	80	29	0,36	+	1	0,01	i	1	0,01	i	30	0,38	+	31	0,39	+	1,54
1	80	37	0,46	+	1	0,01	i	1	0,01	i	39	0,49	+	39	0,49	+	2,00
1,25	80	47	0,59	+	2	0,03	i	2	0,03	i	51	0,64	+	51	0,64	+	2,61
2,5	80	37	0,46	+	2	0,03	i	0	0,00	i	38	0,48	+	39	0,48	+	1,95
Serrat kanat (<i>mwh/TM3</i>)																	
Distile su	80	10	0,13		0	0,00					10	0,13		10	0,13		0,51
1 mM EMS	80	35	0,44	+	5	0,06	i				40	0,50	+	40	0,50	+	2,05
%2 Aseton	80	10	0,13	i	0	0,00	i				10	0,13	i	10	0,13	i	0,51
Etofenproks (ppm)																	
0,625	80	20	0,25	+	0	0,00	i				20	0,25	+	20	0,25	+	1,02
1	80	27	0,34	+	1	0,01	i				28	0,35	+	28	0,35	+	1,43
1,25	80	24	0,30	+	0	0,00	i				24	0,30	+	24	0,30	+	1,23
2,5	80	31	0,39	+	0	0,00	i				31	0,39	+	31	0,39	+	1,59

No: klon sayısı, Fr: frekans, D: istatistiksel değerlendirme sonucu; +: pozitif fark, -: negatif fark, i: önemsiz fark, KİF: klon indüksiyon frekansı (10^5 hücre), m : çarpım faktörü; olasılık düzeyi: $\alpha=\beta=0,05$

4. TARTIŞMA

Tarım, halk ve hayvan sağlığında zararlılar ile mücadelede kullanılan pestisitler kullandıkları alanlarda iyileştirme sağlamakla birlikte hedef olmayan organizmalar üzerinde toksik etkilere de neden olmaktadır. İnsanlar evsel ya da mesleki ortamda solunum ve temas yolları ile veya pestisit kalıntısı bulunan tarım ürünlerini tüketerek sindirim yolu ile pestisitlere maruz kalabilmektedir [35]. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde eğitim ve farkındalığın gelişmemiş olması nedeniyle yüksek dozda ve gereksiz pestisit uygulamaları, pestisit uygulamaları sırasında gerekli koruyucu önlemlerin alınmaması, yasal düzenlemelerin, yaptırımların ve tarımsal desteğin yeterli olmaması nedeniyle ucuz fakat toksik etkileri daha fazla olan yasaklı ve ruhsatsız pestisitlerin kullanımı, uygun olmayan nakliye ve depolama şartları pestisit kaynaklı toksisiteyi arttıran faktörlerdir [36-37].

Piretroidler, düşük konsantrasyonlarda güçlü insektisidal etki sağlarken hedef olmayan organizmalar üzerinde düşük toksisiteyi nedeniyle yaygın kullanılan insektisitlerdir [38]. Tarım, bahçecilik, iç mekânların ilaçlanmasında, evcil hayvan bakım ve tedavi ürünlerinde, böcek kovucu giysi ve kumaş üretiminde kullanılmaktadırlar [39]. Kapalı alan ilaçlamasında en çok kullanılan insektisit grubudur [40]. Dünya genelinde kullanılan pestisitlerin %30'unu oluştururlar [25]. Piretroidlerin temel etki mekanizması sinir sisteminde bulunan sodyum kanallarında fonksiyonel bozukluklara yol açarak nörotoksik etkiye neden olmalarıdır [41]. Böcekler ile karşılaştırıldığında, memelilerde dermal emilimin zayıf olması, vücuda alınan toksik kimyasalların daha hızlı metabolize edilerek detoksifiye edilmesi, sinir sisteminde bulunan sodyum kanallarının daha düşük hassasiyette olması nedenleriyle toksisiteyi daha düşüktür [25]. Bununla birlikte, piretroidler organik maddelere güçlü biçimde bağlandıklarından uygulandıkları alandan taşınmaları zordur [42]. Tarım ürünleri, toprak, su, sediment ve iç mekânlarda kalıntı oluştururlar. Temas ve solunum yolu ile maruziyete ek olarak besin zinciri yolu ile biyolojik birikime uğrayan piretroidler insan ve diğer canlılar için risk oluşturmaktadır [43].

Ülkemizde tarım ve halk sağlığında yaygın kullanılan piretroid grubu insektisitlerden etofenproks Ulusal Zehir Danışma Merkezi verilerine göre 2012-2017 yılları arasında en fazla maruziyet tespit edilen insektisitler arasında yer almaktadır [44]. Literatür incelendiğinde etofenproks'un genotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışma sayısının sınırlı olduğu ve bu çalışmalarda kullanılan test yöntemine bağlı olarak farklı bulguların elde edildiği görülmektedir. Bu çalışmada etofenproks'un genotoksik etki potansiyeli *D. melanogaster*'de *in vivo* SMART yöntemi ile araştırılmıştır. Mevcut literatür bilgisine göre SMART yöntemi etofenproks'un genotoksik etkisinin değerlendirilmesinde daha önce kullanılmamıştır.

Etofenproks, Dünya Sağlık Örgütü aktif pestisit sınıflandırmasına göre U sınıfında (normal kullanımda akut tehlike oluşturma olasılığı düşük) yer almaktadır [45]. FAO tarafından hazırlanan tarımda kullanılan pestisitlerin değerlendirme raporunda yer alan araştırmalarda etofenproks akut toksisite değerlerinin düşük olduğu görülmektedir [24]. Ratlarda oral ve dermal uygulamalarda LD₅₀ değeri >2000 mg/kg bw, solunum yolu ile uygulamada LC₅₀ değeri >5,9 mg/L, köpeklerde oral yolla uygulandığında LD₅₀ değeri >5 g/kg bw olarak saptanmıştır [46-49].

Sucul organizmalarda yapılan araştırmalarda ise etofenproks'un yüksek toksisiteye neden olduğu saptanmıştır. 96 saatlik etofenproks uygulaması sonunda saptanan LD₅₀ değerleri *Brachydanio rerio* (Hamilton- Buchanan) için 0,0791 mg/L, *Palaemonetes pugio* embriyo, larva ve yetişkinleri için sırasıyla 0,1 µg/L, 0,89 µg/L ve 1,26 µg/L'dir [50-51]. *Astacus leptodactylus* Eschscholt'da 24, 48, 72 ve 96 saatlik etofenproks uygulamaları sonunda LC₅₀ değerleri sırasıyla 0,68; 0,61; 0,45 ve 0,41 µg/L olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 96 saat boyunca etofenproks'un subletal dozlarına maruz bırakılan bireylerde solungaçlar ve hepatopankreasta belirgin histopatolojik değişiklikler meydana geldiği, hemosit ve hemolenf stres parametrelerinin etkilendiği tespit edilmiştir [52]. Barbee ve Stout (2009) etofenproks'un *Procambarus clarkii*'de yüksek akut toksisiteye neden olduğunu bildirmişlerdir. 96 saatlik LD₅₀ değeri 0,29 µg AI L⁻¹ olarak bulunmuştur. Etofenproks'un yanı sıra piretroid grubu insektisitlerden lambda-cyhalothrin ile neonikotinoid grubu insektisitlerin (klotianidin, dinotefuran ve thiamethoxam) akut toksisiteilerinin değerlendirildiği bu çalışmada piretroid grubu insektisitlerin toksik etki potansiyellerinin neonikotinoid grubu insektisitlerden yaklaşık 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca etofenproks'un test edilen dozlarda agresif davranış, kanibalizm ve spastik yürüyüş şeklinde davranış anomalilerine neden olduğu gözlenmiştir [53]. Piretroidlerin suda çözünürlükleri düşüktür. Su sistemine girdiklerinde hızlı bir şekilde dağılırlar ve sedimentteki organik maddelere bağlanırlar. Hem sedimentte hem de su sütununda yaşayan organizmalar için toksik etki oluşturma potansiyelleri bulunur [54]. Bu nedenle sucul model organizmalarda yüksek toksisitesi gösterilmiş etofenproks'un su ekosistemlerine karışması sucul organizmalar için tehdit kaynağıdır.

Etofenproks tarım ve halk sağlığının yanı sıra hayvan sağlığında kullanılan piretroidlerdendir. Bu nedenle insanların etofenproks'a maruz kalma yollarından bir diğeri evcil hayvanlarla temastır. Bland vd. (2013) köpeklerde ektoparazit öldürücü olarak kullanılan, etofenproks, s-metopren ve piperonil bütoksit aktif bileşenlerini içeren ürünün güvenlik ve toksisitesini değerlendirdikleri çalışmada aktif bileşenlerin uygulamadan sonraki 24 saat boyunca köpeklerin kürkünde en yüksek seviyede kaldıklarını ve temas yolu ile insanlara aktarılabildiklerini göstermiştir [55].

Piretroidler genellikle sinerjistik etki yaratmak amacıyla birlikte kullanılan pestisitlerdir [56]. Etofenproks'un piretroid grubu insektisitler ile etkileşiminin araştırıldığı çalışmada, etofenproks'ın permetrin ve sipermetrin ile uygulandığında toksik etki potansiyelinde artış gözlenmiştir. İkili uygulamalarda ise gözlenen sonuçlar farklı olmuştur. Etofenproks ve sipermetrin birlikte uygulandığında sinerjistik etki gözlenirken, etofenproks ve permetrin uygulamasının antogonist etki meydana getirdiği gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar etofenproks'un toksik etki potansiyelinin sadece etofenproks kullanımına bağlı olmadığını, ortamda diğer pestisitlerin mevcudiyeti ve bu pestisitlerin çeşidine bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir [57].

Etofenproks'un genotoksik aktivitesine dair sunulan değerlendirme raporlarında *Salmonella typhimurium* suşlarında (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538a) Ames testi, insan periferik lenfositlerinde klastojenik aktivite analizi, HeLa S3 hücrelerinde programlanmamış DNA sentezi analizi, Çin hamsterlarında V79/HGPRT gen mutasyon testi ve CD-1 farelerinde mikronukleus testi bulguları etofenproks'un genotoksik ya da mutajenik etkisinin bulunmadığını göstermektedir [58-62]. Etofenproks'un Çin hamsteri ovaryum (CHO) hücre hattında *in vitro* sitotoksik ve genotoksik etkilerini araştırıldığı çalışmada 24 saatlik klonojenik test sonuçlarına göre IC₅₀ değeri 302 mg/mL olarak bulunmuştur. 1-800 µg/mL doz aralığında yapılan genotoksisite değerlendirilmesinde etofenproks'un mikronukleus testinde 50-800 µg/mL, Komet testinde 200-800 µg/mL dozlarında genotoksik aktiviteyi uyardığı gözlenmiştir [63]. Szabó vd. (2019) etofenproks'un *Folsomia candida*'da üreme, hayatta kalma ve gen ifadesine olan etkilerini araştırmışlardır. Sadece ana neslin veya her üç neslin etofenproks'a maruz bırakıldığı deney gruplarında ısı şoku proteini 70 (Hsp70) ekspresyonunun aktive edildiği, sitokrom oksidaz 6N4v1 (Cyp6N4v1) ekspresyonunun ise doza bağlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Isı şoku proteinleri ksenobiyotiklere karşı hücrel yanıtta rol oynayan moleküllerdir. Etofenproks uygulamasına yanıt olarak Hsp70 ekspresyondaki artış hücrel stres koşullarının oluştuğunu göstermektedir. Cyp6N4v1 geni ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ile bağlantılıdır. Cyp6N4v1 ekspresyonunda birinci nesilde değişiklik gözlenmezken, ikinci nesilde azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Bu azalmanın epigenetik modifikasyon nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca üç nesil boyunca etofenproks uygulamasının üreme ile ilişkili genlerin (vitello genin protein, vitellogenin benzeri protein ve vitellogenin reseptör) ekspresyonunda doza bağlı azalmaya neden olduğu gözlenmiştir [64]. Çalışmamızda genotoksik aktivitenin değerlendirilmesi için kullanılan SMART analizinden elde edilen bulgular ise etofenproks'un test edilen tüm dozlarda *D. melanogaster*'de mutant klon oluşumunu indüklediğini ve genotoksik etkiye neden olduğunu göstermektedir. Normal ve serrat kanatlı bireylerde gözlenen mutant klonlar farklı genetik mekanizmaların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. *mwh* ve *flr³* genotipindeki normal kanatlı bireylerde *mwh* ve *flr³* genleri arasında meydana gelen rekombinasyon ve mutasyon sonucu klon oluşumu gerçekleşir. *mwh/TM3* genotipindeki serrat kanatlı bireylerden ise *TM3* kromozomunun baskılayıcı etkisinden dolayı rekombinasyon gerçekleşmez, sadece mutasyon nedeni ile klon oluşumu meydana gelir [65]. Bu bilgiye göre etofenproks, test edilen dozlarda, *D. melanogaster*'de hem mutasyonu hem de rekombinasyonu indükleyerek mutant klon oluşturma potansiyeline sahiptir.

Oksidadif stres kanser, kalp-damar hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar gibi insanlarda ciddi sağlık problemlerine neden olan hastalıkların gelişiminde önemli rol oynaması nedeniyle toksikoloji araştırmalarının odak noktalarından biridir. Bu nedenle pestisitlerin toksisitelerinin araştırılmasında hücre makromoleküllerinde meydana gelen oksidadif hasar tespiti son yıllarda yaygın kullanılan yöntemlerdendir [66-68]. *Danio rerio*'da etofenproks toksisitesinin araştırıldığı çalışmada 48 ve 96 saat etofenproks'un subletal dozlarına maruz bırakılan bireylerde oksidadif DNA hasarına bağlı olarak yüksek derecede genotoksik etki gözlenmiştir [9].

Etofenproks'un ratlarda karaciğer tümör oluşumu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmanın bulguları mikrozomal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif strese neden olması sonucu hücre proliferasyonunu hızlandırdığını ve karaciğerde tümör gelişimini indüklediğini göstermiştir [69]. *D. melanogaster*'de mutajen uygulaması sonucu üretilen ROS'un yarattığı oksidatif stresin meydana getirdiği genotoksik etki SMART yöntemi ile saptanabilmektedir [70]. Bu bağlamda etofenproks'un SMART ile tespit edilen genotoksik etkisinin kaynağı, önceki çalışmalarda tespit edilmiş olan etofenproks maruziyeti sonucu üretilen ROS'un neden olduğu oksidatif hasar olabilir.

Pestisit zehirlenmesi insanlarda kanser riskini arttıran faktörlerdir. Kanser vakalarının yaklaşık %10'unun pestisit zehirlenmesine bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir [6]. Mitotik rekombinasyon kanser gelişiminde etkili olan mekanizmalardandır. Mitotik rekombinasyon sonucu meydana gelen heterozigotluk kaybının kanser gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu ve tümör oluşumunda sık görüldüğü bilinmektedir [71]. Çalışmamızdan elde edilen bulgular etofenproks'un test edilen dozlarda mitotik rekombinasyonu indükleyebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda etofenproks'un kanserojen etki potansiyelinin bulunduğu düşünülebilir.

Pestisitlerin hedef olmayan organizmalarda toksik etki potansiyeline sahip olmaları bu kimyasalları insanlar için risk faktörü hâline getirmektedir. Bu nedenle pestisitlerin genotoksik potansiyellerinin model organizmalarda araştırılmasına dair çalışmalar son yıllarda gittikçe artmıştır. Yürütülen bu araştırmalarda pestisitlerin toksik potansiyellerinin pestisit dozlarına, kullanılan model organizmaya ve organizmanın pestisite maruz kalma şekline göre değiştiği görülmektedir. Literatürde etofenproks ile yapılmış çalışmalarda da toksik etki potansiyelinin değişebildiği görülmektedir. Bu çalışmada *in vivo* koşullarda yürütülen SMART analizi bulguları etofenproks'un uygulanan tüm dozlarda mutajenik ve rekombinojenik aktiviteye neden olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuç etofenproks'un genotoksik etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmesine imkân sağlayan Prof. Dr. Bülent KAYA'ya teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Selda ÖZ: Metodoloji, Materyal temini, Araştırma, İçerik Analizi, Makalenin yazımı-Orijinal taslak,
Serap KOCAOĞLU CENKÇİ: Metodoloji, Materyal temini, Araştırma, İçerik Analizi, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme,

KAYNAKLAR

- [1] EPA. (2023). What is pesticide? URL: <http://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients> (Erişim tarihi: 01.09.2023).
- [2] Bernardes, M. F. F., Pazin, M., Pereira, L. C., Dorta, D. J. (2015). Impact of pesticides on environmental and human health. *Toxicology Studies-Cells, Drugs and Environment*, 195-233.
- [3] Warra, A.A., Prasad, M.N.V. (2020). African Perspective of Chemical Usage in Agriculture and Horticulture— Their Impact on Human Health and Environment. *Agrochemicals Detection, Treatment and Remediation; Pesticides and Chemical Fertilizers, Chapter 16, 401-416*, doi:10.1016/B978-0-08-103017-2.00016-7.
- [4] Carvalho, F.P. (2006). Agriculture, pesticides, food security and food safety. *Environmental Science & Policy*, 9, 685–692. doi:10.1016/j.envsci.2006.08.002.
- [5] FAO (2022). Pesticides Use and Trade 1990–2021 *FAOSTAT Analytical Brief Series No. 70*. Rome. <https://doi.org/10.4060/cc6958en>.
- [6] Zhang, W., Jiang, F., Ou, J. (2011). Global pesticide consumption and pollution: With China as a focus. *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences*, 1(2), 125.

- [7] Özkara, A., Akyıl, D. (2018). Environmental Pollution and Pollutants on the Ecosystem: A Review. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 11 (2): 11-17, 2018.
- [8] Gangemi, S., Miozzi, E., Teodoro, M., Briguglio, G., De Luca, A., Alibrando, C., Polito, I., Libra, M. (2016). Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Molecular Medicine Reports*, 14, 4475–4488. doi:10.3892/mmr.2016.5817.
- [9] Ağırbaşı, N., Günal, A. Ç., Koçak, G., Dinçel, A. S. (2020). The Sublethal Genotoxic Effects of Environmental Pollutants of Etofenprox on Zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Health Services and Education*, 4(1), 14-18.
- [10] de Graaf, L., Boulanger, M., Bureau, M., Bouvier, G., Meryet-Figuire, M., Tual, S., Lebailly, P., Baldi, I. (2022). Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environmental Research*, 203, 111822.
- [11] Fagundes, T. R., Kawassaki, A. C. B., Concato, V. M., Assolini, J. P., Silva, T. F., Gonçalves, M. D., SA Silva Siqueria E., Sahd, C.S., Inoue, F.S.R., da Silva T.P., de Lima, D.M., Ferreira, M.O., Conchon-Costa, I., Pavenelli, W.R., Panis, C. (2023). Impact of Pesticides on Immune-Endocrine Disorders and Its Relationship to Cancer Development. In *Handbook of Cancer and Immunology* (pp. 1-30). Cham: Springer International Publishing.
- [12] Hernández, A.F., Menéndez, P. (2016). Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: Potential underlying mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 17: 461 (doi: 10.3390/ijms17040461).
- [13] Leso, V., Capitanelli, I., Lops, E.A., Ricciardi, W., Iavicoli, I. (2016). Occupational chemical exposure and diabetes mellitus risk. *Toxicology and Industrial Health*, 33(3), 222–249.
- [14] Benka-Coker, W., Loftus, C., Karr, C., Magzamen, S. (2019). Characterizing the joint effects of pesticide exposure and criteria ambient air pollutants on pediatric asthma morbidity in an agricultural community. *Environmental Epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 3(3), e046.
- [15] Parvez, S., Geron, R.R., Proctor, C., Friesen, M., Ashby, J.L., Reiter, J.L., Lui, Z., Winchester, P.D., (2018). Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: A prospective Indiana birth cohort study. *Environmental Health*, 17(1), 1-12.
- [16] Gascon, M., Sunyer, J., Martínez, D., Guerra, S., Lavi, I., Torrent, M., Vrijheid, M. (2014). Persistent organic pollutants and children's respiratory health: The role of cytokines and inflammatory biomarkers. *Environment International*, 69, 133-140.
- [17] Liew, Z., von Ehrenstein O.S., Ling, C., Yuan, Y., Meng, Q., Cui, X., Park, A.S., Uldall, P., Olsen, J., Cockburn, M., Ritz, B. (2020). Ambient exposure to agricultural pesticides during pregnancy and risk of cerebral palsy: a population-based study in California. *Toxics*. 8(3),52. doi: 10.3390/toxics8030052. PMID: 32751992; PMCID: PMC7560316.
- [18] Ravula, A.R., Yenugu, S. (2021). Pyrethroid based pesticides—chemical and biological aspects. *Critical Reviews in Toxicology*, 51, 117–140. doi:10.1080/10408444.2021.1879007.
- [19] Rinkevich, F. D., Du, Y., & Dong, K. (2013). Diversity and convergence of sodium channel mutations involved in resistance to pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(3), 93-100.
- [20] Burns, C. J. and Pastoor, T. P. (2018). Pyrethroid epidemiology: A quality-based review. *Critical Reviews in Toxicology*, 48(4), 297-311.
- [21] Soderlund, D.M. (2012). Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: *Recent advances*. *Archives of Toxicology*, 86, 165–181. doi:10.1007/s00204-011-0726-x.
- [22] Cham, E. Y. K., Tse, J. C. L., Chong, Y. K., Chen, M. L., Wong, O. F., Fung, H. T. (2016). A case of pyrethroid poisoning with clinical presentation mimicking organophosphate poisoning. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 23(2), 47-51.
- [23] Demeneix, B., Leemans, M., Couderq, S. (2020). Pyrethroid exposure: Not so harmless after all. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8, 266–268. doi:10.1016/S2213-8587(20)30039-5.
- [24] FAO. (2023). FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Etofenprox. <https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/guidelines-standards/faowho-joint-meeting-on-pesticide-specifications-jmps/pesticide-specifications/pesticide-specifications-list/en/> (Erişim tarihi: 30.09.23)
- [25] Chamberlain, K., Matsuo, N., Kaneko, H., Khambay, BPS. (1998). Pyrethroids. In: Kurihara, N, Miyamoto, J (eds.), Chirality in Agrochemicals. *John Wiley, Chinchester*, pp 9-84.
- [26] Scott, J.G., Buchon, N. (2019). *Drosophila melanogaster* as a powerful tool for studying insect toxicology. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 161, 95–103. doi:10.1016/j.pestbp.2019.09.006.
- [27] Mandi, M., Khatun, S., Rajak, P., Mazumdar, A., Roy, S. (2020). Potential risk of organophosphate exposure in male reproductive system of a non-target insect model *Drosophila melanogaster*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 74, 103308. doi:10.1016/j.etap.2019.103308.
- [28] Strilbytska, O.M., Semaniuk, U. V., Strutynska, T.R., Burdyliuk, N.I., Tsiumpala, S., Bubalo, V., Lushchak, O. (2022). Herbicide Roundup shows toxic effects in nontarget organism *Drosophila*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 110. doi:10.1002/arch.21893.
- [29] Pandey, U. B., & Nichols, C. D. (2011). Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 411-436.

- [30] Reyes-Rodríguez, M. de los Á., Santos-Cruz, L.F., García-Castro, C., Durán-Díaz, Á., Castañeda-Partida, L., Dueñas-García, I.E., Heres-Pulido, M.E., Rodríguez-Mercado, J.J. (2021). Genotoxicity and cytotoxicity evaluation of two thallium compounds using the *Drosophila* wing somatic mutation and recombination test. *Heliyon* 7,5. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07087.
- [31] Anet, A., Olakkaran, S., Kizhakke Purayil, A., Hunasanahally Puttaswamygowda, G. (2019). Bisphenol A induced oxidative stress mediated genotoxicity in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Hazardous Materials*. 370, 42–53. doi:10.1016/j.jhazmat.2018.07.050.
- [32] Graf, U., Würigler, F.E., Katz, A.J., Frei, H., Juan, H., Hall, J.V. (1984). Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental Mutagenesis*, 6 (2), 153-188.
- [33] Graf, U., Abraham, S. K., Guzmán-Rincón, J., Würigler, F. E. (1998). Antigenotoxicity studies in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 402(1-2), 203-209.
- [34] Frei, H., Würigler, F.E. (1988). Statistical methods to decide whether mutagenicity test data from *Drosophila* assays indicate a positive, negative, or inconclusive result, *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 203 (4), 297-30.
- [35] Boobis, A.R., Ossendorp, B.C., Banasiak, U., Hamey, P.Y., Sebestyen, I., Moretto, A. (2008). Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicology Letters*, 180, 137–150. doi:10.1016/j.toxlet.2008.06.004.
- [36] Anaduaka, E.G., Uchendu, N.O., Asomadu, R.O., Ezugwu, A.L., Okeke, E.S., Chidike Ezeorba, T.P., (2023). Widespread use of toxic agrochemicals and pesticides for agricultural products storage in Africa and developing countries: Possible panacea for ecotoxicology and health implications. *Heliyon*, 9, e15173. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15173.
- [37] Özpolat Çakar, N., Kutsal, D., Kiran, S. (2020). Tarım çalışanlarında pestisit maruz kalımı ve kronik böbrek hastalığı. *Ankara Medical Journal*, 20(3), 761-772.
- [38] DeMicco, A., Cooper, K. R., Richardson, J. R., White, L. A. (2010). Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides in zebrafish embryos. *Toxicological Sciences*, 113(1), 177-186.
- [39] Saillenfait, A.M., Ndiaye, D., Sabaté, J.P. (2015). Pyrethroids: Exposure and health effects - An update. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218, 281–292. doi:10.1016/j.ijheh.2015.01.002.
- [40] Pryce, J., Medley, N., Choi, L. (2022). Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022. doi:10.1002/14651858.CD012688.pub3.
- [41] Chrustek, A., Holyńska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wróblewski, M., Cwynar, A., Olszewska-Słonina, D. (2018). Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 54(4), 61. doi:10.3390/medicina54040061.
- [42] Bragança, I., Lemos, P. C., Barros, P., Delerue-Matos, C., & Domingues, V. F. (2018). Phytotoxicity of pyrethroid pesticides and its metabolite towards *Cucumis sativus*. *Science of the Total Environment*, 619, 685-691.
- [43] Tang, W., Wang, D., Wang, J., Wu, Z., Li, L., Huang, M., Xu, S., Yan, D. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere*, 191, 990–1007. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.10.115.
- [44] Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Birim Faaliyet Raporu. (2019). Ankara.
- [45] WHO, (2020). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, 2019 Edition. *Geneva: World Health Organization*.
- [46] Oda, S. (2003a). Acute Oral Toxicity Study of Etofenprox in Rats. *Gotemba Laboratory, Bozo Research Center Inc.*, Tokyo, Japan; report No. B-5039, 5 February 2003. Submitted to WHO by Mitsui Chemicals Agro, Inc.
- [47] Oda, S. (2003b). Acute Dermal Toxicity Study of Etofenprox in Rats. *Gotemba Laboratory, Bozo Research Center Inc.*, Tokyo, Japan; report No. B-5040, 5 February 2003. Submitted to WHO by Mitsui Chemicals Agro, Inc.
- [48] Jackson, G.C., Hardy, C.J., Clark, G.C., Gregson, R.L., Lewis, D.J. & Gopinath, C. (1983). MTI-500 Acute Inhalation Toxicity in Rats 4 Hour Exposure. *Huntingdon Research Centre Ltd.*, England; report no.MTC 60/821079, 19 April 1983 Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [49] Harling, R.J., Burford, P. & Heywood, R. (1985) Ethofenprox (MTI-500) Acute limit test of toxicity to dogs following a single oral administration. *Huntingdon Research Centre Ltd.*, England; report no.MTC 101/851185, 24 October 1985. Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [50] Zhang, Z. Y., Yu, X. Y., Wang, D. L., Yan, H. J., & Liu, X. J. (2010). Acute toxicity to zebrafish of two organophosphates and four pyrethroids and their binary mixtures. *Pest Management Science: Formerly Pesticide Science*, 66(1), 84-89.
- [51] DeLorenzo, M. E., & De Leon, R. G. (2010). Toxicity of the insecticide etofenprox to three life stages of the grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58, 985-990.
- [52] Benli, A. C. K. (2015). The influence of etofenprox on narrow clawed crayfish (*Astacus leptodactylus* Eschscholtz, 1823): Acute toxicity and sublethal effects on histology, hemolymph parameters, and total hemocyte counts. *Environmental Toxicology*, 30(8), 887-894.
- [53] Barbee, G. C., Stout, M. J. (2009). Comparative acute toxicity of neonicotinoid and pyrethroid insecticides to non-target crayfish (*Procambarus clarkii*) associated with rice–crayfish crop rotations. *Pest Management Science: Formerly Pesticide Science*, 65(11), 1250-1256.

- [54] Li, H., Cheng, F., Wei, Y., Lydy, M.J., You, J. (2017). Global occurrence of pyrethroid insecticides in sediment and the associated toxicological effects on benthic invertebrates: An overview. *Journal of Hazardous Materials.*, 324: 258-271.
- [55] Bland, S. D., Gupta, R. C., Lasher, M. A., & Canerdy, T. D. (2013). Safety assessment of etofenprox, smethoprene, and piperonyl butoxide in dogs topically exposed to Bio Spot defense. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 4(6):1000148
- [56] Çetinkaya Açar, Ö. (2015). Pestisit Analizleri Eğitim Notu, T.C Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Referans Laboratuvarı Kalıntı/Pestisit Birimi, Ankara, 31ss.
- [57] Schleier, III, J. J., Peterson, R. K. (2012). The joint toxicity of type I, II, and nonester pyrethroid insecticides. *Journal of Economic Entomology*, 105(1), 85-91.
- [58] Edwards, C.N., Forster, R. (1985) Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium*, Test Substance MTI-500. *Life Science Research Ltd, Roma Toxicology Centre, Pomezia, Italy*; unpublished report No. 162001-M-06185 (22 August 1985). Submitted to WHO by Mitsui Chemicals Agro, Inc.
- [59] Bootman, J., Hodson-Walker, G. & Dance, C.A. (1985a). *In vitro* Assessment of the Clastogenic Activity of MTI-500, Etofenprox, in Cultured Human Peripheral Lymphocytes. *Life Science Research Limited, England*; report no. 85/MT0017/430, 17 July 1985. Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [60] Bootman, J., Hodson-Walker, G. & Dance, C.A. (1985b). MTI-500, Etofenprox: Assessment of Clastogenic Action on Bone Marrow Erythrocytes in the Micronucleus Test. *Life Science Research Limited, England*; report no. 85/MT0016/406, 3 July 1985. Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [61] Seeberg, A.H. Forster R. (1985a). Gene mutation in Chinese Hamster V79 cells. Test substance MTI-500. *Life Science Research Roma Toxicology Centre, Italy*; report no. 162002-M-06985, 22 August 1985. Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [62] Seeberg, A.H. Forster R. (1985b). Unscheduled DNA Synthesis in Human Cells, Cell Line: HeLa S3. Test Substance MTI-500. *Life Science Research Roma Toxicology Centre, Italy*; report no. 162003-M-05785, 30 July 1985. Submitted to WHO by Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Tokyo, Japan.
- [63] Yılmaz, F. (2013). Etofenprox'un Genotoksik Etkilerinin Çin Hamsteri Ovaryum Hücrelerinde Mikronükleus ve Komet Testleri Kullanılarak Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 73.
- [64] Szabó, B., Lang, Z., Bakonyi, G., Mariën, J., Roelofs, D., van Gestel, C. A., & Seres, A. (2019). Transgenerational and multigenerational stress gene responses to the insecticide etofenprox in *Folsomia candida* (Collembola). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 175, 181-191.
- [65] Andrade, H.H.R., Reguly, M.L., Lehmann, M. (2004). Wing Somatic Mutation and Recombination Test (SMART). In: Henderson, D.S. (Ed.), *Drosophila Cytogenetics Protocols. Humana Press Inc, Totowa*, pp.389-412.
- [66] Mayne, S. T. (2003). Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *The Journal of Nutrition*, 133(3), 933S-940S.
- [67] Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.
- [68] Zepeda-Arce, R., Rojas-García, A.E., Benitez-Trinidad, A., Herrera-Moreno, J.F., Medina-Díaz, I.M., Barrón-Vivanco, B.S., Villegas, G.P., Hernández-Ochoa, I., Sólis Heredia, M. de J., Bernal-Hernández, Y.Y. (2017). Oxidative stress and genetic damage among workers exposed primarily to organophosphate and pyrethroid pesticides. *Environmental Toxicology*, 32, 1754-1764. doi:10.1002/tox.22398.
- [69] Hojo, Y., Shiraki, A., Tsuchiya, T., Shimamoto, K., Ishii, Y., Suzuki, K., Mitsumori, K. (2012). Liver tumor promoting effect of etofenprox in rats and its possible mechanism of action. *Journal of Toxicological Sciences*, 37(2):297-306.
- [70] Koike, R., Uchiyama, T., Arimoto-Kobayashi, S., Okamoto, K., & Negishi, T. (2018). Increase of somatic cell mutations in oxidative damage-sensitive drosophila. *Genes and Environment*, 40(1), 1-8.
- [71] Smukowski Heil, C. (2023). Loss of heterozygosity and its importance in evolution. *Journal of Molecular Evolution*, 1-9.

Aronia melanocarpa (Michx.) Elliott Meyve Ve Yaprak Özütlерinin Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi

Nebahat Aytuna Çerçi^{1*}, Meryem Burcu Külahcı², Betül Aydın², Ebru Beyzi³,
Abdülkadir Arslan⁴, Sevinç Demir⁵

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kırıkkale, Türkiye

² Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

³ Gazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Büyükşehir Belediyesi, Kırsal Hizmetler Daire Başkanlığı, Ankara, Türkiye

⁵ Tarım ve Orman Bakanlığı, Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Günümüzde insanların sağlık ve gıda endüstrisindeki doğal içerikli ürünlere olan ilgisi gittikçe artmaktadır.
- Aronya meyveleri, içerdiği zengin fitokimyasal bileşikler nedeniyle antioksidan aktivite göstermekte, ayrıca çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkin rol oynamaktadır.
- Aronya bitkisinin farklı kısımlarının farklı çözücü ve yöntemlerle elde edilmiş özütlерinin antioksidan ve antimikrobiyal etkisi ile sitotoksitesisi gösterilmiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 18/01/2024

Kabul: 30/04/2024

Anahtar Kelimeler

Aronia melanocarpa (Michaux) Elliot, Antimikrobiyal aktivite, Antioksidan aktivite, Sitotoksitesite, Agroekoloji.

Öz

Aronia melanocarpa (Michaux) Elliot, Rosaceae familyasının bir üyesi olup, çok yıllık bir çalı formunda ve üzümşü meyveleri olan bir bitkidir. Kuzey Amerika ve Kanada'nın doğusu orjinli olan aronya, 2012 yılından itibaren Türkiye'de de yetiştirilmektedir. İçeriğinde yüksek oranda polifenoller bulundurması ve üzümşü meyveler içerisinde en yüksek antosiyanin miktarına sahip olmasıyla birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Aronya bitkisinin farklı kısımları ile yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda bu bitkinin sindirim sistemi hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanser türleri üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, Ankara-Gölbaşı'nda agro-ekolojik koşullarda yetiştirilen Aronya bitkisinin meyve ve yaprak kısımlarının metanol özütlерinin antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik aktivitelerinin tespit edilmesidir. Bu amaçla bitkinin yaş ve kuru meyveleri ile yapraklarından metanol özütleri elde edilmiş, bu özütlерin farklı patojen mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile antioksidan kapasiteleri ise DPPH serbest radikali süpürme testi ile belirlenmiştir. Ayrıca özütlерin sağlıklı L929 fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi MTT testi ile tespit edilmiştir. En yüksek antimikrobiyal etkinin, kuru meyve özütlünün *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 üzerine (Minimum inhibitory konsantrasyon değeri: 12,5 mg/mL) olduğu, özütlерin tümünün yüksek DPPH süpürücü etkiye sahip olduğu ve en yüksek antioksidan aktiviteyi ise yaş meyve özütlünün gösterdiği (IC₅₀: 0,71 ± 0,12 µg/mL) tespit edilmiştir. Özütlер çalışılan dozlarda sağlıklı hücrelerin canlılığını yüksek oranda etkilememiş; özellikle düşük dozlarda ISO standartlarının kabul sınırları dâhilinde olan %70 ve üzeri canlılık gözlemlenmiştir.

Determination of The Biological Properties of *Aronia Melanocarpa* (Michx.) Elliott Fruit and Leaf Extracts

Highlights

- Nowadays, people's interest in natural products in the health and food industry is increasing.
- Aronia fruits show antioxidant activity due to the rich phytochemical compounds they contain, and also play an active role in the prevention and treatment of various diseases.
- The antioxidant, antimicrobial effects and cytotoxicity of extracts of different parts of the Aronia plant obtained with different solvents and methods have been demonstrated.

Article Info

Received: 18/01/2024

Accepted: 30/04/2024

Keywords

Aronia melanocarpa (Michaux) Elliot, Antimicrobial activity, Antioxidant activity, Cytotoxicity, Agroecology.

Abstract

Shoul *Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot is a member of the Rosaceae family, a perennial shrub with berries. Originating from North America and eastern Canada, Aronia has been cultivated in Turkey since 2012. The fact that it contains high amounts of polyphenols and has the highest amount of anthocyanins among berries has attracted the attention of many researchers. As a result of various studies conducted with different parts of the Aronia plant, it has been shown that this plant has a protective effect on digestive system diseases, cardiovascular diseases, and various types of cancer. The aim of this study was to determine the antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic activities of methanol extracts of fruit and leaf parts of Aronia plant grown under agroecological conditions in Ankara-Gölbaşı. For this purpose, methanol extracts were obtained from the fresh and dry fruits and leaves of the plant, and the antimicrobial activities of these extracts on different pathogenic microorganisms were determined by the microdilution method, and their antioxidant capacities were determined by DPPH free radical scavenging test. In addition, the cytotoxic effect of the extracts on healthy L929 fibroblast cells was determined by MTT assay. The dried fruit extract had the highest antimicrobial effect on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Minimum inhibitory concentration value: 12.5 mg/mL), all of the extracts had a high DPPH scavenging effect, and the highest antioxidant activity was shown by the fresh fruit extract (IC₅₀: 0, 71 ± 0.12 µg/mL) was detected. The extracts did not highly affect the viability of healthy cells at the doses studied; especially at low doses, 70% and above viability was observed, which is within the acceptance limits of ISO standards.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Nebahat Aytuna Çerçi, aytunacerci@kku.edu.tr



1. GİRİŞ

İnsanlar, gelirlerinin ve yaşam standartlarının artmasıyla birlikte gıda ve sağlık konusunda daha yüksek beklentiler içine girmekte ve bunun sonucu olarak da biyo-aktif bileşenler içeren sağlıklı gıdalara yönelik pazar talebi günden güne artmaktadır [1]. Aynı zamanda sağlık ve gıda endüstrisindeki doğal içerikli ürünlere olan ilginin artması, tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen ürünlerin önemini de ayrıca artırmaktadır [2].

Antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip, polifenoller açısından zengin bir meyve olan Aronya (*Aronia melanocarpa*), günümüzde en çok tercih edilen üzüksü meyveler arasında yer almaktadır [3]. Aronya meyveleri, içerdiği zengin fitokimyasal bileşikler nedeniyle antioksidan aktivite göstermekle kalmayıp, kalp hastalıkları, kanser ve kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkin rol oynamaktadır [4-7]. Farklı türde polifenoller (antosiyantinler ve proantosiyanidinler), organik asit ve polisakkaritler gibi biyoaktif madde içeriği yüksek olan meyvelerin, daha düşük arterioskleroz riski, anti-diyabetik etki ve obezite ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür [1]. Alternatif olarak, hepatik insülin direncinin iyileştirilmesi için daha güçlü ve daha güvenli tedavilerin olası kaynakları gibi hareket edebileceklerinden dolayı bunların biyoaktif bileşiklerinin potansiyel kullanımı son zamanlarda ilgi çekmiştir. Antosiyantinler, flavonoidler ve fenolik asit gibi nispeten yüksek antioksidan aktivitelerine katkıda bulunan ve hepatik insülin direncinin azaltılmasında yararlı etkiler gösteren yüksek fenolik bileşik içeriği nedeniyle aronya meyveleri ve yaprakları üzerine önemli araştırmalara odaklanılmıştır [8]. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı Aronya meyve özütlerinin in vitro ortamda bakteriyostatik aktivite gösterdiği, aynı zamanda influenza A virüsüne karşı da antiviral aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [9]. *Staphylococcus* ve *Salmonella* patojenlerini inhibe ettiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [10]. Yüksek fenolik içeriklerinden dolayı Aronya özütlerinin ince bağırsakta antimikrobiyal etki oluşturduğu da bildirilmiştir [11].

Aronya (*Aronia melanocarpa* (Michx) Elliot), Kuzey Amerika ve Kanada'nın doğusu orijinli olup, hemen hemen her iklim koşuluna ve toprağa kolaylıkla uyum sağlayan, 19. yüzyıl sonunda Avrupa'ya ve Rusya'ya geri göçler döneminde getirilerek yetiştirilmeye başlanan önemli bir bitkidir [12-13]. Rosaceae familyasının bir üyesi olan Aronya, Mayıs ayında çiçeklenip, Ağustos ve Eylül aylarında hasadı yapılan, mor-siyah meyvelerin ekşi ve buruk tatları olan, bitkinin ömrü 15-20 yıl, 2-3 m kadar boylanabilen çalı formunda ve uzun ömürlü bir üzüksü meyve türüdür [14]. Aronya meyveleri özellikle; meyve suları, şaraplar, reçeller ve doğal gıda renklendiricilerinde yaygın olarak kullanılan bileşenlerdir [15].

Bütün tıbbi ve aromatik bitkilerde olduğu gibi Aronya bitkisinin de içeriği iklim, toprak, sulama, gübreleme, hasat zamanı vb. gibi kültürel işlemlerin sonucunda değişiklik gösterebilmektedir. Aronya bitkisinin meyve ve yaprak kısımlarının antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik aktivitelerinin tespit edilmesi açısından Ankara ili Gölbaşı ilçesi Günalan mahallesi Agro-Ekolojik koşullarında yetiştirilen Aronya için yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkılarak Agro-Ekolojik bölgelerin bitkinin meyve ve yaprakları üzerindeki bu değişimlerin etkilerini incelemek üzere, çalışmamızda bu bölgede yetiştirilen Aronya meyvesi ve yaprakları kullanılmış olup, amacımız bitkinin meyve ve yapraklarının özellikle sağlık alanında kullanılabilecek potansiyel bir terapötik ajan olabileceği yönündeki verileri desteklemektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Bitki Özütlerinin Elde Edilmesi

Aronya bitkisi Gölbaşı Ankara'da bulunan, Günalan Mahallesi Barshan Aronya Üretim Bahçesi'nden, Eylül 2023 tarihinde toplanmıştır. Aronya bitkisinin yaş ve kuru formu dondurularak, bitki yaprakları ise kurutulularak toz hâline getirilmiştir. Toz hâldeki örneklerin ekstraksiyonu, her 100 g bitki için 300 mL metanol eklenerek, işlemin 3 defa tekrar edilmesi ile su banyolu sonikatör kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen özütler evaporatör ile kurutulularak +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

2.2. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

Mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite deneylerinde; bakteriler için CLSI M100 ve M07-A10 standardı, maya türleri için CLSI M44-A standardı rehber olarak kullanılmıştır. Rehberde tüm mikroorganizmaların 24 saatlik taze kültürlerinin konsantrasyonları 0,5 MacFarland bulanıklık standardına göre ayarlanarak, 1:10 oranında sulandırılmıştır. Elde edilen inokülümden 5 µL alınarak tüm kuyucuklara eklenerek istenilen konsantrasyonda ($1,5-2 \times 10^5$ cfu/mL) ekim gerçekleştirilmiştir. Özütlerden 100 mg/mL'den başlanarak 1:2 dilüsyon oranı ile toplamda 8 konsantrasyon kuyucuklara uygulanmıştır. Sterilite kontrolü için sadece besiyeri bulunan kuyular ve bakteri büyümesi değerlendirmesi için sadece inokülüm ekili kuyucuklar uygulanmıştır. Tüm uygulamalar yapıldıktan sonra hazırlanan mikropalakalar kilitli poşet içerisine konularak, nemli ortamda 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi için; inkübasyon sonrasında mikropalakadaki her kuyucuktan 10 µL alınarak bakteriler için Triptik soy agar ve mayalar için Sabouraud dekstroz agar besiyerine ekim yapılarak 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmış, inkübasyon sonrası ekim sonuçları değerlendirilerek veriler elde edilmiştir [16-18].

2.3. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

Özütlerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) testi kullanılmıştır. Bunun için hazırlanan özütlerin stok çözeltilerinden elde edilen çeşitli konsantrasyonları metanol içindeki DPPH (0,04 mg/mL) ile karıştırılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiş ve 517 nm'de spektrofotometrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Metanol ve bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) sırasıyla negatif kontrol ve test standardı olarak kullanılmıştır. Özütlerin DPPH radikallerini inhibe etme yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır [19].

$$(\%) \text{ inhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

A₀: Negatif kontrolün absorbansı

A₁: Özüt ve standart absorbansı

2.4. Sitotoksitenin Belirlenmesi

Sitotoksitenin belirlenmesi için MTT testi uygulaması, ISO 10993-5 standartlarına uygun koşullarda gerçekleştirilmiştir [20]. L929 fibroblast hücreleri 96 kuyucuklu mikropalakalara her bir kuyucuğa 1×10^4 hücre olacak şekilde ekimi yapılmış ve hücreler 24 saat süreyle 37°C'de (%5 CO₂'li ortamda) inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası hücrelerin mikroskop altında incelemesi yapılmış ve ekstraksiyonu yapılan yaş ve kuru aronya ile yaprak özütlerinin %5'lik DMSO'da stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stoklardan 100 mg/mL'den (final konsantrasyonda DMSO miktarı %0,1'i geçmeyecek şekilde stok çözeltilerden hazırlanmıştır) başlanarak 8 konsantrasyon (1/2 dilüsyon ile) hücrelere uygulanmıştır. Uygulama sonrası inkübasyon koşulları değiştirilmeden 24 saat inkübe edilmiştir. Negatif kontrol olarak sadece besi ortamı, pozitif kontrol olarak %20'lik DMSO ve kontrol çözücüsü olarak %0,1'lik DMSO hücrelere uygulanmıştır. 24 saat sonunda kuyucuklardaki vasatlar atılarak, 3 defa PBS (1X) ile yıkanarak her kuyucuğa 50 µL MTT çözeltisi ilave edilmiş ve 2-4 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası MTT solüsyonu kuyulardan atılıp 100 µL izopropanol eklenerek 15 dakika inkübe edilmiş ve hücre canlılığının tespiti için spektrofotometrede OD570 nm'de okutulmuştur. Aşağıda verilen denkleme göre hücre canlılık (%) hesaplaması tek tek ve hücre canlılığı ortalamalarına göre yapılmış, istatistiksel olarak standart sapma (hata) çubukları belirlenmiştir

$$\text{Hücre Canlılığı (\%)} = (\text{OD570 (özüt)} / \text{OD570 (kontrol)}) \times 100$$

OD: Absorbans (Optical Density)

3. BULGULAR

3.1. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Hazırlanan aronya özütlerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bulunan MİK değerleri Çizelge 1’de gösterilmiştir. En yüksek antimikrobiyal etkinin, kuru meyve özütünün *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 üzerine olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 1. Özütlerin patojen mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisi (MİK değerleri, mg/mL)

Mikroorganizmalar	Taze meyve	Kuru meyve	Yaprak
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	>25	12,5	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>25	>50	50
MRSA ATCC 43300	>25	50	>50
<i>Klebsiellae pneumonia</i> ATCC 13883	>25	>50	50
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	>25	>50	50
VRE ATCC 52199	>25	50	>50
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	>25	>50	>50
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	25	50	>50

3.2. Antioksidan Aktivite Sonuçları

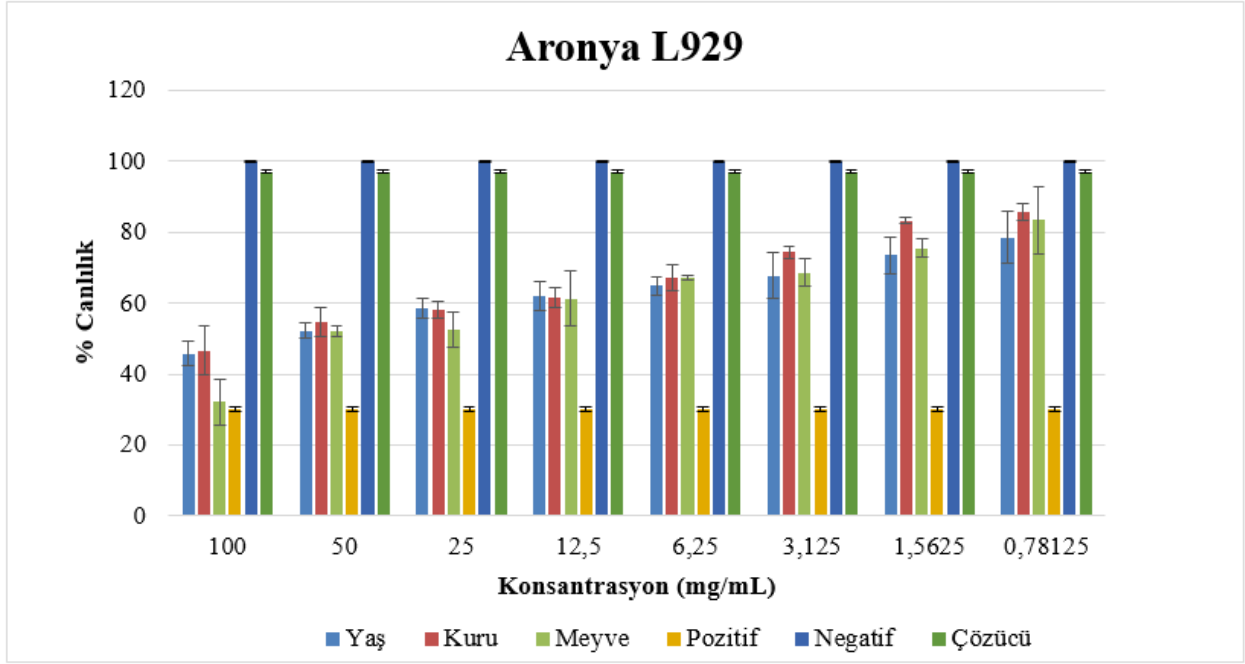
Özütlerin ve standart antioksidan olarak kullanılan BHT’nin DPPH serbest radikalini süpürücü etkisi IC₅₀ cinsinden Çizelge 2’de gösterilmiştir. En yüksek antioksidan etkiyi taze meyve özütü göstermiştir. Tüm özütlerin standart antioksidan BHT’den daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Çizelge 2. Özütlerin DPPH serbest radikalini süpürücü etkisi

Özüt Adı	IC ₅₀ (µg/mL)
Taze meyve	0,71 ± 0,12
Kuru meyve	10,22 ± 0,43
Yaprak	2,11 ± 0,70
BHT	96,47 ± 0,32

3.3. Sitotoksosite sonuçları

Gerçekleştirilen MTT çalışması sonucunda bitkinin metanol özütünün sitotoksitesinin araştırıldığı 8 konsantrasyonun (100-0,78; 1:2 dilüsyon), 100 mg/mL konsantrasyonu hariç, taze ve kuru meyve ile yaprak özütlerinin tümü %50 ve üzerinde hücre canlılığı göstermiştir. Özütlerin sağlıklı hücre hattı olan L929 üzerindeki hücre canlılığına etkisi Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Özütlelerin sağlıklı hücre hattı olan L929 üzerindeki hücre canlılığına etkisi

4. TARTIŞMA

Bitki özütlerinin fenolik içeriği ile antimikrobiyal etki arasında doğrudan bir ilişki olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir [21]. *Aronia melanocarpa* meyveleri, başta antosiyaninler - siyanin glikozitleri olmak üzere fenolik maddeler açısından en zengin bitki kaynaklarından biri olmakla beraber meyvelerinin antosiyanin içeriği 100 g taze meyve başına 460 mg civarındadır. Antosiyaninlerin başta Gram-pozitif bakteriler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı aktif olduğu bilinmektedir [22-23]. Araştırma sonuçlarımızda test edilen Gram-pozitif bakteriler (özellikle *S.aureus*) ve *Candida albicans*'ın, aronyanın kuru meyve metanol özütüne Gram-negatif bakterilerden daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Böyle bir etkinin antosiyaninlerden kaynaklanması mümkündür.

2020 yılında yapılan bir çalışmada *A. melanocarpa*'nın yaprak özütünün en iyi antimikrobiyal etkisini *S. aureus* ve *Salmonella enterica* üzerinde gösterdiği bildirilmiştir [24]. Tian ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada *A. melanocarpa* yaprak özütünün *E. coli*, *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. enterica*'ya karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmış, sonuçta *E.coli*'nin en dirençli suş olduğu belirtilmiştir [25]. Cvetanović ve arkadaşları yaprak, meyve ve gövdeden elde edilen *A. melanocarpa* özütlerinin iki Gram-pozitif bakteri suşuna (*S. aureus*, *Bacillus subtilis*) ve dört Gram-negatif bakteri suşuna (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*) ve ayrıca iki mantar türüne (*C. albicans* ve *Aspergillus niger*) karşı antimikrobiyal aktivitesini analiz etmiştir. Yaprak özütleri *P. mirabilis*'e karşı en güçlü aktiviteyi göstermiştir. En dirençli suşlar *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *A. niger* olmuştur [26]. Bu çalışmaların sonuçları araştırmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Oszmiański ve Wojdyło 2005 yılında yaptıkları çalışmada *A. melanocarpa* bitkisinin taze meyve, meyve posası ve meyve posasının antioksidan kapasitesini DPPH testi ile araştırmışlar ve Aronya meyve özütünün yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu söylemişlerdir [27]. Benzer şekilde araştırma bulgularımızda da gözlemlendiği üzere Aronya bitkisinin yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Szopa ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada 3 farklı aronya türünün meyve ve yapraklarından elde edilen metanol özütlerinin antioksidan kapasitelerini araştırmışlar ve yaprak özütlerinin meyve özütlerine göre daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Bununla birlikte bitkinin toplanma yerinin ve zamanının antioksidan aktivite üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir [28]. Araştırma verilerimizle karşılaştırıldığında da yaprak özütlerinin kuru meyve özütlerinden daha yüksek antioksidan aktivite sergilediği gözlemlenmiştir.

Lee ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada genç, olgun ve yaşlı Aronya yapraklarından elde ettikleri metanol özütlerinin antioksidan aktivitelerini araştırmışlar ve özellikle genç ve olgun yaprak özütlerinin bu çalışmadakine benzer şekilde sentetik bir antioksidan madde olan BHT'den daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır [29].

Zdunić ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada Aronya yapraklarından elde ettikleri etanol özütü ile birlikte etil asetat, n-bütanol ve su fraksiyonlarının antioksidan kapasitesini BHT ile karşılaştırdıklarında farklı sonuçlar elde etmişler ve başka çalışmalarla mevcut verileri karşılaştırmanın metodoloji farklılıklarından dolayı zor olduğunu söylemişlerdir [30].

Literatürde Aronya bitkisinin farklı kısımlarının farklı çözücü ve yöntemlerle elde edilmiş özütlerinin antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [31-34]. Bu çalışmalarda çözücü farklılıkları, yöntem farklılıkları, veri değerlendirme farklılıkları gibi etkenler sebebiyle mevcut çalışmadan elde edilen verilerle kıyaslamayı engelleyecek etkenler mevcuttur. Ancak bu bitki türünün, çalışmamız verileri de doğrultusunda, yüksek antioksidan aktiviteye sahip olması mevcut literatür bilgisini desteklemektedir.

Owczarek ve arkadaşları Aronya yaprağı ham fenolik ve saflaştırılmış fenolik bakımından zengin özütlerinin insan intestinal hücre hattı (CCD 841 CoN) ve kolon kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik potansiyelini incelemişler ve hücre canlılığının %50 oranda azalmasının ancak 72 saat inkübasyon sonrasında gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte özütlerin kanser hücrelerine olan sitotoksik etkisinin sağlıklı hücrelerine göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir [35]. Araştırma bulgularımızın Owczarek ve arkadaşlarının verilerini destekler şekilde sağlıklı hücrelerde daha az toksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Caliskan ve arkadaşları 2023 yılında yaptıkları çalışmada Aronya özütünün 400 µg/mL'ye kadar olan konsantrasyonlarda tümörjenik olmayan insan umbilikal ven endotel hücre hattı (HUVEC) canlılığını 48 saat içinde önemli ölçüde etkilemediğini, 500 ve 750 µg/mL konsantrasyonları ile muamelenin ardından ise hücre canlılığının kontrole kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir [36]. Mevcut çalışmada kullanılan konsantrasyonların bu çalışmaya göre oldukça yüksek olmasına rağmen hücre canlılığının en yüksek konsantrasyon hariç %50'nin üzerinde olması kullanılan özütlerin biyoyoumluluğu konusunda umut vaat etmektedir. Özellikle düşük konsantrasyonlarda ISO standartlarının kabul sınırları dâhilinde olan %70 ve üzeri canlılığın gözlemlenmesi farmasötik endüstrisi ve tıbbi cihaz uygulamalarında bitkinin kullanılabilme potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Nebahat Aytuna Çerçi: Kavramlaştırma, Araştırma, Metodoloji, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Meryem Burcu Külahcı:** Kavramlaştırma, Araştırma, Metodoloji, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Betül Aydın:** Kavramlaştırma, Araştırma, Metodoloji, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Ebru Beyzi:** Metodoloji, Araştırma, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Abdülkadir Arslan:** Materyal temini, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Sevinç Demir:** Materyal temini, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme.

KAYNAKLAR

- [1] Gironés-Vilaplana, A., Baenas, N., Villaño, D., Speisky, H., García-Viguera, C., and Moreno, D.A. (2014). Evaluation of Latin-American fruits rich in phytochemicals with biological effects. *Journal of Functional Foods*, 7, 599–608. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.12.025>.
- [2] İşbilir, G., Gökmen, A. Ş. C. I., İsmail, A. L., ve Özdemir, E. (2023). Bitkisel yağların tıbbi ve aromatik kullanımı. *International Journal of Sustainability*, 1(1):93-111.
- [3] Denev, P., Kratchanova, M., Petrova, I., Klisurova, D., Georgiev, Y., Ognyanov, M., and Yanakieva, I. (2018). Black chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) fruits and functional drinks differ significantly in their chemical composition and antioxidant activity. *Journal of Chemistry*, 9574587.
- [4] Oszmiański, J., and Lchowicz, S. (2016) Effect of the production of dried fruits and juice from chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) on the content and antioxidative activity of bioactive compounds. *Molecules*, 21(8), 1098.
- [5] Chrubasik, C., G. Li and Chrubasik, S. (2010). The clinical effectiveness of chokeberry: A systematic review. *Phytotherapy Research*, 24, 1107-1114.
- [6] Graves, S. E. (2013). Excretion of Phenolic Compounds After Consumption of Fresh versus Aged Chokeberry Juice in Rats, University of Arkansas, Fayetteville Follow Date of Graduation 8 Thesis.
- [7] Tolić, M.T., Krbavčić, I. P., Vujević, P., Milinović, B., Jurčević, I. L. and Vahčić, N. (2017). Effects of weather conditions on phenolic content and antioxidant capacity in juice of chokeberries (*Aronia melanocarpa* L.). *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 67(1), 50-51. DOI: 10.1515/pjfn-2016-0009.
- [8] Lee, H.Y. (2019). Optimization of cyanidin-3-O-galactoside production from *Aronia melanocarpa* Elliot from nonthermal ultrasonic extraction process by response surface methodology. *Applied Sciences*, 9(6), 1203.
- [9] Valcheva-Kuzmanova, S.V., and Belcheva, A. (2006). Current knowledge of *Aronia melanocarpa* as a medicinal plant. *Folia Medica*, 48, 11-17.
- [10] Puupponen-Pimiä, R., Nohynek, L., Alakomi, H. and Oksman-Caldentey, K. (2005). The action of berry phenolics against human intestinal pathogens, *Biofactors*, 23(4), 243-251.
- [11] Jaroniewski, W. (1998). Aronia czarnoowocowa w lecznictwie i dietetyce. *Wiadomości Zielarskie*, 40(07-08).
- [12] Hardin, J.W. (1973). The enigmatic chokeberries (*Aronia*, Rosaceae), 100(3), 178-84.
- [13] Strigl, A.W., Leitner, E., and Pfannhauser, W. (1995). Die schwarze Apfelbeere (*Aronia melanocarpa*) als Natürliche Farbstoffquelle. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 91,177-80.
- [14] Ara, V. (2002). Schwarzfruchtige Aronia: Gesund –und bald “in aller Munde”? *Flüssiges Obst*, 10, 653-8.
- [15] Kokotkiewicz, A., Jaremicz, Z., and Luczkiewicz, M. (2010). Aronia plants: A review of traditional use, biological activities, and perspectives for modern medicine. *Journal of Medicinal Food*, 13(2), 255–269.
- [16] Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI, 2018). M44 Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, 3rd Edition. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m44/> (Son Erişim Tarihi:22.06.2022)
- [17] Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI, 2015). M07-A10 - Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow aerobically; approved standart-10th edition.
- [18] Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI, 2018). M100 Performance Standart for Antimicrobial Susceptibility testing, 28th Edition. https://clsi.org/media/1930/m100ed28_sample.pdf (Son Erişim Tarihi: 22.06.2022)
- [19] Braca, A., De Tommasi, N., Di Bari, L., Pizza, C., Politi, M., and Morelli, I. (2001). Antioxidant principles from *Bauhinia tarapotensis*. *Journal of Natural Products*, 64(7), 892-895.
- [20] TS EN ISO 10993-5 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity, 2020. <https://intweb.tse.org.tr/Standard/Standard/Standard.aspx?081118051115108051104119110104055047105102120088111043113104073089106102050106050101105074084068>. (Son Erişim Tarihi:27.06.2022)
- [21] Alberto, M.R., Canavosio, M. A. R. and Manca de Nadra, M.C. (2006). Antimicrobial effect of polyphenols from apple skins on human bacterial pathogens. *Electronic Journal of Biotechnology*, 9(3), 693-700.
- [22] Cisowska, A., Wojnicz, D., Hendrich, and A.B. (2011). Anthocyanins as antimicrobial agents of natural plant origin. *Natural Product Communications*, 6(1), 149-156. doi:10.1177/1934578X1100600136.

- [23] Liepiņa, I., Nikolajeva, V., and Jākobsone, I. (2013). Antimicrobial activity of extracts from fruits of *Aronia melanocarpa* and *Sorbus aucuparia*. *Environmental and Experimental Biology*, 11(4), 195-199.
- [24] Efenberger-Szmechtyk, M., Nowak, A., Czyżowska, A., Kucharska, A. Z., and Fecka, I. (2020). Composition and antibacterial activity of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, *Cornus mas* L. and *Chaenomeles superba* Lindl. leaf extracts. *Molecules*, 25(9), 1-21.
- [25] Tian, Y., Pугanen, A., Alakomi, H. L., Uusitupa, A., Saarela, M., and Yang, B. (2018). Antioxidative and antibacterial activities of aqueous ethanol extracts of berries, leaves, and branches of berry plants. *Food Research International*, 106, 291-303.
- [26] Cvetanović, A., Zengin, G., Zeković, Z., Švarc-Gajić, J., Ražić, S., Damjanović, A., Mašković P., and Mitić, M. (2018). Comparative *in vitro* studies of the biological potential and chemical composition of stems, leaves and berries *Aronia melanocarpa*'s extracts obtained by subcritical water extraction. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 458.
- [27] Oszmiański, J., and Wojdyło, A. (2005). *Aronia melanocarpa* phenolics and their antioxidant activity. *European Food Research and Technology*, 221, 809–813. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0002-5>.
- [28] Szopa, A., Kokotkiewicz, A., Kubica, P., Banaszczak, P., Wojtanowska-Krośniak, A., Krośniak, M., Marzec-Wróblewska, U., Badura, A., Zagrodzki, P., Bucinski, A., Luczkiewicz, M., and Ekiert, H. (2017). Comparative analysis of different groups of phenolic compounds in fruit and leaf extracts of *Aronia* sp.: *A. melanocarpa*, *A. arbutifolia*, and *A. prunifolia* and their antioxidant activities. *European Food Research and Technology*, 243, 1645–1657. <https://doi.org/10.1007/s00217-017-2872-8>.
- [29] Lee, J. E., Kim, G. S., Park, S., Kim, Y. H., Kim, M. B., Lee, W. S., Jeong, S.W., Lee, S.J., Jin, J.S., and Shin, S. C. (2014). Determination of chokeberry (*Aronia melanocarpa*) polyphenol components using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Overall contribution to antioxidant activity. *Food Chemistry*, 146, 1-5.
- [30] Zdunić, G., Aradski, A. A., Gođevac, D., Živković, J., Laušević, S. D., Milošević, D. K., and Šavikin, K. (2020). *In vitro* hypoglycemic, antioxidant and antineurodegenerative activity of chokeberry (*Aronia melanocarpa*) leaves. *Industrial CropFFs and Products*, 148, 112328.
- [31] Benvenuti, S., Pellati, F., Melegari, M. A., and Bertelli, D. (2004). Polyphenols, anthocyanins, ascorbic acid, and radical scavenging activity of *Rubus*, *Ribes*, and *Aronia*. *Journal of Food Science*, 69(3), FCT164-FCT169.
- [32] Lim, J. D., Cha, H. S., Choung, M. G., Choi, R. N., Choi, D. J., and Youn, A. R. (2014). Antioxidant activities of acidic ethanol extract and the anthocyanin rich fraction from *Aronia melanocarpa*. *Korean Journal of Food and Cookery Science*, 30(5), 573-578.
- [33] Thi, N. D., and Hwang, E. S. (2016). Effects of drying methods on contents of bioactive compounds and antioxidant activities of black chokeberries (*Aronia melanocarpa*). *Food Science and Biotechnology*, 25, 55-61.
- [34] Sidor, A., and Gramza-Michałowska, A. (2019). Black chokeberry *Aronia melanocarpa* L. A qualitative composition, phenolic profile and antioxidant potential. *Molecules*, 24(20), 3710.
- [35] Owczarek, K., Sosnowska, D., Kajszczyk, D., and Lewandowska, U. (2022). Evaluation of phenolic composition, antioxidant and cytotoxic activity of *Aronia melanocarpa* leaf extracts. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(2), 233-243.
- [36] Caliskan, Z., Yucel, M.F., Celikok, Y., Guler, V., and Duranay, S. (2023). A preliminary study of the anti-proliferative effect of *Aronia melanocarpa* extract on human colon cancer cells and its relation with human TERT protein. *Experimental Biomedical Research*, 6(2), 88-98. <https://doi.org/10.30714/j-ebr.2023.172>.

Demir Bazlı Manyetik Nanopartiküllerin Genotoksik Etkilerinin *Drosophila melanogaster*'de Araştırılması

Ayşen Yağmur Burgazlı¹, Merve Güneş², Burçin Yalçın², Ghada Tagorti²,
Bülent Kaya^{2*}

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 7070, Antalya, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Çalışma kapsamında günümüzde yaygın kullanım alanına sahip manyetik nanopartiküllerin genotoksik potansiyelleri araştırılmıştır.
- Genotoksisite çalışmalarında sıklıkla tercih edilen bir model organizma olan *Drosophila melanogaster* ile çalışılmıştır.
- Araştırma kapsamında 4 farklı manyetik nanopartikülün 4'er farklı konsantrasyonunun genotoksik potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 17/04/2024
Kabul: 13/05/2024

Anahtar Kelimeler

Drosophila melanogaster,
Manyetik nanopartiküller,
SMART yöntemi,
Genotoksisite.

Öz

Manyetik nanopartiküller (MNP'ler) günümüzde nanopartiküllerin yeni bir sınıfı olarak biyosensörler, tıbbi tanı ve tedavi, manyetik rezonans görüntüleme ve daha birçok alanda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. MNP'lerin kullanım alanları arasında özellikle insan üzerinde yaygın uygulama alanlarına sahip olmaları ve ayrıca potansiyel toksisiteyi hakkında literatürde bilgi eksikliği olması sebebiyle bu bileşiklerin kullanımı oldukça endişe uyandırıcı bir durum haline gelmiştir. Bu bağlamda MNP'lerin toksikolojik açıdan değerlendirilmeleri büyük bir önem taşımaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda 4 farklı MNP'nin (Fe_3O_4 NP, $NiFe_2O_4$ NP, $CoFe_2O_4$ NP ve $MnFe_2O_4$ NP) genetik hasar oluşturma potansiyelleri, genotoksikoloji alanında sıklıkla kullanılan model organizmalardan biri olan *Drosophila melanogaster* ile kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) yöntemi çalışılarak araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan uygulama konsantrasyonları 1, 3, 5 ve 10 mM olarak belirlenmiştir. SMART yönteminden elde edilen verilere göre; toplam klon sayısı parametresi bakımından $NiFe_2O_4$ MNP'lerinin en yüksek konsantrasyonunda (10 mM) ve $CoFe_2O_4$ MNP'nin ise 3, 5 ve 10 mM'lık konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde genotoksisiteyi indüklediği sonucuna ulaşılmıştır.

Investigation of Genotoxic Effects of Iron-based Magnetic Nanoparticles in *Drosophila melanogaster*

Highlights

- Within the context of the study, the genotoxic potential of magnetic nanoparticles, which are widely used today, was investigated.
- Drosophila melanogaster*, a frequently preferred model organism in genotoxicity studies, was studied.
- Within the scope of the research, the genotoxic potentials of 4 different concentrations of 4 different magnetic nanoparticles were evaluated.

Article Info

Received: 17/04/2024
Accepted: 13/05/2024

Keywords

Drosophila melanogaster,
Magnetic nanoparticles,
SMART assay,
Genotoxicity.

Abstract

Magnetic nanoparticles (MNPs), as a new class of nanoparticles, have been frequently used in biosensors, medical diagnosis and treatment, magnetic resonance imaging and many other fields. Among the areas of use of MNPs, the use of these compounds has become a very worrying situation, especially because they have widespread application areas on humans and there is a lack of information in the literature about their potential toxicity. In this context, toxicological evaluation of MNPs is of great importance. In this context, the genetic damage potentials of 4 different MNPs (Fe_3O_4 NP, $NiFe_2O_4$ NP, $CoFe_2O_4$ NP and $MnFe_2O_4$ NP) were investigated by using the somatic mutation and recombination test (SMART) method with *Drosophila melanogaster*, one of the model organisms frequently used in genotoxicology. The application concentrations used in the study were determined as 1, 3, 5, and 10 mM. According to the data obtained from the SMART method, it was concluded that the highest concentration of $NiFe_2O_4$ MNPs (10 mM) and 3, 5, and 10 mM concentrations of $CoFe_2O_4$ MNPs induced genotoxicity in a statistically significant manner in terms of total clone number parameter.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Bülent Kaya, bkaya@akdeniz.edu.tr



1. GİRİŞ

Nanoteknoloji kavramının ilk defa hayatımıza girişi 1959 yılında Richard Feynman adlı bilim insanı aracılığıyla olmasına rağmen bu kavramın ilk kez kullanılması 1974 yılında Norio Taniguchi tarafından gerçekleştirilmiştir [1]. 21. yüzyılın başlangıcı itibariyle nanoteknoloji; mühendislik, paketleme teknolojileri, gıda teknolojisi, tıp, biyomedikal mühendisliği, bilgisayar ve robotik alanları gibi birçok alanda gelişmelerin oluşumunu desteklemiştir [2,3].

Nanopartiküller (NP'ler) olarak bilinen nanoteknoloji ürünleri en az bir boyutu 1-100 nm aralığında olması gereken materyaller veya kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır [4]. NP'ler özellikle günümüzde yer alan çoğu uygulamaya yeni işlevler ve özellikler kazandırmaları sebebiyle birçok bilimsel alanda büyük bir etki yaratmıştır [5]. NP'lerin oldukça önemli materyaller olarak görülmesi, bilim insanlarının bir materyal veya maddenin sahip olduğu kimyasal, optik, elektriksel, mekanik ve özellikle boyutunun ilgili materyalin fizikokimyasal özellikleri üzerinde etkiye sahip olabileceğini keşfetmeleriyle mümkün olmuştur [4].

Manyetik nanopartiküller (MNP'ler), metal alaşımları, saf metaller veya metal oksitlerden oluşabilen bir NP çeşididir [6,7]. Ayrıca MNP'ler, sıklıkla kobalt, nikel, demir gibi manyetik özellik gösteren elementlerden türetilmiş ve bunlara ek olarak magnetit (Fe_3O_4), maghemit ($\gamma-Fe_2O_3$), kobalt ferrit (Fe_2CoO_4) ve krom dioksit (CrO_2) gibi oksitleri içeren, 100 nm'den daha küçük boyutlara sahip, harici bir manyetik alanın etkisiyle dışarıdan kontrol edilebilen mühendislik ürünleridir [8].

Manyetik malzeme (materyal) kullanımının tarihsel kökeni incelendiğinde; biyoloji alanında ilk kez kullanılması Heinz Lowenstam ile 1960'lı yıllarda başladığı ve bu durumu takiben günümüzde ise ilaç taşıma sistemlerinde, hücre ayırtmada, teranostik uygulamalarda, kontrast görüntüleme, biyosensörlerde ve hipertermi tedavilerinde kullanıldığı görülmektedir [9-13].

Günümüzde gelişen teknoloji ve nanoteknoloji alanı beraberinde ilgili alanlara, implante edilebilir malzeme üretimi, düşük sitotoksikite gösteren antikanser ilaçlarının keşfi ve nanoboyut düzeyinde yeni ilaçların üretimi gibi oldukça farklı yeniliklerin dâhil edilmesini sağlamıştır. Bu yenilikler sayesinde MNP'ler özellikle biyomedikal alanlarda kullanılmaya başlanmıştır [14,7]. MNP'lerin fizikokimyasal özellikleri, boyutları ve manyetik nitelikleri, harici manyetik alan gradyanlarıyla tedavi edilecek bölgelere yönlendirilebilme ve konumlandırılabilme özelliği kazandırmaktadır. Bu özellikler, MNP'leri ilaç dağıtımında ve farklı hastalıkların tedavi edilebilmesi için umut verici terapötik araçlar olarak değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır [15-17]. Örneğin Fe_3O_4 MNP'lerinin hipertermi reaktifleri olarak, manyetik alandan destek alan radyasyon tedavisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için kontrast madde geliştirmede kullanılmaktadır [18].

NP'lerin, özellikle metal bazlı olanlarının, su, hava ve gıda ürünleri gibi doğal ortamlarda yer almaları veya ilgili NP'lerin beşeri alanlardaki artan kullanımı nedeniyle, insan maruziyetinin önemli ölçüde artmasıyla, bu ürünlerin potansiyel toksisitelerine ilişkin endişeler yaygınlaşmaktadır [19,20]. NP'lerin organizmada olası zararları, NP'lerin yüzey kaplaması, boyutu ve yapısı gibi önemli faktörlerden etkilenmektedir; bu durum, organizmaların NP'leri farklı şekillerde bünyelerine almaları sonucunda ortaya çıkan etkilerin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır [21,22]. Bu bağlamda gümüş NP'lerinin (10, 50 ve 100 nm) boyutlarına bağlı olarak sitotoksik potansiyellerinin araştırıldığı bir çalışmada en küçük boyuta sahip gümüş NP'lerinin (10 nm) MC3T3-E1 hücre hattında diğer NP boyutlarına göre apoptozu daha çok indüklediği sonucuna ulaşılmıştır [23].

NP'ler, oksidatif hasara sebep olabilmekte ve bu durum lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA zincir kırıklarının meydana gelmesine neden olabilmektedir [24]. Tüm bunlara ek olarak metal içerikli NP'lerden salınan metal iyonları, hücre zarı ve organellerde hasar yaratarak yıkıcı enzimlerin ortaya çıkmasına ve hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olabilmektedir. Aynı zamanda NP'ler hücre döngüsünde kritik görevlere sahip proteinlere müdahale edebilme, oksidatif hasar oluşturabilme ve hücrenin antioksidan dengesini etkileyebilme yeteneğine sahiptir [25,26]. Örneğin titanyum oksit (TiO_2) NP'lerinin canlıların hayatta kalmasında ve hücre bölünmesinde önemli görevlere sahip karbonik anhidraz,

laktoilglutasyon liyaz ve septin-5 proteinlerinin aktivitelerinde değişiklere neden olabileceği kapsamlı bir toksikoproteomik çalışmasıyla ortaya konmuştur [27]. *In vivo* ve *in vitro* araştırmalar, MNP'lerin *Danio rerio* (zebra balığı), tavuk, sıçanlarda ve çeşitli hücre kültürlerinde potansiyel toksik etkilere yol açabileceğini, bu etkiler arasında DNA hasarı, mitokondriyal hasar ve hatta hücre ölümünün bulunabileceğini ortaya koymuştur [28].

Drosophila melanogaster'in genom diziliminin açığa çıkartılmış olması, insanlarla genetik özellikler bakımından yüksek homoloji göstermesi ve kısa bir hayat döngüsüne sahip olması *Drosophila*'da kronik ve/veya akut genotoksitenin ölçülmesinde bir model organizma olarak kullanılmasına oldukça büyük avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca nanomateryallerin genotoksik potansiyellerinin *in vivo* deneyler aracılığıyla incelenmesi için *Drosophila melanogaster* ideal bir model organizma olarak bildirilmiştir [29]. Bu bağlamda araştırmamızda MNP'lerin genotoksik potansiyellerinin ölçülmesi amacıyla model organizma olarak *Drosophila melanogaster* kullanılmıştır.

Ayrıca çalışmamız kapsamında kullanılan model organizma olan *Drosophila melanogaster* üzerinde de gerçekleştirilen literatür çalışmaları MNP maruziyetinin *Drosophila* bireylerinde ortalama yaşam süresini azaltabildiğini, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini tetikleyebildiğini ve DNA hasarını indükleyebileceğini göstermektedir [30-32].

Biyomedikal uygulamalarda MNP'lerin yaygın olarak kullanılmaları, insanlar ve çevre için daha fazla maruziyet anlamına gelmektedir. Bu bağlamda, MNP'lerin potansiyel toksik etkilerinin detaylı bir analizi oldukça kritik bir konudur [33]. Gerçekleştirilen literatür taraması kapsamında MNP'lerin genotoksitate açısından değerlendirildiği makale sayısının oldukça kısıtlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda çalışmamızda MNP'ler arasında yer alan ve sıklıkla biyomedikal alanlarda kullanıma sahip; *NiFe₂O₄ NP*, *Fe₃O₄ NP*, *CoFe₂O₄ NP* ve *MnFe₂O₄ NP*'lerin *Drosophila* Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART) yöntemiyle mutajenik ve rekombinojenik potansiyelleri *in vivo* olarak araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

Çalışmamız kapsamında kullanılan; orto-fosforik asit (CAS No: 7664-38-2), agar (CAS No: 9002-18-0), propiyonik asit (CAS No: 79-09-4), gum arabik (CAS No: 9001-01-5), kloral hidrat (CAS No: 302-17-0), etil metansülfonat (CAS No: 62-50-0), eter (CAS No: 60-29-7) ve gliserol (CAS No: 56-81-5) kimyasalları Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

2.2. Çalışma Kapsamında Kullanılan Manyetik Nanopartiküller

Araştırma kapsamında test edilen MNP'ler olan; *Fe₃O₄ NP* (CAS No: 1317-61-9), *NiFe₂O₄ NP* (CAS No: 12168-54-6), *CoFe₂O₄ NP* (CAS No: 12052-28-7) ve *MnFe₂O₄ NP*'leri (CAS No: 12063-10-4) NANOĞRAFİ (ODTÜ Teknokenti – Ankara) firmasından satın alınmıştır.

2.3. Nanopartikül Karakterizasyonu

Çalışmamız kapsamında test edilen MNP'lerin karakterizasyonu için SEM (Taramalı Elektron Mikroskopisi) görüntüleme analizi ve PSD (Partikül Boyut Dağılım) analizi yapılmıştır. *Fe₃O₄ NP*, *NiFe₂O₄ NP*, *CoFe₂O₄ NP* ve *MnFe₂O₄ NP*'lerinin SEM görüntüleme analizi JEOL markalı 6400 model numaralı cihazıyla Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM-Bilkent Üniversitesi/Ankara) firması aracılığıyla hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir. PSD analizi ise Partica markalı LA-960V2 model cihazıyla NANOĞRAFİ (ODTÜ Teknokenti/Ankara) firması aracılığıyla hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir.

2.4. Çalışma Kapsamında Kullanılan *Drosophila* Hatları ve Kültür Koşulları

SMART kapsamında *Drosophila* multiple wing hair (*mwh*) ve flare-3 (*flr³*) hatları kullanılmıştır. Kullanılan hatlar Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi'nde yer alan *Drosophila* Genetiği laboratuvarında yer alan kültür stoklarından temin edilmiştir. Çalışma konsantrasyonlarının belirlenebilmesi amacıyla yapılan ergin birey oluşturma başarısı deneyinde ise *Drosophila* yaban tip (Oregon R+) hattı ile çalışılmıştır. Kültür koşulları 25°C, %60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık fotoperiyot olarak ayarlanmıştır [34]. *Drosophila* hatlarının kültür devamlılığında standart Lewis besin ortamı (agar, mısır unu, toz maya, toz şeker, asit karışımı distile su) kullanılmıştır. Lewis besin içeriğinde kullanılan ve besinin kontamine olmasını engelleyen asit karışımında ise orto-fosforik asit, propiyonik asit ve distile su kullanılmıştır [35]. Ayrıca kimyasal maruziyetinin uygulanması aşamasında *Drosophila* hazır besini (Carolina Biological Supply Şirketi, Burlington, NC, USA) kullanılmıştır.

2.5. Çalışma Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Gerçekleştirilen çalışma kapsamında potansiyel genotoksitesi araştırılan MNP'lerin çalışma konsantrasyonlarının belirlenebilmesi amacıyla literatür çalışmaları dikkate alınarak geniş bir konsantrasyon aralığı seçilmiştir [30-32]. Bu amaç doğrultusunda diğer test edilecek MNP'lerde de ortak bir grup olarak bulunan Fe₃O₄ NP'nin 0.2, 0.5, 1, 3, 5 ve 10 mM olmak üzere 6 farklı konsantrasyonunun *Drosophila* üzerindeki ergin birey oluşturma başarısı ölçülmüştür. Deney başlangıcında yaban tip *Drosophila* hattından 8 saat süresince yumurta toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Toplanan yumurtalar 72±4 saatlik (üçüncül larval evre) süreye geçtiklerinde larvalar toplanarak distile su yardımıyla yıkanmıştır. Uygulama tüplerine 4,5'er gram *Drosophila* hazır besini eklenerek, besinler uygulama kimyasalının 9 mL'si ile ıslatılmıştır. Uygulama kimyasalları ile ıslatılan *Drosophila* hazır besini içeren tüplerin her birine 50'er larva eklenmiştir. Her konsantrasyon grubu için 3 uygulama tüpü kullanılmıştır. Kimyasal uygulamasının ardından uygulama tüpleri kültür koşulları altına alınmıştır. *Drosophila* larvalarının ergin birey oluşturma kadar geçen süreç içerisinde kimyasal maruziyet gerçekleştirilmiştir. Ergin birey çıkışı tamamlandıktan sonra bireyler toplanmış ve sayım gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda en yüksek konsantrasyonun seçimi için en az %50 birey çıkışı görünen konsantrasyon grubu seçilmiştir. Negatif kontrol grubu olarak distile su kullanılmıştır [36].

2.6. *Drosophila* Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi

Drosophila SMART yöntemine *Drosophila* standart besini içeren kültür şişelerine 40 adet ergin *mwh* erkek bireyleri ve 40 adet virjin (çiftleşmemiş) ergin dişi *flr³* bireylerinin konularak 24-48 saatlik süreç boyunca çaprazlanmanın gerçekleştirilmesiyle başlanmıştır. Çaprazlanma tamamlandıktan sonra ebeveyn *mwh* ve *flr³* bireyleri yeni *Drosophila* standart besini içeren kültür şişelerine aktararak 8 saat boyunca yumurta bırakmaları için besin ortamında bekletilmiştir. 8 saatin sonundan ebeveynler ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişeleri içerisine toplanan yumurtalar 72±4 saatlik larva aşamasına geldiklerinde (üçüncü larval evre başlangıcı) musluk suyu kullanılarak ve elek yardımı ile toplanarak uygulama kimyasalının 9 mL'si ile ıslatılan *Drosophila* hazır besini içerisine mikrospatül yardımıyla (yaklaşık 1000 larva) aktarılmıştır. Bireyler ergin hale gelene kadar uygulama kimyasalına kronik olarak maruz bırakılmıştır. Oluşan ergin bireyler uygulama tüplerinden toplanarak eter yardımıyla bayıltılmış ve bu işlemin hemen ardından bireyler içerisnde %70'lik etil alkol bulunan tüplere aktarılmıştır. Etil alkol içerisine alınan *Drosophila* bireyleri preparat hazırlama aşamasına kadar +4°C'de muhafaza edilmiştir. Deney kapsamında negatif kontrol grubu (distile su) ve pozitif kontrol grubu (1 mM etil metansülfonat/EMS) kullanılmıştır [37,38]. SMART preparatlarının hazırlanması aşamasında toplanan transheterozigot ergin bireyler distile sudan geçirilerek faure solüsyonu (gum arabik, kloral hidrat, gliserol ve distile su) içerisnde kanatları koparılarak lam üzerine konulmuş ve preparasyon işlemi tamamlanmıştır. Hazırlanan kanat preparatları 40X büyütme oranında ışık mikroskobu yardımıyla çalışmanın objektif olabilmesi açısından tek bir kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Sayım aşamasında MNP uygulama konsantrasyonları ve distile su grubunda 80 kanat sayılarak değerlendirme yapılmıştır. Sayım parametreleri olarak toplam klon sayısı, ikiz klon sayısı, toplam *mwh* klon sayısı, küçük ve büyük tek tip klon sayıları dikkate alınmıştır [39,40].

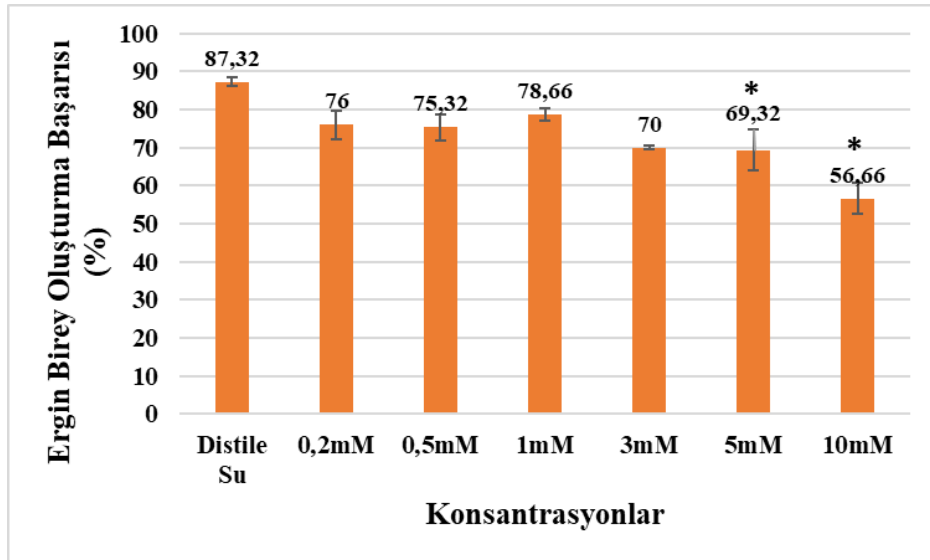
2.7. İstatistiksel değerlendirme

Araştırma kapsamında gerçekleştirilen *Drosophila* SMART yönteminden elde edilen sonuç verileri MICROSTA paket programı içerisinde bulunan Kastenbaum ve Bowman (1970) binominal koşullu test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen ergin birey oluşturma başarısı deneyinden elde edilen veriler ise IBM SPSS 20 paket programında ANOVA aracılığıyla Dunnet çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

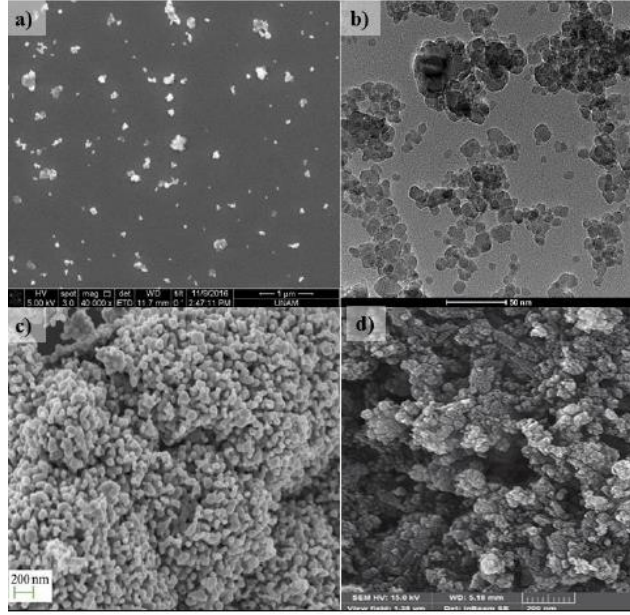
Araştırma kapsamında çalışılacak konsantrasyonların belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen ergin birey oluşturma başarısı deneyinden elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesine göre 10 mM ($p=0,011$) ve 5 mM ($p=0,034$) konsantrasyonlarının ergin birey oluşturma başarısını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde indirgediği sonucuna ulaşılmıştır. Deney sonucunda ergin birey oluşturma başarısı doğrultusunda larval popülasyonun ~%57'sinin hayatta kaldığı konsantrasyon olan 10 mM'lık konsantrasyon en yüksek konsantrasyon olarak belirlenmiştir. Araştırma kapsamında kullanılacak diğer konsantrasyonlar sırasıyla 5 mM (%69,32), 3 mM (%70) ve 1 mM (%78,66) olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Fe_3O_4 NP maruziyeti sonrası ergin birey oluşturma başarısı deney sonuçları

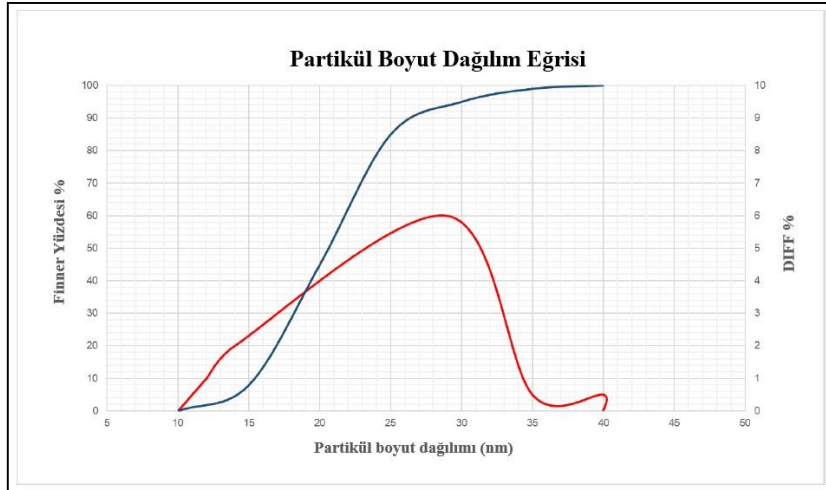
3.2. Nanopartikül Karakterizasyonu

Araştırma kapsamında test edilen MNP'lerin SEM analiz görüntüleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

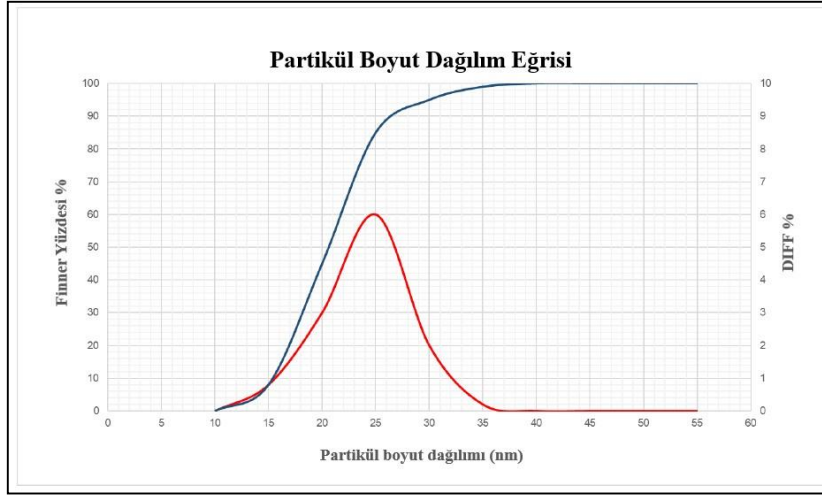


Şekil 2. Test edilen MNP'lerin SEM analiz sonuçları; a) NiFe₂O₄ NP, b) Fe₃O₄ NP, c) CoFe₂O₄ NP ve d) MnFe₂O₄ NP

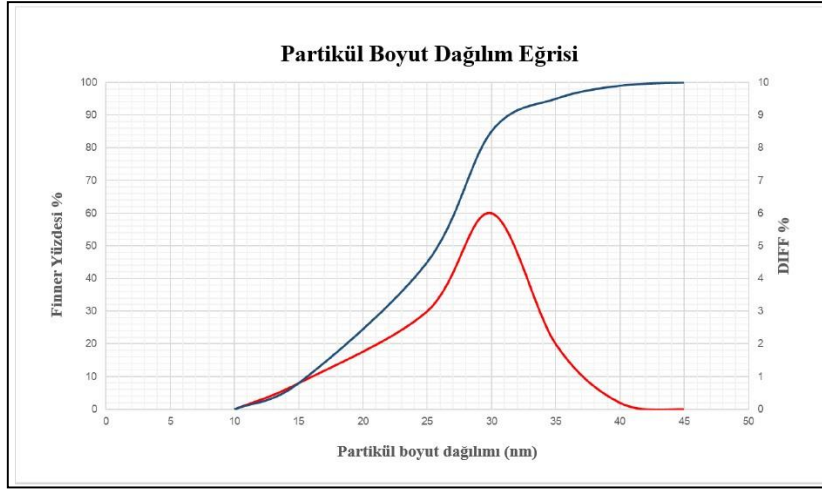
PSD analizi sonucunda elde edilen verilerin incelendiğinde araştırma kapsamında kullanılan MNP'lerin partikül boyut dağılımları Fe₃O₄ NP için 14-29 nm, NiFe₂O₄ NP için 25 nm, CoFe₂O₄ NP için 30 nm ve MnFe₂O₄ NP için 55 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 3-6).



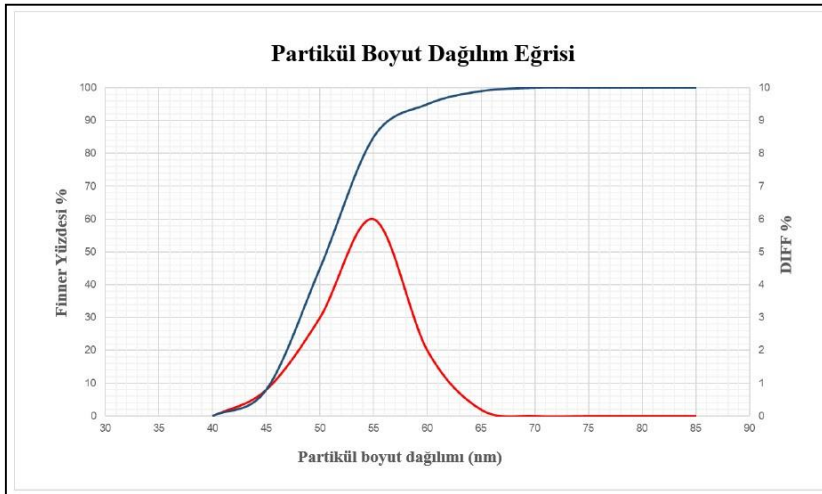
Şekil 3. Fe₃O₄ NP (14-29 nm) partikül boyut dağılım grafiği



Şekil 4. $NiFe_2O_4$ NP (25 nm) partikül boyut dağılım grafiği



Şekil 5. $CoFe_2O_4$ NP (30 nm) partikül boyut dağılım grafiği



Şekil 6. $MnFe_2O_4$ NP (55 nm) partikül boyut dağılım grafiği

3.2. *Drosophila* Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi

Araştırma kapsamında genotoksik potansiyelleri ölçülen MNP'lerin homojen bir solüsyon haline getirilmesi amacıyla kullanılan ve aynı zamanda çalışmamızda negatif kontrol grubu olarak yer alan distile su uygulamasında toplam klon sayısı 16 olarak tespit edilmiştir. Araştırmamızda pozitif kontrol grubu olarak uygulaması gerçekleştirilen EMS (1 mM) uygulamasında ise toplam klon sayısı 105 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda EMS'nin tüm parametreler bakımından (büyük tek tip klon, küçük tek tip klon, toplam klon, ikiz klon, toplam *mwh* klon sayıları) negatif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde genotoksisiteyi indüklediği görülmüştür (Çizelge 1).

Çizelge 1. Fe_3O_4 NP, $NiFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$ NP ve $CoFe_2O_4$ NP'lerinin *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon test yönteminden elde edilen sonuçlar

Derişimler	Kanat				Küçük tek tip klonlar (1-2 hücre)			Büyük tek tip klonlar (>2 hücre)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam <i>mwh</i> klonlar (m=2)			Toplam klonlar (m=2)			Klon İndüsyon Frekansı (10 ⁵ hücre)
	Sayısı (N)	(m=2)			(m=5)			(m=5)			(m=2)			(m=2)						
		No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	No.	Fr.	D.	
Normal Kanat																				
Distile Su	80	14	0,18		2			0			15			16						0,77
EMS (1mM)	20	72	3,60	+	26	1,30	+	6	0,3	+	92	4,6	+	105	5,25	+				4,71
Fe_3O_4 NP (14-29 nm)																				
1 mM	80	16	0,20	i	6	0,08	i	0	0,00	i	21	0,26	i	22	0,28	i				1,08
3 mM	80	14	0,18	-	5	0,06	i	2	0,03	i	20	0,25	i	21	0,26	i				1,02
5 mM	80	21	0,26	i	2	0,03	i	0	0,00	i	21	0,26	i	23	0,29	i				1,08
10 mM	80	17	0,21	i	3	0,04	i	2	0,03	i	21	0,26	i	21	0,26	i				1,08
$NiFe_2O_4$ NP (25 nm)																				
1 mM	80	14	0,18	-	4	0,05	i	1	0,01	i	19	0,24	i	19	0,24	i				0,97
3 mM	80	23	0,29	i	3	0,04	i	1	0,01	i	27	0,34	+	27	0,34	i				1,38
5 mM	80	17	0,21	i	2	0,03	i	1	0,01	i	20	0,25	i	20	0,25	i				1,02
10 mM	80	24	0,30	i	8	0,10	i	1	0,01	i	33	0,41	+	33	0,41	+				1,69
$CoFe_2O_4$ NP (30 nm)																				
1 mM	80	14	0,18	-	5	0,06	i	1	0,01	i	20	0,25	i	20	0,25	i				1,02
3 mM	80	20	0,25	i	8	0,10	i	2	0,03	i	30	0,38	+	30	0,38	+				1,54
5 mM	80	23	0,29	i	5	0,06	i	2	0,03	i	27	0,34	+	31	0,39	+				1,58
10 mM	80	38	0,48	+	3	0,04	i	2	0,03	i	43	0,54	+	43	0,54	+				2,20
$MnFe_2O_4$ NP (55 nm)																				
1 mM	80	14	0,18	-	0	0,00	-	1	0,01	i	15	0,19	-	15	0,19	-				0,77
3 mM	80	18	0,23	i	8	0,10	i	0	0,00	i	25	0,31	i	26	0,33	i				1,28
5 mM	80	23	0,29	i	3	0,04	i	0	0,00	i	26	0,33	i	26	0,33	i				1,33
10 mM	80	17	0,21	i	7	0,09	i	2	0,03	i	22	0,28	i	26	0,33	i				1,12

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi; +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m= çarpım faktörü; olasılık düzeyi=0.05.

Çalışma kapsamında genotoksik potansiyelleri araştırılan MNP'lerden Fe_3O_4 NP ve $MnFe_2O_4$ NP'lerinin SMART deneyinden elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri yapıldığında istatistiksel anlamlı bir pozitif sonuç gözlenmemiştir (Çizelge 1).

$CoFe_2O_4$ NP'lerinin 10 mM'lık konsantrasyonunun toplam *mwh* klon, küçük tek tip klon ve toplam klon sayısı parametrelerinden elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendiğinde genotoksisiteyi indüklediği sonucunda ulaşılmıştır. Ayrıca $CoFe_2O_4$ NP'lerinin 5 mM'lık konsantrasyonu toplam klon sayısı ve 3 mM'lık konsantrasyonunun ise sadece toplam *mwh* klon sayısı bakımından istatistiksel olarak pozitif sonuç verdiği gözlenmiştir (Çizelge 1).

$NiFe_2O_4$ NP'lerinin 3 mM'lık konsantrasyonunun *Drosophila* bireylerinde sadece toplam klon sayısı parametresi bakımından istatistiksel pozitif sonuç verdiği tespit edilmiştir. En yüksek konsantrasyon olan 10 mM konsantrasyonunda ise $NiFe_2O_4$ NP'leri toplam klon sayısı ve toplam *mwh* klon sayısı parametrelerinde istatistiksel değerlendirmede pozitif sonuç vererek genotoksisiteyi indüklediği belirlenmiştir (Çizelge 1).

4. TARTIŞMA

Yeni bir bilim dalı olarak nanoteknolojinin ortaya çıkışını takiben meydana gelen yenilikler ve gelişmeler, tıp alanında yer alan çeşitli uygulamaları destekleyerek, ilaç dağıtımı, tıbbi tanılama ve biyolojik tespit gibi birçok alanın gelişmesine olanak sağlamıştır. Özellikle demir oksit grubu yapılarında bulunduran NP'ler, fizikokimyasal kararlılıkları, canlı bünyesine uyumluluk göstermeleri sayesinde klinik uygulamalarda kullanımlarının önünü açmıştır [11]. Ancak metal grup içeren NP'lerin oldukça farklı alanlarda kullanımlarının yaygınlaşması, ilgili NP'lerin insan sağlığı açısından potansiyel toksisitesi bakımından oldukça büyük bir endişe kaynağı olmaktadır [22]. Özellikle MNP'lerin organlara dağılarak birikim göstermeleri göz önüne alındığında MNP'lerin toksikolojik değerlendirmelerinin yapılması oldukça önemlidir [25]. Bu bağlamda literatür çalışmalarının incelenmesi ve literatürde yer alan eksikliklerin giderilmesi gerekmektedir.

Ucar vd. (2023) Fe₃O₄ MNP maruziyetinin *Oncorhynchus mykiss* akuatik canlısı üzerinde potansiyel toksisitesini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda araştırmacılar Fe₃O₄ MNP maruziyetinin SOD, CAT, GSH ve GPx antioksidanlarında zamana bağlı bir aktivite düşüşünü takiben mikronükleus artışı ve hücre ölümünün uyarıldığını tespit etmişlerdir [41]. Hussain vd. (2005) gerçekleştirmiş oldukları bir *in vitro* çalışmada Fe₃O₄ NP'lerinin (30 ve 47 nm) sıçan karaciğer hücre hattında (BRL 3A hücre hattı) düşük konsantrasyona (10–50 µg/ml) sahip maruziyetlerin mitokondriyal fonksiyonlara herhangi bir zarar vermediğini, ancak yüksek konsantrasyonların (100–250 µg/mL) mitokondriyal bozuklukları indükleyebileceği sonucuna ulaşmışlardır [42]. Bu durum Fe₃O₄ NP maruziyetinin potansiyel toksisitesinin konsantrasyona bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Farklı bir *in vitro* çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde Fe₃O₄ NP'lerinin insan astrosit hücreleri olan D384 ve SH-SY5Y (nöroblastoma hücreleri) hücre hatlarında mitokondri fonksiyonunu etkileme potansiyelinde farklılıklar olabileceği sonucuna ulaşılmıştır [43]. Bu durum ise Fe₃O₄ NP'lerinin farklı hücre hatları üzerinde Fe₃O₄ NP maruziyetinin toksisitenin değişebileceğini ortaya çıkarmaktadır. Gerçekleştirilen bir sitotoksikite çalışmasında Fe₃O₄ NP maruziyetinin A431 (insan epidermoid karsinoma) ve A549 (insan alveoler tip II) hücre hatlarında ROS oluşumu, lipid peroksidasyonu ve glutatyon enziminin tükenmesi nedeniyle oksidatif stresi indükleyebileceği sonucuna ulaşılmıştır [44]. Szalay vd. (2012) *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* üzerinde gerçekleştirmiş oldukları bakteriyel geri mutasyon testi (AMES) sonuçlarına göre Fe₃O₄ NP'lerinin (<50 nm) (petri başına 6,9 µg, 20,06 µg, 61,7 µg, 185,2 µg, 555,6 µg, 1666,7 µg ve 5000 µg) mutajenik bir etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir [45]. *Drosophila* üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada Fe₃O₄ NP'leri ile beslenen *Drosophila* bireylerinde Fe₃O₄ NP'lerinin ROS seviyesini indirgeyerek oksidatif stres sonucu meydana gelen hasarın indirgenebildiği keşfedilmiştir. Bu doğrultuda Fe₃O₄ NP'lerinin *Drosophila*'da katalaz enzimine benzer bir potansiyele sahip olabileceği ve bu sayede canlıya toksik etkiler göstermeyebileceği düşünülmüştür [46]. Kakavoulia vd. (2022) gerçekleştirmiş oldukları *in vitro* çalışma kapsamında Fe₃O₄ NP (50-1000 µg/mL) maruziyetinin sitotoksik potansiyele sahip olmadığını ortaya koymuşlardır [47]. Bu bağlamda çalışmamızdan elde ettiğimiz SMART verileri Fe₃O₄ NP'lerinin toksik potansiyele sahip olmadığını gösteren literatür çalışmalarını destekler nitelik taşımaktadır.

Araştırma kapsamında gerçekleştirmiş olduğumuz literatür taraması kapsamında NiFe₂O₄ NP maruziyetinin genotoksitesinin araştırıldığı çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu tespit edilmiştir. NiFe₂O₄ NP maruziyetinin A549 hücre hattı üzerindeki sitotoksik, oksidatif stres oluşturma ve apoptotik potansiyellerinin araştırıldığı bir çalışmada, NiFe₂O₄ NP maruziyetinin doza bağlı olarak ROS oluşumuna, glutatyon antioksidan enziminde azalmaya bağlı olarak da apoptozu indükleyerek sitotoksik potansiyele sahip olabileceği sonucuna ulaşılmıştır [48]. Bu çalışmaya benzer şekilde NiFe₂O₄ NP maruziyetinin insan meme hücreleri hattı olan MCF-7 ve karaciğer hücre hattı HepG2 hatlarında uygulama konsantrasyonuna bağlı bir şekilde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve sitotoksitenin indüklendiği tespit edilmiştir [49]. Bu çalışmalar dikkate alındığında NiFe₂O₄ NP'lerinin genotoksitesiyi ROS üretimi ve lipid peroksidasyonu aracılığıyla gerçekleştirebileceği sonucuna varılabilmektedir. Yin vd. (2005) gerçekleştirdikleri sitotoksikite araştırmasında NiFe₂O₄ NP maruziyet sonucu oluşan sitotoksitenin uygulanan NP'lerin boyutlarıyla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir [50].

Nas ve Çolak (2020) mevcut çalışmamıza benzer bir çalışma gerçekleştirerek NiFe₂O₄ NP'lerinin (26 nm) *Drosophila*'da SMART yöntemi ile genotoksik potansiyellerini araştırmışlardır. Araştırmacılar en yüksek çalışma konsantrasyonları olan 200 µg/mL'lik konsantrasyonda genotoksitenin indüklendiği sonucuna ulaşmışlardır [51]. Ancak NP'lerin farklı boyutlarının veya farklı uygulama konsantrasyonlarının farklı araştırma sonuçlarına neden olabileceği göz önüne alındığında çalışmamız *Drosophila*'da NiFe₂O₄ NP'lerinin genotoksik potansiyelinin SMART yöntemiyle araştırıldığı diğer çalışmadan farklılıklar taşımaktadır [52].

CoFe₂O₄ NP'lerinin potansiyel toksisitelerinin kaynağı hakkında literatürde farklı canlılar üzerinde farklı test yöntemleri uygulanmıştır. Bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde toksisitenin birden fazla farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebileceğini söylemek mümkündür. Örneğin CoFe₂O₄ NP'leri toksisitelerini biyolojik sistem içerisine geçtikten sonra yapılarından ayrılan Co (kobalt) iyonları aracılığıyla, DNA üzerindeki oksijen ve fosfat atomları ile bağlanma göstererek veya hücre içi ROS üretimini teşvik ederek gerçekleştirebilmektedir [53]. CoFe₂O₄ NP'lerinin farklı boyutlarının (5,6 nm, 10 µm ve 120 µm) insan lenfositlerinde genotoksisitelevlerinin araştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre küçük boyutlara sahip NP'lerin genotoksik potansiyellerinin büyük boyuttaki CoFe₂O₄ NP'lerine kıyasla daha yüksek olabileceği sonucuna ulaşılmıştır [52]. Aşık vd. (2016) MDA-MB-231 (metastatik meme kanseri hücreleri) ve MCF-10A (normal meme hücreleri) hatları üzerinde gerçekleştirmiş oldukları KOMET (alkali tek hücre jel elektroforezi) ve CBMN (sitokinez bloke mikronükleus test) yöntemlerinden elde ettikleri verilere göre CoFe₂O₄ NP maruziyetinin indüklediği genotoksitenin doza bağlı olarak artabileceğini ortaya koymuştur [54]. Abudayyak vd. (2017) NRK-52E (sıçan böbrek proksimal tübüler epitel hücreleri) hücre hattı üzerinde gerçekleştirdikleri *in vitro* çalışma kapsamında CoFe₂O₄ NP maruziyetinin meydana getirebileceği genotoksiteyi geniş bir konsantrasyon aralığında (0,1-1000 µg/mL) değerlendirmişlerdir. Gerçekleştirdikleri genotoksite çalışmasından elde edilen veriler incelendiğinde CoFe₂O₄ NP maruziyetinin sadece 100 µg/mL'lik konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonlarda istatistiksel olarak pozitif sonuca ulaşabildiklerini belirtmişlerdir [55]. Çalışmamız literatürü destekler nitelikte olup CoFe₂O₄ NP maruziyetinin *Drosophila*'da 4 uygulama konsantrasyonundan (1, 3, 5 ve 10 mM) 3, 5 ve 10 mM'lık konsantrasyonlarda istatistiksel değerlendirmede anlamlı pozitif sonuçlar gözlenmiştir.

MnFe₂O₄ NP'leri üzerine gerçekleştirilen literatür taraması kapsamında, literatürde toksikoloji alanında mevcut bir araştırmanın olmadığı belirlenmiştir. Ancak yapısında mangan (Mn) grubu barındıran çeşitli NP'lere ait az sayıda da olsa birkaç literatür çalışması mevcuttur. Örneğin Mn₃O₄ NP'lerinin *Pseudokirchneriella subcapitata* (bir mikroalg çeşidi) üzerinde ROS oluşumu aracılığıyla sitotoksiteyi indükleyebileceği, MnO NP'lerinin *Physcomitrella patens* (bir çeşit toprak yosunu) üzerinde benzer şekilde ROS üretimi ile indüklenen bir DNA hasarına yol açabileceği, MnO₂ NP'lerinin ise sıçanlar üzerinde kromozomal aberasyonları ve DNA hasarını indükleyebileceği literatürde yer alan bilgilerdir [56-58]. Literatür araştırması kapsamında MnFe₂O₄ NP'lerinin potansiyel toksisitelevleri hakkında herhangi bir çalışmanın bulunmaması araştırmamız kapsamında gerçekleştirilen SMART verilerini oldukça önemli kılmaktadır. Çalışmamız kapsamında Mn yapısına eklenen demir oksit grubunun antioksidan potansiyeli ile Mn toksisitesini indirgeyebilme potansiyeli olabileceğini düşündürmektedir [59].

Sonuç olarak çeşitli kimyasal maddelerin vücut içerisinde sergilemiş oldukları davranışlar ve vücudun bu gibi durumlara karşı sergiledikleri savunma mekanizmaları dikkate alındığında çalışma kapsamında potansiyel genotoksitelevleri araştırılan MNP'lerin genetik alanında sıklıkla kullanılan bir model organizma olan *D. melanogaster* üzerinde *in vivo* test yöntemi olan SMART ile gerçekleştirilmiş olması büyük önem taşımaktadır. Ancak bir kimyasal ajanın genotoksik potansiyelinin belirlenebilmesi ve bunu hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirildiğinin tespit edilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulması manyetik nanopartiküller üzerine farklı araştırmalar yapılması gerektiğine oldukça dikkat çekmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: FYL-2021-5714.

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında, “*Drosophila melanogaster*’de DEMİR BAZLI METALİK-MANYETİK NANOPARTİKÜLLERİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI” isimli yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Ayşen Yağmur Burgazlı: Metadoloji, Makalenin yazımı, Araştırma. **Merve Güneş:** Metadoloji, Makalenin yazımı, Araştırma, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme. **Burçin Yalçın:** Metadoloji, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme. **Ghada Tagorti:** Metadoloji. **Bülent Kaya:** Metadoloji, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme, Danışman.

KAYNAKLAR

- [1] Singh, S.P. (2016). Nanotechnology: A Journey towards finding solutions. *Journal of Materials Science Research*, 5(1), 61-76.
- [2] Kaur, R. and Kaur, K. (2024). Scope of Nanotechnology in Food Packaging. *Advances in Sustainable Food Packaging Technology*. Apple Academic Press. 135-160.
- [3] Barik, T.K., Mandal, S.M., Mitra, S., Maity, G.C., Roymahapatra, G., and Santra, T.S. (2020). Prospect of nanotechnology: A brief review. *Journal of Indian Chemical Society*, 97(11b), 2372-2384.
- [4] Saleh, T.A. (2020). Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. *Environmental Technology & Innovation*, 20(2020), 1-16.
- [5] Yang, H., Zhang, C., Shi, X., Hu, H., Du, X., Fang, Y., Ma, Y., Wu, H., and Yang, S. (2010). Water-soluble superparamagnetic manganese ferrite nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Biomaterials*, 31(13), 3667-3673.
- [6] Selim, M.M., El-Safty, S., Tounsi, A., and Shenashen, M. (2024). A review of magnetic nanoparticles used in nanomedicine. *APL Materials*, 12(1), 1-14.
- [7] Zhang, L., Gu, F.X., Chan, J.M., Wang, A.Z., Langer, R.S., and Farokhzad, O.C. (2008). Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761-769.
- [8] Shahri, M.M. (2020). Harnessing Nanoscale Surface Interactions. *Magnetic Materials and Magnetic Nanocomposites for Biomedical Applications*. Elsevier Inc. All. 77-95.
- [9] Kettering, M., Zorn, H., Bremer-Streck, S., Oehring, H., Zeisberger, M., Bergemann, C., Hergt, R., Halbhuber, K.J., Kaiser, W.A., and Hilger, I. (2009). Characterization of iron oxide nanoparticles adsorbed with cisplatin for biomedical applications. *Physics in Medicine & Biology*, 54(17), 5109-5121.
- [10] Ghazanfari, M.R., Kashefi, M., Shams, S.F., and Jaafari, M.R. (2016). Perspective of Fe₃O₄ nanoparticles role in biomedical applications. *Biochemistry Research International*, 2016, 1-32.
- [11] Arias, L.S., Pessan, J.P., Viera, A.P.M., Toito de Lima, T.M., Delbem, A.C.B., and Monteiro, D.R. (2018). Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. *Antibiotics (Basel)*, 7(2), 1-32.
- [12] Ansari, S.A.M.K., Ficiara, E., Ruffinatti, F.A., Stura, I., Argenziano, M., Abollino, O., Cavalli, R., Guiot, C., and D’Agata, F. (2019). Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, characterization and functionalization for biomedical applications in the central nervous system. *Materials (Basel)*, 12(3), 1-24.
- [13] Katz, E. (2019). Synthesis, properties and applications of magnetic nanoparticles and nanowires-A brief introduction. *Magnetochemistry*, 5(4), 1-15.
- [14] Cattaneo, A.G., Gornati, R., Sabbioni, E., Chiriva-Internati, M., Cobos, E., Jenkins, M.R., and Bernardini, G. (2010). Nanotechnology and human health: risks and benefits. *Journal of Applied Toxicology*, 30(8), 730-744.
- [15] Jiang, Z., Shan, K., Song, J., Liu, J., Rajendran, S., Pugazhendhi, A., Jacob, J.A., and Chen, B. (2019). Toxic effects of magnetic nanoparticles on normal cells and organs. *Life Sciences*, 220, 156-161.

- [16] Dandamudi, S. And Campbell, R.B. (2007). The drug loading, cytotoxicity and tumor vascular targeting characteristics of magnetite in magnetic drug targeting. *Biomaterials*, 28(31), 4673-4683.
- [17] Lübbe, A.S., Bergemann, C., Brock, J., and McLure, D.G. (1999). Physiological aspects in magnetic drug-targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194(1-3), 149-155.
- [18] Shen, L., Li, B., and Qiao, Y. (2018). Fe₃O₄ nanoparticles in targeted drug/gene delivery systems. *Materials*, 11(2), 324.
- [19] Wang, Y., Lee, Y., Chou, C., Chang, Y., Liu, W., and Chu, H. (2024). Oxidative stress and potential effects of metal nanoparticles: A review of biocompatibility and toxicity concerns. *Environmental Pollution*, 346(1).
- [20] Mahmoud, A., Ezgi, Ö., Merve, A., and Özhan, G. (2016). *In Vitro* toxicological assessment of magnesium oxide nanoparticle exposure in several mammalian cell types. *International Journal of Toxicology*, 35(4), 429-437.
- [21] Bhatt, I. and Tripathi, B.N. (2011). Interaction of engineered nanoparticles with various components of the environment and possible strategies for their risk assessment. *Chemosphere*, 82(3), 308-317.
- [22] Baker, T.J., Tyler, C.R., and Galloway, T.S. (2014). Impacts of metal and metal oxide nanoparticles on marine organisms. *Environmental Pollution*, 186, 257-271.
- [23] Kim, T., Kim, M., Park, H., Shin, U.S., Gong, M., and Kim, H. (2012). Size-dependent cellular toxicity of silver nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100A(4), 1033-1043.
- [24] Huang, Y., Wu, C., and Aronstam, R.S. (2010). Toxicity of Transition Metal Oxide Nanoparticles: Recent insights from *in vitro* studies. *Materials (Basel)*, 3(10), 4842-4859.
- [25] Carmona, E.R., Inostroza-Blancheteau, C., Obando, V., Rubio, L., and Marcos, R. (2015). Genotoxicity of copper oxide nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 791, 1-11.
- [26] Carmona, E.R., Inostroza-Blancheteau, C., Rubio, L., and Marcos, R. (2016). Genotoxic and oxidative stress potential of nanosized and bulk zinc oxide particles in *Drosophila melanogaster*. *Toxicology and Industrial Health*, 32(12), 1987-2001.
- [27] Jeon, Y., Park, S., and Lee, M. (2011). Toxicoproteomic identification of TiO₂ nanoparticle-induced protein expression changes in mouse brain. *Animal Cells and Systems*, 15(2), 107-114.
- [28] Malhotra, N., Lee, J., Liman, R.A.D., Ruallo, J.M.S., Villaflores, O.B., Ger, T., and Hsiao, C. (2020). Potential toxicity of iron oxide magnetic nanoparticles: A Review. *Molecules*, 25(14), 1-26.
- [29] Ong, C., Yung, L.L., Cai, Y., Bay, B., and Baeg, G. (2015). *Drosophila melanogaster* as a model organism to study nanotoxicity. *Nanotoxicology*, 9(3), 396-403.
- [30] Vecchio, G., Galeone, A., Malvindi, M.A., Cingolani, R., and Pompa, P.P. (2013). Ranking the *in vivo* toxicity of nanomaterials in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Nanoparticle Research*, 15, 1-7.
- [31] Demir, E. (2020). An *in vivo* study of nanorod, nanosphere, and nanowire forms of titanium dioxide using *Drosophila melanogaster*: Toxicity, cellular uptake, oxidative stress, and DNA damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 83(11-12), 456-469.
- [32] Ertuğrul, H., Yalçın, B., Güneş, M., and Kaya, B. (2020). Ameliorative effects of melatonin against nano and ionic cobalt induced genotoxicity in two *in vivo* *Drosophila* assays. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(3), 279-286.
- [33] Jacob, J.A., Salmani, J.M.M., and Chen, B. (2016). Magnetic nanoparticles: Mechanistic studies on the cancer cell interaction. *Nanotechnology Reviews*, 5(5), 481-488.
- [34] Flagg, R.O. (1988). *Carolina Drosophila Manual*. Carolina Biological Supply Company, North Carolina.
- [35] Lewis, E.B. (1960). A new standard food medium. *Drosophila Information Service*, 34, 118-119.
- [36] Kurşun, A.Y., Yalçın, B., Güneş, M., Tagorti, G., and Kaya, B. (2021). MgO nanopartiküllerinin *Drosophila melanogaster* üzerindeki davranışsal toksisitesinin değerlendirilmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(6), 1283-1294.
- [37] Güneş, M., Yalçın, B., Burgazlı, A.Y., Tagorti, G., Yavuz, E., Akarsu, E., Kaya, N., Marcos, R., and Kaya, B. (2023). Morphologically different hydroxyapatite nanoparticles exert differential genotoxic effects in *Drosophila*. *Science of The Total Environment*, 904, 1-15.
- [38] Yalçın, B., Güneş, M., Kurşun, A.Y., Kaya, N., Marcos, R., and Kaya, B., (2022). Genotoxic hazard assessment of cerium oxide and magnesium oxide nanoparticles in *Drosophila*. *Nanotoxicology*, 16(3), 393-407.
- [39] Graf, U., Wurgler, F.E., Katz, A.J., Frei, H., Juon, H., Hall, C.B., and Kale, P.G. (1984). Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental mutagenesis*, 6(2), 153-188.
- [40] Marcos, R. and Carmona, E.R. (2013). The wing-spot and the comet tests as useful assays detecting genotoxicity in *Drosophila*. *Methods in Molecular Biology*, 1044, 417-427.
- [41] Ucar, A., Arslan, M.E., Yeltekin, A.C., Ozgeris, F.B., Yıldırım, O.C., Parlak, V., Alak, G., Turkez, H., and Atamanalp, M. (2023). Neutralization of iron oxide magnetic nanoparticle aquatotoxicity on *Oncorhynchus mykiss* via supplementation with ulexite. *Drug and Chemical Toxicology*, 5, 1-13.

- [42] Hussain, S.M., Hess, K.L., Gearhart, J.M., Geiss, K.T., and Schlager, J.J. (2005). *In vitro* toxicity of nanoparticles BRL 3A rat liver cells. *Toxicology In Vitro*, 19(7), 975-983.
- [43] Coccini, T., Caloni, F., Cando, L.J.R., and De Simone, U. (2017). Cytotoxicity and proliferative capacity impairment induced on human brain cell cultures after short- and long-term exposure to magnetite nanoparticles. *Journal of Applied Toxicology*, 37(3), 361-373.
- [44] Ahamed, M., Alhadlaq, H.A., Alam, J., Khan, M.A.M., Ali, D., and Alarafi, S. (2013). Iron oxide nanoparticle-induced oxidative stress and genotoxicity in human skin epithelial and lung epithelial cell lines. *Current Pharmaceutical Design*, 19(37), 6681-6690.
- [45] Szalay, B., Tatrai, E., Nyiro, G., Vezer, T., and Dura, G. (2012). Potential toxic effects of iron oxide nanoparticles in *in vivo* and *in vitro* experiments. *Journal of Applied Toxicology*, 32(6), 446-453.
- [46] Zhang, Y., Wang, Z., Li, X., Wang, L., Yin, M., Wang, L., Chen, N., Fan, C., and Song, H. (2016). Dietary Iron Oxide Nanoparticles Delay Aging and Ameliorate Neurodegeneration in *Drosophila*. *Advanced Materials*, 28(7), 1387-1393.
- [47] Kakavoulia, M., Karakota, M., Kaloyianni, M., Halevas, E., Sagnou, M., Galliou, P.A., and Koliakos, G. (2022). The cytotoxicity effect of a bis-MPA-based dendron, a bis-MPA-PEG dendrimer and a magnetite nanoparticle on stimulated and non-stimulated human blood lymphocytes. *Toxicology In Vitro*, 82.
- [48] Ahamed, M., Akhtar, M.J., Siddiqui, M.A., Ahmad, J., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A.A., AlSalhi, M.S., and Alrokayan, S.A. (2011). Oxidative stress mediated apoptosis induced by nickel ferrite nanoparticles in cultured A549 cells. *Toxicology*, 283(2-3), 101-108.
- [49] Ahamed, M., Akhtar, M.J., Alhadlaq, H.A., Khan, M.A.M., and Alrokayan, S.A. (2015). Comparative cytotoxic response of nickel ferrite nanoparticles in human liver HepG2 and breast MCF-7 cancer cells. *Chemosphere*, 135, 278-288.
- [50] Yin, H., Too, H.P., and Chow, G.M. (2005). The effects of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite. *Biomaterials*, 26(29), 5818-5826.
- [51] Nas, B. And Çolak, D.A. (2020). Genotoxic analysis of nickel-iron oxide in *Drosophila*. *Toxicology and Industrial Health*, 36(11), 835-843.
- [52] Colognato, R., Bonelli, A., Bonacchi, D., Baldi, G., and Migliore, L. (2007). Analysis of cobalt ferrite nanoparticles induced genotoxicity on human peripheral lymphocytes: comparison of size and organic grafting dependent effects. *Nanotoxicology*, 1(4), 301-308.
- [53] Marmorato, P., Ceccone, G., Gianoncelli, A., Pascolo, L., Ponti, J., Rossi, F., Salome, M., Kaulich, B., and Kiskinova, M. (2011). Cellular distribution and degradation of cobalt ferrite nanoparticles in Balb/3T3 mouse fibroblasts. *Toxicology Letters*, 207(2), 128-136.
- [54] Aşık, E., Akpınar, Y., Güray, N.T., İşcan, M., Demircigil, G.Ç., and Volkan, M. (2016). Cellular uptake, genotoxicity and cytotoxicity of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in human breast cells. *Toxicology Research*, 5(6), 1649-1662.
- [55] Abudayyak, M., Gurkaynak, T.A., and Özhan, G. (2017). *In vitro* evaluation of cobalt oxide nanoparticle-induced toxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 33(8), 646-654.
- [56] Sousa, C.A., Soares H.M.V.M., and Soares, E.V. (2019). Chronic exposure of the freshwater alga *Pseudokirchneriella subcapitata* to five oxide nanoparticles: Hazard assessment and cytotoxicity mechanisms. *Aquatic Toxicology*, 214, 1-10.
- [57] Ghosh, I., Sadhu, A., Moriyasu, Y., Bandyopadhyay, M., and Mukherjee, A. (2019). Manganese oxide nanoparticles induce genotoxicity and DNA hypomethylation in the moss *Physcomitrella patens*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 842, 146-157.
- [58] Singh, S.P., Kumari, M., Kumari, S.I., Rahman, M.F., Kamal, S.S.K., Mahboob, M., and Grover, P. (2013). Genotoxicity of nano- and micron-sized manganese oxide in rats after acute oral treatment. *Mutation Research*, 754(1-2), 39-50.
- [59] Kurşun, A.Y. (2022). *Drosophila melanogaster*'de Demir Bazlı Metalik-Manyetik Nanopartiküllerin Etkilerinin Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*. Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Antalya. 81.

Beyaz Dut (*Morus alba*) Yaprağı Ekstraktıyla Çam Ahşap Numunelerinin Boyanabilirliğinin İncelenmesi

Elif Aktürk Bozdemir*¹, Adem Önal², Ferda Eser³

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat Meslek Yüksekokulu, Tokat, Türkiye,

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Tokat, Türkiye,

³ Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye,

Öne Çıkanlar

- Bitkilerden doğal boya eldesi
- Çam ahşap materyalinin değişik mordan çözeltileriyle farklı pH'larda boyanması
- Boyanan materyallerin haslık analizleri veren kodlarının belirlenmesi

Makale Bilgileri

Geliş: 27/02/2024

Kabul: 14/05/2024

Anahtar Kelimeler

Beyaz dut yaprağı,
Doğal boya,
Mordan,
Boyama,
Haslık.

Öz

Bu çalışmada, beyaz dut (*Morus alba*) yapraklarının doğal boya madde olarak, ahşap numunelerinin renklendirilmesinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bu amaçla, Tokat il merkezinde haziran ayında toplanan beyaz dut yaprakları, gölgede kurutulmuş ve deiyonize suda soxhlet cihazında reflux edilmiştir. Elde edilen boya madde kullanılarak, (5x 2,5x2,5 cm) ebatlarında çam ahşap materyaller, sırasıyla pH 4 ve pH 8'de birlikte mordanlama metoduyla boyanmıştır. Mordan olarak demir sülfat heptahidrat ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), bakır sülfat pentahidrat ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), potasyum alüminyum sülfat dodekahidrat ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$), gümüş nitrat ($AgNO_3$) ve Önal -1 (%3 NH_3 (v/v), %3 üre(g/v) %3 kalsiyum okzalat (g/v)) mordanları kullanılmıştır. Boyanan materyallerin renk kodları Pantone Color Quide renk atlası ile görsel olarak belirlenmiştir. Yıkama, kuru ve yaş sürtünme haslık analizleri literatürdeki gibi yapılarak, sonuçlar gri skalaya göre tespit edilmiştir. K/S (renk verimliliği) ve CIE Lab (açıklık-koyuluk) değerleri Primer Colorscan SS 6200 cihazında ölçülmüştür. En yüksek K/S değeri (19,50) Önal-1 mordanı ile elde edilmiştir. Elde edilen haslık sonuçlarına göre yıkama ve sürtünme haslıkları tüm mordanlar için yaklaşık 4-5 olarak bulunmuştur

Investigation of the Stainability of Pine Wood Samples with White Mulberry (*Morus alba*) Leaf Extract

Highlights

- Herbal naturalpainting
- Colouring of pine-wood material with different colouring solutions at different temperatures
- Specificity analyses of dyed materials and determination of colour codes

Article Info

Received: 27/02/2024

Accepted: 14/05/2024

Keywords

White Mulberry Leaf,
Natural dye,
Mordant,
Dyeing,
Fastness.

Abstract

In this study, the usability of white mulberry (*Morus alba*) leaves as natural dyestuffs for the colouring of wood samples was investigated. For this purpose, white mulberry leaves collected in June in Tokat city centre were dried in the shade and refluxed in deionised water in a soxhlet device. Using the obtained dyestuff, pine wood materials (5x 2,5x2,5 cm) were dyed by co-mordination method at pH 4 and pH 8, respectively. Ferrrous sulphate heptahydrate ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), copper sulphate pentahydrate ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), potassium aluminium sulphate dodecahydrate ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$), silver nitrate ($AgNO_3$) and Önal -1 (3% NH_3 (v/v), 3% urea (g/v) 3% calcium oxalate (g/v)) mordants were used as mordants. The colour codes of the dyed materials were visually determined by Pantone Color Quide colour atlas. Washing, dry and wet rubbing fastness analyses were performed as in the literature and the results were determined according to the grey scale. K/S (colour efficiency) and CIE Lab (lightness-darkness) values were measured on Primer Colorscan SS 6200. The highest K/S value (19,50) was obtained with Önal-1 mordant. According to the fastness results obtained, washing and rubbing fastness values were found to be approximately 4-5 for all mordants.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Elif Aktürk Bozdemir, elif.akturkbozdemir@gop.edu.tr



1. GİRİŞ

İnsanlar ilk çağlardan itibaren giyim ve diğer eşyalarını renklendirmek için doğadaki maddeleri boyar madde elde etmede kullanmışlardır. Doğal boyar maddeler, doğada bazı bitkiler, hayvanlar, [1] likenler ve mantarlar tarafından sentezlenen maddelerdir [2]. Doğal boyar maddeler insan sağlığı ve ekolojik çevre için oldukça önemlidir [3]. Çoğu sentetik boyaların sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu literatürde belirtilmiştir [4]. Bu nedenle, doğal boyar maddeler sentetik alternatiflerine göre daha çevre dostu bir seçenek sunar. Kimyasal boya üretimi genellikle çevreye zarar veren atıkların ortaya çıkmasına neden olabilirken, doğal boyalar genellikle daha sürdürülebilir bir üretim sürecine sahiptir. Ayrıca, doğal boyalar genellikle alerjik reaksiyonlara neden olan kimyasalları içermez. Hassas ciltlere sahip insanlar için, doğal boyaların kullanılması cilt sağlığı açısından daha iyi bir seçenek olabilir. Sonuç olarak, doğal boyaların insan sağlığı ve çevre üzerinde daha az olumsuz etkiye sahip olmaları, onları tercih edilir kılar. Tabii ki, bu konuda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli faktör de doğal boyaların üretiminde kullanılan kaynakların sürdürülebilirliğidir.

Atıkların ülke ekonomisine katkı sağlaması amacıyla yapılan geri dönüşümler amacına ulaşmaktadır. Eser, yaptığı bir çalışmada kızılgaç yapraklarının boyar madde olarak kullanılabilirliğini göstermiştir [5]. Kabukların atık olarak kullanıldığı diğer bir çalışma da Özdemir (2022) yer fıstığının boyar madde olarak yün ve pamuklu kumaşların boyanabileceği kanıtlanmıştır [6]. Önal ve ark. (2021) *Prunus persicia* yaprak özütü ile pamuklu ve yün kumaşları boyamışlardır [7].

Literatürdeki çalışmalarda *Morus alba* 'nin anti-diyabetik ve antioksidan özellik gösterdiği saptanmıştır [8]. Yine beyaz dut yaprağının Yakarboz etken maddeli ilaca alternatif olarak kullanılabilirliği ve beyaz dut yapraklı tam buğday unlu ekmeğin bu amaca uygun olarak kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır [9].

Atılğan ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmaya göre, doğal boyar bitki ekstraktlarının mobilya parçalarının üst yüzey işlemlerinde renklendirici ve koruyucu olarak kullanılabilirliği ve doğal bitki kaynaklarını aktif hale getirerek ekonomik olarak önemli faydalar sağlayabileceği gösterilmiştir [10]. Başka bir çalışmaya göre, kendinden renkli bazı ağaçlar ile daha çok renkli oyuncaklar üretilebileceği ve bu oyuncakların hem çocukların isteklerini karşılayabileceği hem de zararlı boya içermediği sonucuna varılmıştır [11]. Diğer bir çalışmada, defne özünden elde edilen ahşap boyasının ultraviyole (UV) ışınlanmasından sonra renk stabilitesi sağladığı gösterilmiştir [12]. Sentetik boyalara karşı bir alternatif olarak, ahşap için yeni tür doğal boya özütlerinin kullanılabilirliği başka bir çalışmada gösterilmiştir [13]. Yine atılğan ve ark., atık çay ekstraktlarından elde edilen boyanın ahşap malzemeleri boyamak için kullanılabilirliğini bulmuştur [14]. Kavak ve ark., ahşap ve ahşap olmayan materyallerin doğal mordan ve boyar maddelerle boyanabileceği sonucuna varmıştır [15].

Bu çalışmada beyaz dut (*Morus alba*) yaprakları boyar madde kaynağı olarak kullanıldı. *Morus alba* 150 tür içinde en baskınıdır [16]. Bu bitki tek evcikli, yaprak döken bir ağaçtır ve yaklaşık 30 m yüksekliğine çıkabilmektedir. Asya, Afrika ve Avrupa'da yayılış gösterir. Literatürdeki bir çalışmada beyaz dut (*Morus alba*) yaprak ekstraktlarında quercetin olduğu gösterilmiştir [17].

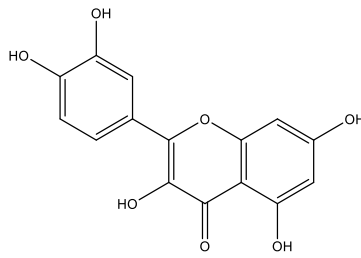
Çalışmamızda kullanılan beyaz dut yapraklarının yeşil ve kurumuş resimleri Şekil 1 ve Şekil 2'de bitkinin yapısında bulunan quercetin maddesi ise Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 1. Yaş beyaz dut yaprağı



Şekil 2. Kurutulmuş beyaz dut yaprağı



Şekil 3. Quercetin'in molekül yapısı [18]

Quercetin flavonoidlerin özel bir alt sınıfıdır [19]. Quercetin sebze ve meyvelerde bulunan başlıca flavonoiddir. Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar, quercetin'in genotoksik maddelere karşı koruyucu olduğunu ve antimutajenik olarak kabul edildiğini göstermektedir [20]. Genellikle, her biri en az bir hidroksil içeren, üç karbonlu bir "köprü" aracılığıyla bağlanan ve altı üyeli bir heterosiklik halkanın parçası olan iki aromatik halkadan oluşurlar. Flavonoidler ayrıca aromatik bir halkanın heterosiklik halkaya bağlantısına ve ayrıca heterosiklik halkanın oksidasyon durumuna ve fonksiyonel gruplarına bağlı olarak alt sınıflara ayrılır. Her bir alt sınıf içinde ayrı ayrı bileşikler, spesifik hidroksilasyon ve konjugasyon modelleriyle karakterize edilir [21].

Bu çalışmanın amacı beyaz dut yaprak ekstraktının ahşap boyamada kullanılabilirliğini araştırmak, bu amaçla zayıf asidik (pH 4) ve zayıf bazik (pH 8) ortamda boyanma kapasitesini incelemektir. Bilindiği üzere ortamın asidik veya bazik olması katı yüzeyinde tutunmayı arttırması yanında geri bırakmayı önemli oranda etkilemektedir. Günümüzde ekolojik dengede meydana gelen değişimler sonucu asit yağmurları oluşmakta ayrıca yüzey temizleyici deterjanlarda sık aralıklarla kullanılmaktadır. Bu durum ahşap malzemenin kullanım süresini etkilemektedir. Ayrıca, bu çalışmanın başka bir amacı da daha önce grubumuzda yapılan ve haslık artışında etkili olan Önal- 1 mordan karışımının ((3% NH₃ (v/v), 3% üre (g/v) 3% kalsiyum okzal (g/v)) karışımının ahşap boyamadaki etkisini incelemektir.

Ahşap numunelerin kimyasal yapısında selüloz molekülü vardır. Selülozik materyallerin (pamuk-ahşap) ideal boyanma pH değeri pH 8'dir. Bu çalışmada çam ahşap numunelerin hem zayıf asidik (pH 4) hem de zayıf bazik (pH 8)'deki boyanma kapasitesi ve buna bağlı olarak haslıklar ve renk verimliliği bakımından ne gibi farklar oluşabileceği deneysel olarak ortaya konmuştur.

Beyaz dut yaprağından elde edilen boyar maddeyle pH 4 ve pH 8'de birlikte mordanlama yöntemi kullanılarak yapılan boyamalar sonucunda değişik renk tonları elde edilmiştir. Çam ahşap boyama işlemi mordansız boyama yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Boyanan materyallerin yıkama, yaş ve kuru sürtme haslık testleri yapılmıştır. Pantone Color Quide renk atlası ile renk kodları belirlenmiştir. Boyanmış numunelerin Kubelka-Munk denkleminde göre K/S renk verimliliği analizi yapılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Reaktifler ve Ekipmanlar

Bu araştırmada mordan olarak, Bakır sülfat pentahidrat CuSO₄.5H₂O, Demir sülfat heptahidrat FeSO₄.7H₂O, Gümüş nitrat AgNO₃, Potasyum alüminyum sülfat dodekahidrat KAl(SO₄)₂.12H₂O ve Önal-1(3% NH₃ (v/v), 3% üre (g/v) 3% kalsiyum okzal (g/v)) mordanları kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemi distile su kullanılarak soxhlet cihazında yapılmıştır. Boya banyosunun pH'sını ayarlamak için de Mettler Toledo elektronik pH metre, boya banyosunun pH'sını ayarlamak için NaOH (Sodyum hidroksit) ve CH₃COOH(Asetik asit) kullanılmıştır. Boyanan materyallerin CIE Lab değerleri (L* , a* , b*) ve renk verimliliği (K/S) Primer Colorscan SS 6200 Spektrofotometre cihazında yapılmıştır. Boyalı materyallerin kuru ve yaş sürtme haslıkları ISO 105-X12, yıkama haslıkları ise ISO 105-C06 standartlarına göre belirlenmiştir.

2.2 Deneysel İşlemler

2.2.1. Boyar madde ekstraksiyon işlemi

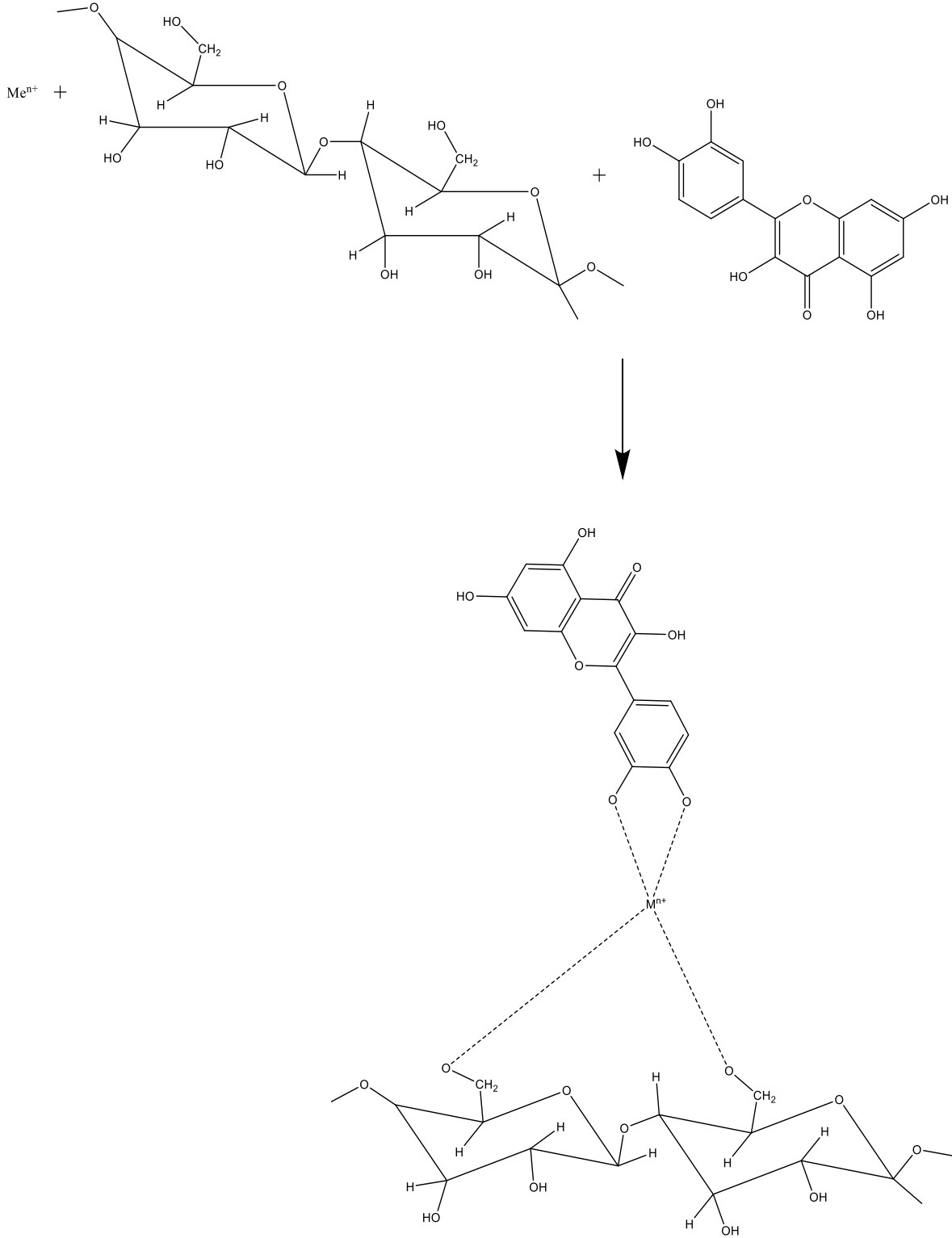
Bu çalışmada, doğal boya elde etmek için kullanılan beyaz dut yaprakları (*Morus alba*) Tokat ilinden haziran ayında toplanmıştır, güneş görmeyen serin bir ortamda kurutulmuştur. Kurutulan yapraklar öğütülmüştür. 25 gr'lık numuneler soxhlet cihazında 500 mL distile su kullanılarak renksizliğe kadar reflüks edilmiştir. Bu işlem toplam 5 lt renkli ekstrakt oluşuncaya kadar tekrarlanmıştır. Tüm ekstraktlar aynı kapta birleştirilmiştir.

2.2.2 Boyama işlemleri

Birlikte Mordanlama

Literatürde elyaf boyamada 3 boyama yöntemi kullanılmasına rağmen ahşap boyamada daha çok birlikte mordanlama yöntemi tercih edilmektedir [22]. Bu çalışmada mordan olarak demir sülfat, bakır sülfat, şap, gümüş nitrat ve ÖNAL-1 mordanları kullanılmıştır. Birlikte mordanlamada 200 mL'lik boya banyosuna 0,1 Molar eş değer katı mordan ve ahşap numune ilave edilmiştir. Üzerine ağırlık konularak oda sıcaklığında (22 °C) 24 saat bekletilmiştir. Süre bitiminde boyalı ahşap numuneleri deiyonize su ile durulanmıştır ve düz bir zeminde oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Birlikte mordanlama mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Morus alba ekstraktının çam ahşapı birlikte mordanlama yöntemiyle boyama mekanizması

Boyama çalışmalarına ilişkin görseller Şekil 5 ve Şekil 6’da görülmektedir.



Şekil 5. Çam ahşaplar birlikte mordanlama yöntemiyle boyandıkları numune kapları

Beherler soldan sağa doğru $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ pH 4, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ pH 8, $AgNO_3$ pH 8, $AgNO_3$ pH 4, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ pH 4, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ pH 8, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ pH 4, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ pH 8, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ pH 4, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ pH 8’dir.



Şekil 6. Boyanan çam ahşap numuneler



Şekil 7. Boyanmamış çam ahşap

Boyanmış çam ahşap materyaller Şekil 6’daki sırasıyla $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ pH 4 ve pH 8, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ pH 4 ve pH 8, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ pH 4 ve pH 8, mordansız boyama, $AgNO_3$ pH 4 ve pH 8, ÖNAL-1 pH 4 ve pH 8

3. BULGULAR

3.1. Renk Perfonmansının Belirlenmesi

Boyalı materyallerin kuru ve yaş sürtme haslıkları ISO 105-X12 [23], yıkama haslıkları ise ISO 105-C06 standartlarına göre belirlenmiştir [24]. Boyanan materyallerin kuru ve yaş sürtme haslıkları Primer Colorscan SS 6200 spektrofotometre ile belirlenmiştir. Renk verimliliği (K/S) Kubelka-Munk denklemi ile bulunmuştur [25].

$$K/S = \frac{(1-R)^2}{2R} \quad (1)$$

Bu eşitlikte, K ışık absorpsiyonu, R boyanmış numunenin reflaktansının ondalık kısmını, S ışık yansımalarını ifade eder. K boyar madde; S ise materyal tarafından belirlenen dağılma katsayısıdır. K/S değeri arttıkça renk verimliliği de artar.

Çam ahşap materyalinin K/S ve L*, a*, b* değerleri Çizelge 1’de verildi. L parlaklık değerini, a* kırmızı veya yeşil değerini ve b* sarı veya mavi değerini ifade eder. L* 0 ‘dan 100 e kadar değer alır. 0 siyahı, 100 ise beyazı gösterir. a* 0’dan ne kadar negatife doğru giderse yeşillik, ne kadar pozitif doğru giderse kırmızılık artar, b*’nin negatif değerleri maviliği, pozitif değerleri sarılığı gösterir [26].

Boyalı materyallerin L* a* b* ve (K/S) değerleri Çizelge 1’de görülmektedir.

Çizelge 1. Boyalı materyallerin L* a* b* ve (K/S) değerleri

PH	MATERYAL	Mordan	L*	a*	b*	K/S
4	Çam Ahşap	CuSO ₄ .5H ₂ O	68,4281	5,7653	37,4338	4,0798
8	Çam Ahşap	CuSO ₄ .5H ₂ O	62,7787	4,0355	35,2429	4,7386
4	Çam Ahşap	FeSO ₄ .7H ₂ O	53,2723	4,1804	26,8216	6,2496
8	Çam Ahşap	FeSO ₄ .7H ₂ O	53,8472	3,4666	24,1779	5,2285
4	Çam Ahşap	KAl(SO ₄) ₂ .12H ₂ O	71,1226	11,2237	44,9690	5,0155
8	Çam Ahşap	KAl(SO ₄) ₂ .12H ₂ O	69,3872	8,2383	44,3893	5,1164
4	Çam Ahşap	AgNO ₃	48,0083	11,1197	25,0771	7,1345
8	Çam Ahşap	AgNO ₃	44,9737	10,7022	22,1813	7,5328
4	Çam Ahşap	ÖNAL-1	28,5204	3,6194	14,9820	19,5040
8	Çam Ahşap	ÖNAL-1	26,9118	3,4006	12,3531	19,0125
Mordansız	Çam Ahşap	-	69,7084	11,0101	45,7620	5,7846

Çizelge 1’de verilen K/S değerleri yorumlandığında AgNO_3 , şap ve $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ’ta pH 8’de elde edilen değerler pH 4’te elde edilen değerlerden kısmen büyüktür. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve ÖNAL-1 mordanında ise pH 4’te elde edilen K/S değerleri pH 8’de elde edilen değerlere göre kısmen yüksek bulunmuştur. En yüksek K/S değeri ÖNAL-1 mordanı ile pH 4’te 19,5, AgNO_3 ile pH 8’de 7,53, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ile pH 4’te 6,24, şap ile pH 8’de 5,11, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ’ta pH 8’de 4,73 olarak tespit edilmiştir. Mordansız boyamada elde edilen K/S değeri ise 5,78’dir. Renk verimliliği bakımından mordanları sıralayacak olursak:

ÖNAL-1 > AgNO_3 > $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ > $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ > $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ şeklinde sıralayabiliriz.

Boyalı materyallerin haslık değerleri ve renk kodları Çizelge 2’de görülmektedir.

Çizelge 2. Çam ahşap boyalı materyallerin haslık değerleri ve renk kodları

PH	MATERYAL	Mordan	Yıkama Haslığı	Sürtme (Yaş/Kuru)	Renk kodu(Panton e)
4	Çam Ahşap	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	5	4/5-4/5	722CS
8	Çam Ahşap	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	4/5	4 - 5	723CS
4	Çam Ahşap	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	4/5	3/4 -4/5	729CS
8	Çam Ahşap	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	4/5	3/4 -4/5	730CS
4	Çam Ahşap	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	3/4 -4/5	716CS
8	Çam Ahşap	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	4/5	3/4 -4/5	718CS
4	Çam Ahşap	AgNO_3	4	4 - 5	724CS
8	Çam Ahşap	AgNO_3	4	4/5 - 5	725CS
4	Çam Ahşap	ÖNAL-1	5	4/5 – 4/5	731CS
8	Çam Ahşap	ÖNAL-1	4/5	3/4 – 3/4	732CS
Mordansız	Çam Ahşap	-	4	4/5 - 5	7412CS

Yıkama haslığı 5 (çok iyi) ile 1 (çok zayıf) , kuru ve yaş sürtme haslığı 5 (çok iyi) ve 1 (çok zayıf)

Boyama sonuçlarına göre, yıkama haslığı sonuçları $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ mordanı için pH 4’te 5, pH 8’de 4/5 olarak bulunmuştur. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ mordanı için pH 4 ve pH 8’de 4/5 olarak belirlenmiştir. $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ mordanı için bakıldığında pH 4’te 5 ve pH 8’de 4/5 olarak ölçülmüştür. AgNO_3 için hem pH 4 hem de pH 8’de yıkama haslığının 4 olduğu gözlenmiştir. ÖNAL-1 mordanı (%3 NH_3 (v/v), %3 üre (g/v) %3 kalsiyum okzalat (g/v)) için pH 4’te 5 ve pH 8’de 4/5 olarak tespit edilmiştir. Sürtünme haslıkları incelendiğinde $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (pH 4 ve 8’de), $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (pH 4 ve 8’de) ve ÖNAL-1 (pH 8) için yaş haslıkları 3-4 olarak bulunurken, kuru sürtme haslıkları $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (pH 8’de 5) AgNO_3 (pH 4 ve 8’de 5) olarak ölçülürken, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ için (pH 4 ve 8’de) ortalama 4-5’tir. Yaş sürtme haslıklarının kuru sürtünme haslıklarından daha yüksek çıkması tahta ahşap üzerine tutunmuş olan boyar maddenin suda kısmen çözünürlüğü ile ilişkilendirilebilir. Yeniocak ve ark.’nın (2015) yaptığı bir çalışmada, sarıçam materyalinin boyama sonrası yıkama haslıklarına bakıldığında zayıf asidik ortamda demir sülfat mordanı ile, zayıf bazik ortamda ise aliminyum şapı ile en iyi sonuçların elde edildiği anlaşılmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla bu sonuçlar karşılaştırıldığında verilerin birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür [27].

Önal-1 mordan sistemi pamuklu ve protein menşeli numunelerin boyanmasında haslık artışına yardımcı olduğu literatürdeki çalışmalarda ispat edilmiştir [28]. Aynı haslık artışının ahşap numunelerde etkili olup olmadığı bu çalışmada uygulanmış ve haslığa orta ve iyi düzeyde katkı sunmuştur. Başka bir literatür çalışmasında Atılğan ve ark.'nın (2012) sarıçam ahşabın mordansız boyanmasında L*değeri 77,04 olarak bulunmuştur [10]. Bu değer bizim çalışmamızda 69,60 olarak tesbit edilmiştir. Sonuç olarak bu değerlerin birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür.

pH açısından genel olarak değerlendirdiğimizde pH 8'de ki sürtme haslıklarının pH 4'de ki sürtme haslıklarından kısmen daha iyi olduğu söylenebilir. Mordansız boyamalarda elde edilen yaş ve kuru sürtme haslıkları ise iyi ve çok iyi düzeydedir. Ancak K/S verimlilik değeri bakımından ÖNAL-1, AgNO₃ ve FeSO₄.7H₂O mordanının gerisinde kalmaktadır.

Yukarıdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, pH 4'de elde edilen yıkama haslığı değerlerinin pH 8'de elde edilen yıkama haslığı değerlerinden daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Boyalı materyaller için yaş ve kuru sürtme haslıkları incelendiğinde, kuru sürtmede CuSO₄.5H₂O mordanı ile pH 8'de ve AgNO₃ mordanı ile pH 4 ve pH 8'de 5 (çok iyi) olarak tespit edilmiştir. Bu veriler boyalı materyaller için istenilen düzeydedir. Pantone Color Quide renk atlasından belirlenen renkler kahve, taba, yeşil ve bordo renk tonlarıdır.

4. SONUÇ

Bu çalışmada, beyaz dut (*Morus alba*) yapraklarının sulu ekstraktının çam ahşap (*Pinus sylvestris*) numunelerinin mordanlı ve mordansız boyama yöntemleriyle pH 4 ve pH 8'de boyanma özellikleri incelenmiş, CIE-Lab ve K/S değerleri ölçülerek yıkama ve sürtme haslıkları belirlenmiştir.

Boyalı materyallerin haslık değerleri ve renk kodları Çizelge 2'de verilmiştir. Birlikte mordanlama yöntemiyle boyanan materyallerin yıkama haslıkları CuSO₄.5H₂O, FeSO₄.7H₂O, KAl(SO₄)₂.12H₂O ve ÖNAL-1 mordanları için pH 4'te 5 olarak bulunmuştur. Bu değerlere bakıldığında pH 4'ün pH 8'den daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Kuru ve yaş sürtme haslıkları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, kuru sürtmede daha yüksek sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Özellikle CuSO₄.5H₂O mordanı pH 8'de ve AgNO₃ mordanı için her iki pH değerinde en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Diğer mordanlar için kuru ve yaş sürtme haslıkları 3 ve 3'ün üzerindedir. Bu çalışmada çam ahşaplarda kahve, taba, yeşil ve bordo tonları elde edilmiştir. Renk verimliliği (K/S) verileri incelendiğinde en yüksek değerlerin ÖNAL-1 pH 4 (19,50) ve pH 8'de (19,01) bulunduğu görülmektedir. Bu durumun, ÖNAL-1 mordan sisteminde bulunan ürenin asitlik dengesini sağlayarak boyar maddenin çözünürlüğünü arttırdığı, oksalatın ise oluşan kompleks bileşiğinin kararlı hale gelmesine neden olduğu ve amonyağın elyaf miselini genişleterek boyanın materyale homojen bir şekilde dağılmasını sağladığı Öztav'ın (2009) yaptığı bir çalışmada belirtilmiştir [29].

Yapılan çalışma topyekün değerlendirildiğinde, beyaz dut yapraklarının ahşap boyamada kullanılabileceği söylenebilir. Ülkemiz dut üretiminde önde gelen ülkelerden biridir. Dut yapraklarının bu amaçla değerlendirilmesi durumunda üreticiler için ek bir gelir kaynağı oluşturulabileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Sunulan bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 6003 kodlu proje kapsamında desteklenmiştir. Ayrıca bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında, "Beyaz Dut (*Morus alba*) Yaprığı Ekstraktlarının Değişik Kumaş Türleri ve Ahşap Materyalde Boyarmadde Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması" isimli doktora tezinden türetilmiştir. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Ana Bilim Dalı organik sentez laboratuvarı hoca ve araştırmacılarına teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Elif Aktürk Bozdemir: Kavramlaştırma, Metodoloji, Araştırma, Yazılım, Makalenin yazımı, **Adem Önal:** İnceleme ve Düzenleme, Kontrol. **Ferda Eser:** İnceleme ve Düzenleme, Kontrol.

KAYNAKLAR

- [1] Torgan, E. (2008). *Kökboya (Rubia tinctorum L.) Bitkisinden Pigment Eldesi, Analizi ve Uygulaması* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi 21-23 (Turkey)).
- [2] Güneş, A. (2010). *Mazı meşesi (quercus infectoria olivier) gomalağından doğal pigment eldesi* (Order No. 28582911). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2566004789). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/mazi-meşesi-i-quercus-infectoria-olivier/docview/2566004789/se-2>
- [3] Deveoğlu, O., & Karadağ, R. (2011). Genel bir bakış: doğal boyarmaddeler. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 23(1), 21-32.
- [4] Srivastava, R., & Sofi, I. R. (2019). Impact of Synthetic Dyes on Human Health and Environment. *Impact of Textile Dyes on Public Health and the Environment*, 146.
- [5] Eser, F. (2016). Kızılağaç Yapraklarının Tekstil Endüstrisinde Boyarmadde Kaynağı Olarak Değerlendirilmesi. *Anadolu University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*, 17(1), 199-207.
- [6] Özdemir, H. (2022). Yünlü ve pamuklu kumaşların yer fıstığı tohum kabuğuyla boyanması ve renk haslıklarının incelenmesi. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 37(1), 143-157.
- [7] Önal, A., Özbek, O., Tombul, K. C., & Nached, S. (2021). Investigation of the dyeing properties of cotton fabrics and wool yarns using *Prunus persica leaf* extract. *Journal of the Indian Chemical Society*, 98(7), 100092.
- [8] İşbilir, Ş. S., & Çelik, E. (2021). Edirne ilinde yetişen dut ağacı yapraklarının antioksidan ve antidiyabetik aktivitesi üzerine bir çalışma. *Journal of Advanced Research in Natural and Applied Sciences*, 7(3), 319-332.
- [9] Ceren, İ. N. C. E., & Çağındı, Ö. (2020). Beyaz ve tam buğday unlu ekmek çeşitlerine eklenen beyaz dut (*morus alba*) yaprak ve posasının antioksidan ve antidiyabetik aktivite üzerine etkisi. *Gıda*, 45(5), 977-988.
- [10] Atılğan, A., Göktaş, O., & Peker, H. (2012). Pinar bitki ekstraktından elde edilen doğal boyanın ahşap malzemeye üstyüzey olarak uygulanması. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 12(2), 139-147.
- [11] Okca, A. K. (2017). Ahşap oyuncaklarının kökboya, cehri ve indigo ile boyanması. *Motif Akademi Halkbilimi Dergisi*, 10(19), 73-88.
- [12] Goktas, O., Duru, M. E., & Ozen, E. (2008). Determination of the color stability of an environmentally friendly wood stain derived from laurel (*Laurus nobilis L.*) leaf extracts under UV exposure. *Forest Products Journal*, 58(1/2).
- [13] Beldean, E., & Timar, M. C. (2023). Wood Colouring with Natural Dye Extracts. New Research and Perspectives. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov. Series II: Forestry• Wood Industry• Agricultural Food Engineering*, 81-92.
- [14] Atılğan, A., Ersen, N., & Peker, H. (2013). Atık çay ekstraktlarından elde edilen boyanın ahşap malzemede renklendirme olanaklarının araştırılması. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 13(2), 268-277.
- [15] Kavak, F., Onal, A., & Seyfikli, D. (2010). Usage of Willow extract as mordant agent and dyeing of wooden and fiber samples with onion (*Allium cepa*) shell. *Rasayan Journal of Chemistry*, 3(1).
- [16] Srivastava, S., Kapoor, R., Thathola, A., & Srivastava, R. P. (2006). Nutritional quality of leaves of some genotypes of mulberry (*Morus alba*). *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(5-6), 305-313.
- [17] Katsube, T., Imawaka, N., Kawano, Y., Yamazaki, Y., Shiwaku, K., & Yamane, Y. (2006). Antioxidant flavonol glycosides in mulberry (*Morus alba L.*) leaves isolated based on LDL antioxidant activity. *Food chemistry*, 97(1), 25-31.
- [18] Zhou, A., Kikandi, S., & Sadik, O. A. (2007). Electrochemical degradation of quercetin: Isolation and structural elucidation of the degradation products. *Electrochemistry Communications*, 9(9), 2246-2255.
- [19] Singh, P., Arif, Y., Bajguz, A., & Hayat, S. (2021). The role of quercetin in plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 166, 10-19.
- [20] Okamoto, T. (2005). Safety of quercetin for clinical application. *International Journal of Molecular Medicine*, 16(2), 275-278.

- [21] Beecher, G. R. (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of Nutrition*, 133(10), 3248S-3254S.
- [22] Önal, A., Durdykulyyeva, S., Özbek, O., & Nached, S. (2022). The use of *Hibiscus sabdariffa* flower extracts in cotton fabric and wool yarn dyeing. *Journal of The Institution of Engineers (India): Series E*, 103(2), 315-321.
- [23] ISO, E. (2001). 105-X12: 2002 Textiles-Tests for colour fastness-Part X12: Colour fastness to rubbing. 12. *EN ISO*, 105-C07.
- [24]] ISO, 105-C06. (2010). 105-C06: Textiles—Tests for Colour Fastness Part C06: Colour Fastness to Domestic and Commercial Laundering. *International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland*.
- [25] Džimbeg-Malčić, V., Barbarić-Mikočević, Ž., & Itrić, K. (2011). Kubelka-Munk theory in describing optical properties of paper (I). *Tehnički vjesnik*, 18(1), 117-124.
- [26] Önal, A. (2022). *Boyar Madde Ve Tekstil Kimyası* (1. Baskı). İstanbul; Bilimkent yayınları, 36-37.
- [27] Yeniocak, M., Göktaş, O., Ertan, Ö. Z. E. N., Çolak, M., Uğurlu, M., & Yeniocak, S. (2015). Kökboya İle Renklendirilen ağaç malzemenin yıkanma performanslarının incelenmesi. *Selcuk University Journal of Engineering Sciences*, 14(2), 304-323.
- [28] Önal, A., & Subasar, F. D. (2012). Kırmızı lahanadan (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) elde edilen doğal boya ile yün, pamuk ve keten kumaşların boyanması. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi(1)*, 35-41.
- [29] Öztav, F. (2009). Havacıva Bitkisi (*Alkanna tinctoria*)'nin Selülozik ve Protein Elyaf Boyarmaddesi Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması. Doktora tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Tokat, 90-91.

COVID-19 Pandemi Öncesi ve Sırasında Türkiye’de Sağlık Hizmetleri Etkinliğinin Karşılaştırılması

Nur Ocak* 

Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Kurumları Yönetimi ABD, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- COVID-19 Pandemisi ülkemizde sağlık hizmetleri sunumunda değişikliklere yol açmıştır.
- Pandemi öncesi dönem (2018, 2019) ve pandemi dönemi (2020, 2021, 2022) etkinlik analizi yapılmıştır.
- Pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı birimlerinde yatak devir hızı, yatak işgal oranı ve yatan hasta sayısı düşmüştür.
- Pandemi döneminde etkin bölge sayısı artmıştır.

Makale Bilgileri

Geliş: 06/04/2024
Kabul: 20/05/2024

Anahtar Kelimeler

Sağlık Hizmetleri,
Etkinlik Analizi,
COVID-19,
Veri Zarflama Analizi,
Malmquist Toplam,
Faktör Verimlilik
Endeksi.

Öz

COVID-19 Pandemisi döneminde sunulan sağlık hizmetlerinde değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi döneminde Türkiye’de sunulan sağlık hizmetlerinin istatistiki bölge sınıflandırılmasına göre İBBS-1 bölgelerde mevcut kaynakların ne ölçüde etkin kullanıldığı, ölçeğe göre sabit getiri varsayımıyla girdiye yönelik veri zarflama analizi gerçekleştirilmiştir. Sağlık hizmeti performansını değerlendirmek üzere girdi değişkenleri olarak yatak sayısı, uzman hekim sayısı ve pratisyen hekim sayısı; çıktı değişkenleri olarak ise yatak işgal oranı, yatan hasta sayısı ve yatak devir hızı göstergeleri alınmıştır. Bu kapsamda 2018, 2019, 2020, 2021 ve 2022 yıllarına ilişkin belirlenen girdi ve çıktı değişkenleri verileri, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ilgili yıla ait Sağlık İstatistikleri Yıllığı’ndan temin edilmiştir. Elde edilen veriler girdiye yönelik CCR modeline göre ve Malmquist Toplam Faktör Verimlilik Endeksi yöntemiyle analiz edilmiştir. Hastalığın yüksek hızla bulaşıcılığı nedeniyle alınan tedbirler sonucunda pandemi öncesi döneme göre yatak devir hızı, yatak işgal oranı ve yatan hasta sayısı, değişkenlerinde yüksek düzeyde düşüş saptanmıştır. Pandemi döneminden itibaren etkin bölge sayısı artmıştır.

A Comparison of the Healthcare Efficiency in Türkiye Before and During COVID-19 Pandemic

Highlights

- The COVID-19 pandemic has led to changes in healthcare service delivery in our country.
- Efficiency analysis was conducted for the pre-pandemic period (2018, 2019) and the pandemic period (2020, 2021, 2022).
- During the pandemic period, the number of inpatients, bed occupancy rate, and bed turnover rate in Ministry of Health units decreased.
- The number of effective regions has increased during the pandemic period.

Article Info

Received: 06/04/2024
Accepted: 20/05/2024

Keywords

Healthcare,
Efficiency Analysis,
COVID 19,
Data Envelopment
Analysis,
Malmquist Total Factor,
Productivity Index.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, changes have emerged in the healthcare services provided. In this study, the extent to which the existing resources in IBBS-1 regions in Türkiye were effectively utilized in the healthcare services offered before and during the pandemic was evaluated using input-oriented data envelopment analysis under the assumption of constant returns to scale. Bed count, number of specialist physicians, and number of general practitioners were taken as input variables to assess healthcare service performance, while bed occupancy rate, number of inpatients, and bed turnover rate were taken as output variables. In this context, input and output variable data for the years 2018, 2019, 2020, 2021, and 2022 were obtained from the relevant year’s Health Statistics Yearbook published by the Ministry of Health. The obtained data were analyzed using the input-oriented CCR model and the Malmquist Total Factor Productivity Index method. As a result of the measures taken due to the high contagiousness of the disease, a significant decrease was observed in the number of inpatients, bed occupancy rate, and bed turnover rate compared to the pre-pandemic period. The number of effective regions has increased since the pandemic period.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Nur Ocak, nur.ocak@hbv.edu.tr



1. GİRİŞ

Koronavirüsler (Coronavirus-CoV) hayvanlarda ve insanlarda görülebilen hastalık yapıcı virüslerdir. Hayvanlarda görülen koronavirüsler, zamanla mutasyona uğrayarak insanlarda da görülebilir. Bu durum insanlar için bir tehdit niteliği taşımaktadır [1].

13 Ocak 2020’de, ilk kez Çin’in Vuhan eyaletinde görülen ve insanlarda solunum yolu hastalığı belirtilerine neden olan virüs, COVID-19 olarak tanımlanmıştır [2]. Çin’de başlayan ve yaklaşık 3 ayda tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs salgını, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020’de “COVID-19 Pandemisi” olarak ilan edilmiştir. Pandemi ilan edildiğinden ve ülkemizde ilk vakanın görüldüğü andan itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından birtakım hayati tedbirler uygulanmaya başlamıştır. Hastalığın seyri ve bulaşıcılığı nedeniyle bu tedbirler kapsamında sağlık hizmet sunumunda ve sağlık hizmetlerine erişimde değişiklikler ortaya çıkmıştır.

Türkiye’de pandemi döneminde sadece COVID-19 tanılı hastalara yönelik pandemi birimleri kurulmuş ve acil sağlık hizmetleriyle birlikte hizmet vermeye devam etmişlerdir. Bu durum sağlık çalışanlarını da sadece COVID-19 kapsamında hasta bakımına yöneltmiş ve diğer işleri geçici olarak yavaşlatmıştır [3]. 2021 yılına gelindiğinde kademeli normalleşme süreci başlatılmış ve 1 Temmuz 2021 tarihli İç İşleri Bakanlığı tarafından yayınlanan genelgeyle COVID-19 tedbirlerine ilişkin pek çok kısıtlama kaldırılmıştır. DSÖ tarafından 05 Mayıs 2023 tarihinde yapılan basın açıklamasında COVID-19’un “küresel acil bir durumu” teşkil etmediği bildirilmiştir [4]. COVID-19 salgını, hem yerel ölçekte hem de küresel ölçekte dünya ekonomisini büyük ölçüde etkilemiştir [1,5].

COVID-19 Pandemisinin Türkiye’deki sağlık hizmetleri sunumuna etkisini belirlemek, gerekli iyileştirmelerin yapılması için önemlidir. Pandemi döneminde alınan tedbirler ve hastalığın doğasına bağlı olarak sağlık hizmetleri sunumunda ortaya çıkan farklı uygulamalar pandemi dönemi verilerine yansımaktadır. Sağlık hizmetleri sunumunda pandemi etkisini belirleyebilmek için pandemi öncesi dönemi de analize dahil etmek gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından sunulan sağlık hizmetlerinin pandemi öncesi ve pandemi dönemini içeren 5 yıllık süreçte, İstatistikî Bölge Birimi Sınıflandırması Düzey 1 (İBBS-1) bölgelerin göreceli etkinliği analiz edilerek dönemler arası karşılaştırma yapmaktır. Çalışma, pandemi öncesi ve pandemi döneminin beraber ele alındığı 2018-2022 yıllarına ilişkin 5 yıllık veriler kapsamında Türkiye’de sağlık hizmetleri sunumu etkinliğinin girdiye yönelik veri zarflama analizine ve Malmquist Toplam Faktör Verimlilik Endeksine göre değerlendirilmesiyle literatüre katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada pandemi öncesi ve pandemi döneminde Türkiye’de sunulan sağlık hizmetlerinin İBBS-1 bölgelerde mevcut kaynakların ne ölçüde etkin kullanıldığı, ölçüğe göre sabit getiri varsayımına göre girdiye yönelik veri zarflama analizi ile değerlendirilmiştir. 2018-2022 yılları arasında sağlık hizmetleri sunumu etkinliği malmquist toplam faktör verimlilik endeksine göre analiz edilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından sunulan sağlık hizmetlerinin performansını değerlendirmek üzere “yatak sayısı”, “pratisyen hekim sayısı” ve “uzman hekim sayısı” göstergeleri girdi değişkenleri olarak; “yatak işgal oranı”, “yatan hasta sayısı” ve “yatak devir hızı” göstergeleri ise çıktı değişkenleri olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaya ilişkin literatür taraması 2. bölümde, çalışmada kullanılan yöntemlere ilişkin metodoloji 3. bölümde, etkinlik analizi sonuçlarını içeren bulgular 4. bölümde ve son bölümde ise elde edilen sonuçlara ilişkin değerlendirme yer almaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Veri Zarflama Analizi (VZA) ilk defa, Farrell tarafından 1957’de yayınlanan makaleden hareketle Charnes, Cooper ve Rhodes tarafından 1978’de yayınlanan ve CCR modeli olarak literatüre giren “Measuring the Efficiency of Decision Making Units” adlı çalışmayla başlamaktadır. Charnes ve arkadaşları bu makalede ölçüğe göre sabit getiri varsayımını kabul etmektedir. Banker, Charnes ve Cooper tarafından Farrel yaklaşımındaki ölçüğe göre sabit getiri varsayımı hafifletilerek ölçüğe göre değişken varsayımı kabul edilmiş ve ilgili çalışma BCC modeli olarak literatüre girmiştir. Böylece teknik etkinlik ve ölçek etkinliği ölçülebilir hale gelmiştir. Girdiye yönelik ve çıktıya yönelik olarak hem CCR modeli hem de BCC modeli için iki farklı yöntem oluşturulmuştur. Böylece VZA ile yapılan çalışmaların sonuçları yorumlama gücü ve uygulama alanları artmıştır [6,7].

Ayanoğlu vd. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, girdiye yönelik VZA yöntemi ile Sağlık Bakanlığına bağlı 16 hastane “ilk madde ve malzeme giderleri”, “personel ücret ve giderleri”, “dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler”, “diğer çeşitli giderler”, “amortisman ve tükenme payları” girdi değişkenleri ve “hizmet gelirleri” çıktı değişkenine göre analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucu 5 hastane etkin, 11 hastane etkin değil olarak bulunmuştur [8]. Çakmak vd. tarafından 2019 yılında, Sağlık Bakanlığına bağlı olarak faaliyet gösteren kadın doğum hastanelerinin bazı etkinliklerini değerlendirmek için VZA çalışması yapılmış ve yapılan analiz neticesinde çalışma kapsamında hastanelerin 12’si etkin olduğu ve 29’unun ise etkin olmadığı ortaya konmuştur [9]. Selamzade ve Özdemir tarafından 2020 yılında, OECD ülkelerinin COVID-19 pandemisinde etkinliklerinin VZA ile araştırılması için yapılan çalışmada çıktıya yönelik CCR ve BCC modelleri kullanılmıştır. CCR modeli ile analiz sonucunda 8 ülke etkin, BCC modeli ile analiz sonucunda ise 11 ülke etkin bulunmuştur. Süper etkinlik analizi skoruna göre CCR modelinde Slovakya, BCC modelinde ise İzlanda ilk sırada yer almıştır [10].

VZA, kamu sağlık hizmetleri alanında karar verme birimlerinin etkinliğinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık alanında etkinliğin değerlendirildiği çalışmaların incelenmesi önemlidir [11]. Gerçekleştirilen literatür taraması neticesinde, sağlık hizmetleri alanında uygulanan VZA çalışmalarında kullanılan karar verme birimleri ile girdi ve çıktı değişkenleri Çizelge 1’de özetlenmiştir.

Çizelge 1. Sağlık hizmetleri alanında uygulanan VZA çalışmaları

Kaynak	Yıl	Karar Verme Birimleri	Girdi Değişkeni Göstergeleri	Çıktı Değişkeni Göstergeleri
[12]	1999	Türk Silahlı Kuvvetlerine ait 35 Hastane	Yatak sayısı Hekim sayısı Diğer sağlık personeli sayısı	Yatan hasta sayısı Poliklinik sayısı Ameliyat sayısı Yatılan gün sayısı Toplam tetkik sayısı Sağlık kurulu işlem sayısı
[13]	2001	Sağlık Bakanlığına Bağlı Hastaneler	Uzman doktor sayısı Pratisyen doktor sayısı Hemşire sayısı Diğer sağlık personeli sayısı Yatak sayısı Döner sermaye giderleri	Ayakta tedavi edilen hasta sayısı Yatarak tedavi edilen hasta sayısı Ölen kişi sayısı

Çizelge 1 Devam Ediyor. Sağlık hizmetleri alanında uygulanan VZA çalışmaları

[14]	2008	Sağlık Bakanlığına Bağlı Hastaneler	Uzman hekim sayısı Pratisyen hekim Sayısı Yatak sayısı Döner sermaye harcamaları	Poliklinikte tedavi olan hasta sayısı Taburcu olan hasta sayısı Ölen kişi sayısı Büyük ameliyat sayısı Orta ameliyat sayısı Küçük ameliyat sayısı Döner sermaye gelirleri Doğum sayısı Yatılan gün sayısı
[9]	2009	Sağlık Bakanlığına Bağlı Kadın Doğum Hastaneleri	Yatak sayısı Tıbbi malzeme giderleri	Poliklinik sayısı Orta ameliyat sayısı Küçük ameliyat sayısı Doğum sayısı Toplam gelir
[8]	2010	Sağlık Bakanlığına Bağlı Hastaneler	İlk madde ve malzeme giderleri Personel ücret ve giderleri Dışarıdan sağlanan fayda ve hizmetler Diğer çeşitli giderler Amortisman ve tükenme payları	Hizmet gelirleri
[15]	2011	Konya Şehir Merkezindeki Sağlık Ocakları	Hekim sayısı Hemşire sayısı Ebe sayısı	Muayene sayısı Aşı uygulama sayısı Ev ziyareti sayısı
[16]	2012	Ankara'daki Özel Hastaneler	Yatak sayısı Toplam hekim sayısı Pratisyen hekim sayısı Hemşire sayısı Muayene sayısı Yatan hasta sayısı	Yatak işgal oranı Ortalama kalış günü sayısı Yatak devir hızı Taburcu olan hasta sayısı Toplam yatılan gün sayısı Ameliyat sayısı
[17]	2016	Türkiye'deki 81 İl	Hastane sayısı Yatak sayısı Yoğun bakım yatağı sayısı Aile hekimliği birimi sayısı Ambulans sayısı Toplam hekim sayısı Bebek ölüm hızı	Yatan hasta sayısı Ameliyat sayısı Sağlık hizmetlerinden memnuniyet oranı
[18]	2017	İBBS-1 Bölgeler	Uzman hekim sayısı Pratisyen hekim sayısı Ebe ve hemşire sayısı Yatak sayısı	Ameliyat sayısı Yatan hasta sayısı

Çizelge 1 Devam Ediyor. Sağlık hizmetleri alanında uygulanan VZA çalışmaları

[19]	2017	Kamu Hastane Birlikleri	Yatak sayısı Hekim sayısı Hemşire ve ebe sayısı	Poliklinik muayene sayısı Acil muayene sayısı A grubu ameliyat sayısı B grubu ameliyat sayısı C grubu ameliyat sayısı Yatan hasta sayısı
[20]	2020	Sağlık Bakanlığına Bağlı Ağız ve Diş Sağlığı Merkezleri	Diş hekimi sayısı İlk madde ve malzeme giderleri	Muayene Sayısı Diş çekim sayısı Kanal tedavisi sayısı Dolgu tedavisi sayısı
[21]	2021	G-20 Ülkeleri	Mevcut sağlık harcamaları En azından temel sağlık hizmetlerini kullanan kişi sayısı Yatak sayısı Hemşire ve ebe sayısı Hekim sayısı	Ölüm oranı İyileşen oranı Test oranı
[22]	2021	Pandemiden en çok etkilenen 9 OECD ülkesi	Ülkelerin nüfus yoğunluğu Sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurtiçi Hasıla (GSYH) içindeki oranı Toplam sağlık çalışanı sayısı	Sağlık çalışanlarının milyon kişi başına ölüm ve vaka sayısı
[23]	2022	İBBS-1 Bölgeler	Yatak sayısı Pratisyen hekim sayısı Uzman hekim sayısı Hemşire ve ebe sayısı	Yatan hasta sayısı Ameliyat sayısı Doğum sayısı

2.2. Metodoloji

VZA, homojen karar verme birimlerinin “görelî” etkinliklerinin ölçülmesi için geliştirilmiş “parametrik olmayan” bir etkinlik analizi yöntemidir. Kâr amacı gütmeyen işletmelerin görelî etkinliğinin ölçülmesi için kullanılmaya başlanmış olsa da kâr amaçlı mal ve hizmet sektörlerinde de işletmelerin görelî etkinliğini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır [6,7].

Etkinlik kavramı, performans değerlendirmede yaygın olarak kullanılmakta ve en az girdi ile en fazla çıktının elde edilmesini ifade etmektedir. İşletme terminolojisine bakıldığında ise işletmenin amaçlarını gerçekleştirme oranı şeklinde açıklanabilir. İşletme etkinliğinin ölçülmesi için VZA yönteminden yararlanılmaktadır. VZA, doğrusal programlama temelli bir yöntem olup girdiyi çıktıya dönüştüren karar verme birimlerini, görelî etkinliğini analiz eden bir yöntemdir [11].

Günümüz teknolojik imkânlarıyla bankacılıktan sağlık hizmetlerine kadar pek çok alanda dijital olarak depolanan veriler, yapılan analizlerle ilgili sektör için nitelikli bilgiler haline gelmektedir. VZA, kolay uygulanabilir ve yüksek güvenilirlikli bir yöntemdir [22].

VZA yönteminde etkinlik sınırı, karar verme birimlerindeki girdi değişkenleri ve çıktı değişkenleri analiz edilerek, en iyi performansa sahip olanlara göre oluşmaktadır. Etkinlik sınırı üzerinde yer alan değerler etkin birimler, diğer birimler ise etkin olmayan birimler olarak kabul edilmektedir. Karar verme birimleri, bu yöntem ile etkinlik sınırına göre zarflanmaktadır. Böylece etkin olmayan karar verme birimleri belirlenirken, neden etkin olmadığı da belirlenebilmektedir. Etkin olmayan karar verme birimlerinin, etkin hale gelebilmesi için girdi değişkenlerinde ve çıktı değişkenlerinde gerçekleştirmesi gereken değişiklikler ortaya konulmakta ve işletme stratejisi belirlenirken önemli katkı sağlamaktadır [24].

2.2.1. Karar verme birimlerinin belirlenmesi

VZA yöntemini uygulamak için ilk adım, görelî etkinlik analizi yapılacak olan homojen karar verme birimlerini belirlemektir. Karar verme birimlerinin homojen olması demek, seçilen karar verme birimlerinin benzer kaynaklarla benzer ürünü oluşturmaları, ortak girdi - çıktı değişkeni belirlenebilmesi ve benzer çevre şartlarına sahip olunması anlamı taşımaktadır [6].

Sağlık hizmetleri alanı, özellikle 1960'lı yıllar itibariyle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bireysel, toplumsal ve küresel etkiye sahip olmasından dolayı ilgi gösterilen bir çalışma alanı hâline gelmiştir [25]. Sağlık hizmetleri sunumunun temelini hastaneler teşkil etmektedir ve bu nedenle sağlık kurumlarının performansının ölçülmesi oldukça önemlidir. Günümüz sorunlarından biri olan sağlık kurumları performans değerlendirilmesi, ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen stratejik amaçları yerine getirmek için girişilen faaliyetler ve personelin iş ve işlemleri neticesinde ölçülmektedir [16,26]. Ülkemizdeki sağlık politikalarını belirlemek, uygulamak ve aynı zamanda sağlık hizmetleri sunmak Sağlık Bakanlığının resmi görevidir. Ülke genelinde sağlık hizmetleri için kaynakların dengeli dağılımıyla birlikte etkili ve verimli kullanımının sağlanması Sağlık Bakanlığının görev ve sorumluluğu altındadır. Kaliteli ve etkin sağlık hizmet sunumlarının gerçekleştirilebilmesi için harcamalar yapılarak devlet hastanelerinde kaynak kullanımı daha etkin hale getirilmesi gerekmektedir [14].

Bu çalışmada karar verme birimi olarak İBBS-1 bölgeleri ele alınmış ve sektör olarak Sağlık Bakanlığı istatistikleri kullanılmıştır. Avrupa Komisyonu ve Türkiye Ulusal Programı tarafından hazırlanan 8 Mart 2001 tarihli Katılım Ortaklığı Belgesi doğrultusunda ülkemizde İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (İBBS) çalışmaları 19 Mart 2001 tarihli Bakanlar Kurulu Kararı'yla başlamıştır. 2001 yılında başlanan ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ile Devlet Planlama Teşkilatı (DPT) Müsteşarlığı öncülüğünde yürütülen çalışmalar neticesinde ülkemizde İstatistiki Bölge Birimleri tanımlanmıştır. Bakanlar Kurulunun 28 Ağustos 2002 tarihli kararı ile İBBS kullanımı yürürlüğe girmiş olup bu sınıflandırma detayları Çizelge 2'de yer almaktadır [27].

Çizelge 2. İstatistiki bölge birimi sınıflandırması

İBBS-1	İBBS-2	İBBS-3	İBBS-1	İBBS-2	İBBS-3
Akdeniz	Antalya Alt Bölgesi	Antalya Isparta Burdur	Ege	İzmir Alt Bölgesi	İzmir
	Adana Alt Bölgesi	Adana Mersin		Aydın Alt Bölgesi	Aydın Denizli Muğla
	Hatay Alt Bölgesi	Hatay Kahramanmaraş Osmaniye		Manisa Alt Bölgesi	Manisa Afyonkarahisar Kütahya Uşak
Batı Anadolu	Ankara Alt Bölgesi	Ankara	Güneydoğu Anadolu	Gaziantep Alt Bölgesi	Gaziantep Adıyaman Kilis
	Konya Alt Bölgesi	Konya Karaman		Şanlıurfa Alt Bölgesi	Şanlıurfa Diyarbakır
Batı Karadeniz	Zonguldak Alt Bölgesi	Zonguldak Karabük Bartın		İstanbul	Mardin Alt Bölgesi
	Kastamonu Alt Bölgesi	Kastamonu Çankırı Sinop	İstanbul Alt Bölgesi		İstanbul
	Samsun Alt Bölgesi	Samsun Tokat Çorum Amasya	Kuzeydoğu Anadolu	Erzurum Alt Bölgesi	Erzurum Erzincan Bayburt

Çizelge 2 Devam Ediyor. İstatistiki bölge birimi sınıflandırması

Batı Marmara	Tekirdağ Alt Bölgesi	Tekirdağ Edirne Kırklareli	Ortadoğu Anadolu	Ağrı Alt Bölgesi	Ağrı Kars İğdır Ardahan
	Balıkesir Alt Bölgesi	Balıkesir Çanakkale		Malatya Alt Bölgesi	Malatya Elazığ Bingöl Tunceli
Doğu Karadeniz	Trabzon Alt Bölgesi	Trabzon Ordu Giresun Rize Artvin Gümüşhane	Orta Anadolu	Van Alt Bölgesi	Van Muş Bitlis Hakkari
Doğu Marmara	Bursa Alt Bölgesi	Bursa Eskişehir Bilecik		Kırıkkale Alt Bölgesi	Kırıkkale Aksaray Niğde Nevşehir Kırşehir
	Kocaeli Alt Bölgesi	Kocaeli Sakarya Düzce Bolu Yalova	Kayseri Alt Bölgesi	Kayseri Sivas Yozgat	

2.2.2. Girdi ve çıktı değişkenleri

VZA’da kullanılan girdi ve çıktı değişkenleri çalışmadaki karar verme birimlerinin göreceli etkinlik karşılaştırmalarının temelini oluşturdukları için seçimi önem taşımaktadır. Girdi ve çıktı değişkenlerinin değişimi aynı karar verme birimi için etkinlik değeri değişimine neden olabilir. Kurulan etkinlik analizi modelinde önemli bir değişken dâhil edilmezse, göz ardı edilen bu değişkeni etkin kullanan karar verme birimlerinin etkinliğinde değişikliğe yol açabilmekte ve düşük çıkabilmektedir [13]. Hizmet sektörünün doğası gereği eş anlamlı olarak gerçekleşen girdi ve çıktı değişkenleri etkinlik analizi yapılırken bütüncül bir anlayışla değerlendirilmelidir [19]. Sağlık hizmetlerinde personel, teçhizat ve malzeme gibi girdi değişkenlerinin değeri önceden bilinirken, acil vakaların, geliştirilen yeni tedavi yöntemlerinin ve ilaçların önceden bilinmesi oldukça zordur. Hastaneler tarafından üretilen hizmetler çıktı değişkenleri olarak ele alınmaktadır [28].

Sağlık hizmetlerinde kullanılan girdi ve çıktıların çeşitliliği nedeniyle çıktı/girdi oranı şeklindeki verimlilik tanımının sağlık hizmetlerinde kullanımı anlamlı değildir [11]. Literatürde, sağlık hizmetlerinde VZA yöntemi ile yapılan çalışmalara bakıldığında çok çeşitli değişkenlerin kullanıldığı göze çarpmaktadır. VZA, girdi ve çıktı değişkenlerinin beraber analiz edilmesine olanak sağladığı için çok çeşitli girdi ve çıktı değişkenine sahip olan hizmet sektöründe uygulama alanı genişletir [19].

Karar verme birimlerinin sayısı; girdi değişkenleri sayısı ve çıktı değişkenleri sayısı toplamının en az iki katı olmalıdır [29]. Bu çalışma için girdi değişkenleri olarak; “yatak sayısı”, “pratisyen hekim sayısı”, “uzman hekim sayısı”; çıktı değişkenleri olarak ise “yatan hasta sayısı”, “yatak işgal oranı” ve “yatak devir hızı” kullanılmıştır.

Çizelge 3. Çalışmada seçilen girdi ve çıktı değişkenleri

Girdi Değişkeni	Çıktı Değişkeni
1. Uzman sayısı	1. Yatan hasta sayısı
2. Pratisyen sayısı	2. Yatak işgal oranı
3. Yatak sayısı	3. Yatak devir hızı

Girdi ve çıktı değişkeni olarak ele alınan göstergeler Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Sağlık İstatistikleri Yıllıkları'nda [30-33] tanımlanmış ve bu çalışmada ele alınan gösterge tanımları aşağıda sunulmuştur.

“Yatak sayısı: İBBS 1'e göre 10.000 kişiye düşen hastane yatağı sayısını”,

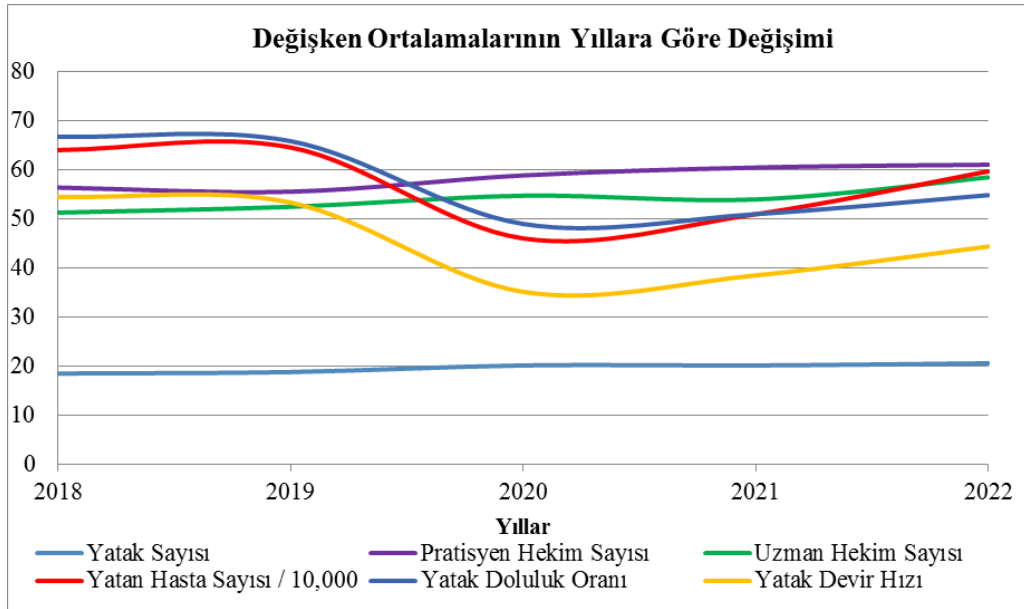
“Pratisyen Hekim Sayısı: İBBS 1'e göre 100.000 kişiye düşen pratisyen hekim sayısını”,

“Uzman Hekim Sayısı: İBBS 1'e göre 100.000 kişiye düşen uzman hekim sayısını”,

“Yatan Hasta Sayısı: Belirli bir yılda hastaneye yatış işlemi yapılan hasta sayısını (Taburcu + Ölen Kişi Sayısı)”,

“Yatak İşgal Oranı: Bir yıl içinde yatakların ne oranda hasta tarafından kullanıldığını (Yatılan Gün Sayısı x 100) / (Yatak sayısı x 365)”,

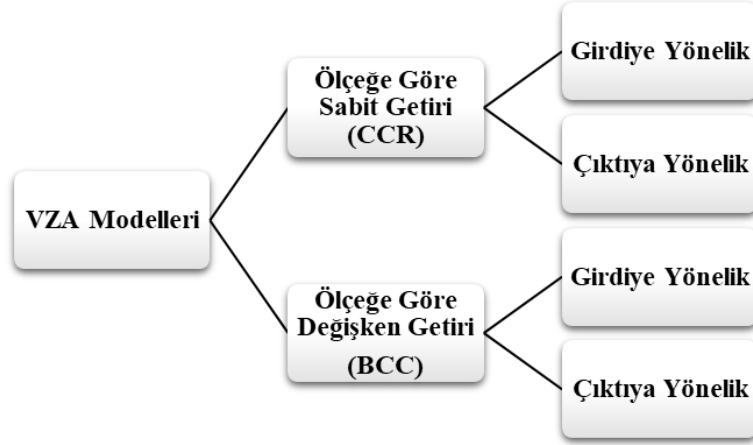
“Yatak Devir Hızı: Bir yatağın yılda kaç hasta tarafından kullanıldığını (Taburcu + Ölen Kişi Sayısı) / (Yatak Sayısı)” ifade etmektedir.

**Şekil 1.** Değişken Ortalamalarının Yıllara Göre Değişimi

Bu çalışmada veri zarflama analizi için belirlenen girdi ve çıktı değişkenleri ortalamalarının yıllara göre (2018, 2019, 2020, 2021 ve 2022) değişimi Şekil 1'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde 2020 yılı öncesi ve sonrasında değişimler görülmektedir. Etkinlik analizinde kullanılacak girdi ve çıktı değişkenleri belirlenirken yıllar bazında COVID-19'a bağlı çarpıcı değişimlerin gözlemlendiği değişkenler dikkate alınmıştır. Özellikle yatak devir hızı değişkeni için farklılık dikkat çekicidir.

2.2.3. Görelî etkinliğin ölçülmesi

Parametrik olmayan etkinlik analizi yöntemleri “girdiye yönelik” ve “çıkıya yönelik” olmak üzere iki farklı model kullanımına olanak sağlamaktadır. Belirli bir çıktı değişkeni düzeyi için etkin olmayan karar verme birimlerinin girdi değişkenlerini nasıl değiştirmeleri gerektiğine dair sonuç veren modeller girdiye yönelik değerlendirme yapmaktadır. Benzer şekilde belirli bir girdi değişkeni düzeyi için etkin olmayan karar verme birimlerinin etkin duruma gelebilmesi için çıktı değişkenlerini nasıl değiştirmeleri gerektiğine dair sonuç veren modeller çıkıya yönelik değerlendirme yapmaktadır [6].



Şekil 2. VZA Modelleri

Sağlık hizmetleri birimlerinin girdi değişkenlerinde kontrol yetenekleri çıktı değişkenlerine göre daha fazladır [8]. Bu çalışmada karar verme birimlerinin etkinliklerini ölçmek için girdiye yönelik CCR modeli olarak bilinen temel etkinlik modeli tercih edilmektedir. CCR modeli doğrusal programlama gösterimi aşağıda verilmektedir [34].

$$\text{Maksimum } w_o = \sum_{r=1}^s u_r y_{ro}$$

Kısıtlar:

$$\sum_{i=1}^m v_i x_{io} = 1 \quad (1)$$

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq 0 \quad j = 1, 2, \dots, n$$

$$u_r, v_i \geq 0 \quad i = 1, 2, \dots, m; r = 1, 2, \dots, s$$

w: ilgili birimin etkinlik değerı,

n: karar verme birimi sayısı,

m: girdi değişkeni sayısı,

s: çıktı değişkeni sayısı,

u_r : ilgili birimin kullandığı çıktı miktarı,

v_i : ilgili birimin kullandığı girdi miktarı.

CCR modeli ile karar verme birimlerinin etkinliğinin ölçümünde modelin her karar verme birimi için toplam n kez çözümünün yapılması gerekmektedir. Her karar verme birimi için farklı u_r, v_i ağırlık kümesi seçilecektir. 1'e eşit olan etkinlik skoru her karar verme birimi "etkin", 1'in altında olan etkinlik skoru da "etkin olmayan" olarak değerlendirilir.

Süper etkinlik modeli, etkin karar birimlerinin sıralanması için Andersen ve Petersen (1993) tarafından geliştirilmiştir. Modelin temeli, ele alınan karar verme birimini diğer tüm karar verme birimlerinin doğrusal kombinasyonları ile karşılaştırmaktır. Bu nedenle, ele alınan karar verme birimi referans kümeden çıkartılarak etkinlik değerleri hesaplanır. Elde edilen değerler süper etkinlik skoru olarak tanımlanmakta ve en yüksek skora sahip olan karar verme birimi ilk sırada yer almaktadır. Bu şekilde süper etkinlik skoruna göre diğer karar verme birimleri de sıralanmaktadır. CCR modeli için süper etkinlik modeli doğrusal programlama gösterimi aşağıda verilmektedir [34].

$$\text{Maksimum } w_o = \sum_{r=1}^s u_r y_{rjo}$$

Kısıtlar:

$$\sum_{i=1}^m v_i x_{ij0} = 1 \quad (2)$$

$$\sum_{r=1}^s u_r y_{rj} - \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} \leq 0 \quad j = 1, 2, \dots, n \quad j \neq 0$$

$$u_r, v_i \geq 0 \quad \text{tüm } r \text{ ve } i \text{ ler için}$$

olarak ifade edilir. (2) modeli, ele alınan karar verme biriminin referans kümeden çıkartılması dışında girdiye yönelik CCR modelinden farklı değildir.

2.2.4. Malmquist toplam faktör verimlilik endeksi

Malmquist Toplam Faktör Verimlilik Endeksi (MTFV), 1953 yılında Sten Malmquist tarafından yayınlanan "Index Numbers and Indifference Curves" adlı çalışması referans alınarak geliştirilmiş VZA tabanlı parametrik olmayan etkinlik ölçüm yöntemidir [35]. MTFV belirli iki zaman arasında karar verme birimlerinin etkinliklerinde meydana gelen değişiklikleri ölçmek için geliştirilmiş bir yöntemdir ve teknik etkinlik değişimi (TD) ile teknolojik değişim (TED) bakımından analiz edilebilmektedir. TED ve TD olarak ayrıştırılması, karar verme birimlerinin etkinliğinde değişimin kaynağının belirlenmesine yardımcı olmaktadır [36]. Fare ve diğerlerinin (1994) çalışmasına göre birbirini izleyen iki dönemden ilki (t) dönemi ve ikincisi (t+1) dönemi olmak üzere MTFV endeksi (M_0),

$$M_0(x^t, y^t, x^{t+1}, y^{t+1}) = \sqrt{\left[\frac{D_0^t(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^t(x^t, y^t)} \times \frac{D_0^{t+1}(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^{t+1}(x^t, y^t)} \right]} \quad (3)$$

denklemini yardımıyla hesaplanır. Denkleminde $D_0^t(x^t, y^t)$, karar verme biriminin (t+1). dönemdeki gözleminin (t). dönemdeki gözleminin uzaklığını ifade eder. M_0 fonksiyonunun değeri 1'den büyük ise karar verme biriminin etkinliğinin arttığını, 1'den az olduğu durumda ise azaldığını gösterir [37].

TED ve TD değerlerinin matematiksel çarpımı MTFV değerini vermektedir. (3) denklemi TED ve TD değerlerini yansıtacak biçimde ayrıştırılarak denklem (4) elde edilir. TED karar verme biriminin birbirini izleyen iki döneme ilişkin etkin sınıra ulaşma derecesini verir ve (5) denklemi ile hesaplanır. TD ise etkin sınırın değişimini ifade eder ve (6) denklemi ile hesaplanır [37].

$$M_0(x^t, y^t, x^{t+1}, y^{t+1}) = \frac{D_0^{t+1}(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^t(x^t, y^t)} \sqrt{\left[\frac{D_0^t(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^{t+1}(x^{t+1}, y^{t+1})} \times \frac{D_0^t(x^t, y^t)}{D_0^{t+1}(x^t, y^t)} \right]} \quad (4)$$

$$\text{Teknik Etkinlik Değişimi} = \frac{D_0^{t+1}(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^t(x^t, y^t)} \quad (5)$$

$$\text{Teknolojik Değişim} = \sqrt{\left[\frac{D_0^t(x^{t+1}, y^{t+1})}{D_0^{t+1}(x^{t+1}, y^{t+1})} \times \frac{D_0^t(x^t, y^t)}{D_0^{t+1}(x^t, y^t)} \right]} \quad (6)$$

3. BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 2018, 2019, 2020, 2021 ve 2022 yıllarına ilişkin belirlenen girdi ve çıktı değişkenleri verileri, Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ilgili yıla ait Sağlık İstatistikleri Yıllığı'ndan temin edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 26, EMS 1.3 ve DEAP 2.1 paket programlarıyla analiz edilmiştir.

2018 yılında İBBS-1 bölgelerde girdi değişkenleri ortalamaları yatak sayısı için 18,44, pratisyen hekim sayısı için 56,33 ve uzman hekim sayısı için 51,24 olarak belirlenmiştir. Çıktı değişkenlerinde ise ortalamalar; yatan hasta sayısı için 639664,33, yatak işgal oranı için 66,67 ve yatak devir hızı için 54,44'tür. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bulgular Çizelge 4'te verilmiştir.

Çizelge 4. 2018 yılı girdi ve çıktı değişkenlerine ait betimleyici istatistikler

	“Yatak Sayısı”	“Pratisyen Hekim Sayısı”	“Uzman Hekim Sayısı”	“Yatan Hasta Sayısı”	“Yatak İşgal Oranı”	“Yatak Devir Hızı”
Minimum	12,5	45	41	226932	58	48,2
Maksimum	24,9	65	73	1070053	72,2	74
Ortalama	18,44	56,33	51,24	639664,33	66,67	54,44
Standart Sapma	3,38	5,80	8,48	297693,49	4,83	7,09

2018 yılında girdiye yönelik CCR modeli sonuçlarına göre 12 İBBS-1 Bölgesi'nden 4 bölge etkin iken 8 bölge etkin değildir. Etkin olmayan bölgeler içerisinde en düşük etkinlik skoru 0,7662 ile Kuzeydoğu Anadolu'ya aittir. Bölgelerin girdiye yönelik CCR modeli etkinlik skorları ve süper etkinlik analizi skor ve sıralamaları Çizelge 5'te verilmiştir.

Çizelge 5. 2018 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

KVB (İBBS-1 Bölgeler)	CCR Skoru	Süper Etkinlik Skoru	Sıralama
Akdeniz	% 100,00	% 105,38	3
Batı Anadolu	% 93,10	% 93,10	5
Batı Karadeniz	% 82,98	% 82,98	8
Batı Marmara	% 84,56	% 84,56	7
Doğu Karadeniz	% 80,38	% 80,38	10
Doğu Marmara	% 100,00	% 101,02	4
Ege	% 87,21	% 87,21	6
Güneydoğu Anadolu	% 100,00	% 144,39	1
İstanbul	% 100,00	% 123,01	2
Kuzeydoğu Anadolu	% 76,62	% 76,62	12
Ortadoğu Anadolu	% 80,81	% 80,81	9
Orta Anadolu	% 77,43	% 77,43	11

2019 yılında İBBS-1 bölgelerde girdi değişkenleri ortalamaları yatak sayısı için 18,73, pratisyen hekim sayısı için 55,5 ve uzman hekim sayısı için 52,42 olarak belirlenmiştir. Çıktı değişkenlerinde ise ortalamalar; yatan hasta sayısı için 645226, yatak işgal oranı için 65,80 ve yatak devir hızı için 53,28'dir. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bulgular Çizelge 6'da verilmiştir.

Çizelge 6. 2019 yılı girdi ve çıktı değişkenlerine ait betimleyici istatistikler

	“Yatak Sayısı”	“Pratisyen Hekim Sayısı”	“Uzman Hekim Sayısı”	“Yatan Hasta Sayısı”	“Yatak İşgal Oranı”	“Yatak Devir Hızı”
Minimum	12,8	37	41	215331	55,9	47,8
Maksimum	25,5	74	77	1111521	71,5	72,8
Ortalama	18,73	55,5	52,42	645225,58	65,80	53,28
Standart Sapma	3,52	10,35	9,70	309861,45	5,32	7,55

2019 yılında girdiye yönelik CCR modeli sonuçlarına göre 12 İBBS-1 Bölgesi'nden 3 bölge etkin iken 9 bölge etkin değildir. Etkin olmayan bölgeler içerisinde en düşük etkinlik skoru 0,7235 ile Kuzeydoğu Anadolu'ya aittir. Bölgelerin girdiye yönelik CCR modeli etkinlik skorları ve süper etkinlik analizi skor ve sıralamaları Çizelge 7'de verilmiştir.

Çizelge 7. 2019 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

KVB (İBBS-1 Bölgeler)	CCR Skoru	Süper Etkinlik Skoru	Sıralama
Akdeniz	% 100,00	% 107,58	3
Batı Anadolu	% 80,57	% 80,57	8
Batı Karadeniz	% 80,55	% 80,55	9
Batı Marmara	% 90,32	% 90,32	5
Doğu Karadeniz	% 78,82	% 78,82	10
Doğu Marmara	% 99,76	% 99,76	4
Ege	% 86,71	% 86,71	6
Güneydoğu Anadolu	% 100,00	% 143,37	1
İstanbul	% 100,00	% 134,75	2
Kuzeydoğu Anadolu	% 72,35	% 72,35	12
Ortadoğu Anadolu	% 73,80	% 73,80	11
Orta Anadolu	% 84,41	% 84,41	7

2020 yılında İBBS-1 bölgelerde girdi değişkenleri ortalamaları yatak sayısı için 20,09, pratisyen hekim sayısı için 58,83 ve uzman hekim sayısı için 54,67 olarak belirlenmiştir. Çıktı değişkenlerinde ise ortalamalar; yatan hasta sayısı için 459778, yatak işgal oranı için 48,93 ve yatak devir hızı için 48,93'tür. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bulgular Çizelge 8'de verilmiştir.

Çizelge 8. 2020 yılı girdi ve çıktı değişkenlerine ait betimleyici istatistikler

	“Yatak Sayısı”	“Pratisyen Hekim Sayısı”	“Uzman Hekim Sayısı”	“Yatan Hasta Sayısı”	“Yatak İşgal Oranı”	“Yatak Devir Hızı”
Minimum	15,2	44	42	155958	42,6	30,2
Maksimum	28	75	79	792269	56,6	46,5
Ortalama	20,09	58,83	54,67	459778,08	48,93	35,08
Standart Sapma	3,65	10,44	8,92	223030,07	3,70	4,70

2020 yılında girdiye yönelik CCR modeli sonuçlarına göre 12 İBBS-1 Bölgesi'nden 4 bölge etkin iken 8 bölge etkin değildir. Etkin olmayan bölgeler içerisinde en düşük etkinlik skoru 0,6576 ile Doğu Karadeniz'e aittir. Bölgelerin girdiye yönelik CCR modeli etkinlik skorları ve süper etkinlik analizi skor ve sıralamaları Çizelge 9'da verilmiştir.

Çizelge 9. 2020 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

KVB (İBBS-1 Bölgeler)	CCR Skoru	Süper Etkinlik Skoru	Sıralama
Akdeniz	% 100,00	% 103,11	4
Batı Anadolu	% 97,59	% 97,59	5
Batı Karadeniz	% 75,92	% 75,92	9
Batı Marmara	% 79,00	% 79,00	8
Doğu Karadeniz	% 65,76	% 65,76	12
Doğu Marmara	% 100,00	% 111,10	3
Ege	% 92,76	% 92,76	6
Güneydoğu Anadolu	% 100,00	% 143,82	1
İstanbul	% 100,00	% 128,48	2
Kuzeydoğu Anadolu	% 72,62	% 72,62	10
Ortadoğu Anadolu	% 71,65	% 71,65	11
Orta Anadolu	% 82,56	% 82,56	7

2021 yılında İBBS-1 bölgelerde girdi değişkenleri ortalamaları yatak sayısı için 20,08, pratisyen hekim sayısı için 60,42 ve uzman hekim sayısı için 53,92 olarak belirlenmiştir. Çıktı değişkenlerinde ise ortalamalar; yatan hasta sayısı için 509208, yatak işgal oranı için 50,93 ve yatak devir hızı için 38,46'dır. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bulgular Çizelge 10'da verilmiştir.

Çizelge 10. 2021 yılı girdi ve çıktı değişkenlerine ait betimleyici istatistikler

	“Yatak Sayısı”	“Pratisyen Hekim Sayısı”	“Uzman Hekim Sayısı”	“Yatan Hasta Sayısı”	“Yatak İşgal Oranı”	“Yatak Devir Hızı”
Minimum	15	45	43	167232	43,8	33,4
Maksimum	26,9	76	69	901541	59	52,5
Ortalama	20,08	60,42	53,92	509207,83	50,93	38,46
Standart Sapma	3,56	10,46	5,99	248647,51	5,22	5,54

2021 yılında girdiye yönelik CCR modeli sonuçlarına göre 12 İBBS-1 Bölgesi'nden 5 bölge etkin iken 7 bölge etkin değildir. Etkin olmayan bölgeler içerisinde en düşük etkinlik skoru 0,6655 ile Kuzey Anadolu'ya aittir. Bölgelerin girdiye yönelik CCR modeli etkinlik skorları ve süper etkinlik analizi skor ve sıralamaları Çizelge 11'de verilmiştir

Çizelge 11. 2021 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

KVB (İBBS-1 Bölgeler)	CCR Skoru	Süper Etkinlik Skoru	Sıralama
Akdeniz	% 100,00	% 103,28	4
Batı Anadolu	% 100,00	% 102,21	5
Batı Karadeniz	% 75,67	% 75,67	9
Batı Marmara	% 75,50	% 75,50	7
Doğu Karadeniz	% 69,55	% 69,55	11
Doğu Marmara	% 100,00	% 103,43	3
Ege	% 87,16	% 87,16	6
Güneydoğu Anadolu	% 100,00	% 143,80	1
İstanbul	% 100,00	% 126,44	2
Kuzeydoğu Anadolu	% 66,55	% 66,55	12
Ortadoğu Anadolu	% 70,49	% 70,49	10
Orta Anadolu	% 78,60	% 78,60	8

2022 yılında İBBS-1 bölgelerde girdi değişkenleri ortalamaları yatak sayısı için 20,53, pratisyen hekim sayısı için 61 ve uzman hekim sayısı için 58,42 olarak belirlenmiştir. Çıktı değişkenlerinde ise ortalamalar; yatan hasta sayısı için 596512, yatak işgal oranı için 54,8 ve yatak devir hızı için 44,33'tür. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı bulgular Çizelge 12'de verilmiştir.

Çizelge 12. 2022 yılı girdi ve çıktı değişkenlerine ait betimleyici istatistikler

	“Yatak Sayısı”	“Pratisyen Hekim Sayısı”	“Uzman Hekim Sayısı”	“Yatan Hasta Sayısı”	“Yatak İşgal Oranı”	“Yatak Devir Hızı”
Minimum	15,3	45	46	197331	47,8	33,4
Maksimum	26,8	77	85	1014888	63,2	60,5
Ortalama	20,53	61	58,42	596511,75	54,80	44,33
Standart Sapma	3,8	10,61	9,3	248285,34	4,82	6,83

2022 yılında girdiye yönelik CCR modeli sonuçlarına göre 12 İBBS-1 Bölgesi'nden 3 bölge etkin iken 9 bölge etkin değildir. Etkin olmayan bölgeler içerisinde en düşük etkinlik skoru 0,6838 ile Kuzey Anadolu'ya aittir. Bölgelerin girdiye yönelik CCR modeli etkinlik skorları ve süper etkinlik analizi skor ve göre sıralamaları Çizelge 13'te verilmiştir.

Çizelge 13. 2022 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

KVB (İBBS-1 Bölgeler)	CCR Skoru	Süper Etkinlik Skoru	Sıralama
Akdeniz	% 99,68	% 99,68	4
Batı Anadolu	% 93,91	% 93,91	5
Batı Karadeniz	% 73,19	% 73,19	9
Batı Marmara	% 74,78	% 74,78	8
Doğu Karadeniz	% 69,69	% 69,69	11
Doğu Marmara	% 100,00	% 106,59	3

Çizelge 13 Devam Ediyor. 2022 yılı İBBS-1 bölgeler CCR modeli VZA sıralamaları

Ege	% 85,02	% 85,02	6
Güneydoğu Anadolu	% 100,00	% 142,03	1
İstanbul	% 100,00	% 134,50	2
Kuzeydoğu Anadolu	% 68,38	% 68,38	12
Ortadoğu Anadolu	% 70,48	% 70,48	10
Orta Anadolu	% 78,92	% 78,92	7

2019 yılında 2018 yılına göre TFVE kapsamında İBBS-1 bölgeler skorları Çizelge 14'te yer almaktadır. TVFE skorlarına göre, 2019 yılında 2018 yılına göre İBBS-1 bölgeleri sağlık sunumu performansının hemen hemen değişmediği gözlemlenmektedir. Ege Bölgesinin %7'lik performans artışıyla en fazla ilerleme kaydeden bölge olduğu görülmekte olup yaklaşık %12'lik performans düşüşüyle Ortadoğu Anadolu Bölgesi en çok gerilemenin yaşandığı bölge olmuştur. Teknik etkinlik değişimi değeri bakımından en fazla performans artıran bölge %9 artışla Orta Anadolu Bölgesi olurken teknoloji değişimi değeri bakımından %4'lük düşüşle teknoloji ve altyapı bakımından en çok gerileyen bölge olmuştur. Teknik etkinlik değişimi değeri bakımından yaklaşık %13 performans kaybıyla en çok gerileyen bölge Batı Anadolu Bölgesi olurken teknoloji değişimi değeri bakımından %20'lik performans artışıyla en çok ilerleme sağlayan bölge olduğu görülmektedir.

Çizelge 14. 2018-2019 yılları toplam faktör verimlilik endeksi

	TED	TD	TFVE
Akdeniz	1,000	1,062	1,062
Batı Anadolu	0,865	1,205	1,042
Batı Karadeniz	0,971	0,968	0,939
Batı Marmara	1,068	0,999	1,067
Doğu Karadeniz	0,981	0,965	0,946
Doğu Marmara	0,998	1,008	1,006
Ege	0,994	1,076	1,070
Güneydoğu Anadolu	1,000	0,971	0,971
İstanbul	1,000	1,114	1,114
Kuzeydoğu Anadolu	0,944	0,967	0,914
Ortadoğu Anadolu	0,913	0,961	0,878
Orta Anadolu	1,090	0,960	1,046
ORTALAMA	0,984	1,019	1,002

2020 yılında 2019 yılına göre TFVE kapsamında İBBS-1 bölgeler skorları Çizelge 15'te yer almaktadır. TVFE skorlarına göre, 2020 yılında 2019 yılına göre İBBS-1 bölgeleri sağlık sunumu performansı yaklaşık %32'lik bir gerileme göstermiştir. Tüm bölgelerde TFVE değeri çarpıcı bir şekilde düşüş gösterirken %37'lik performans düşüşüyle en fazla gerileme İstanbul ve Doğu Karadeniz Bölgelerinde göze çarpmaktadır. Teknik etkinlik değişimi bakımından performans değerinin en fazla artıran bölge %21'lik performans artışıyla Batı Anadolu Bölgesi olurken Ege Bölgesinde %7'lik performans artışı, Güneydoğu Anadolu Bölgesi, Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi ve İstanbul Bölgesinde performans değişikliği görülmezken diğer bölgelerde gerileme görülmektedir. Teknoloji değişimi bakımından tüm bölgelerde gerileme görülmekte olup en fazla performans kaybı yaklaşık %43 performans düşüşüyle Batı Anadolu Bölgesinde görülmektedir.

Çizelge 15. 2019-2020 yılları toplam faktör verimlilik endeksi

İBBS-1 Bölgeler	TED	TD	TFVE
Akdeniz	1,000	0,642	0,642
Batı Anadolu	1,211	0,574	0,695
Batı Karadeniz	0,943	0,749	0,706
Batı Marmara	0,875	0,737	0,644
Doğu Karadeniz	0,834	0,748	0,624
Doğu Marmara	1,002	0,719	0,720
Ege	1,070	0,655	0,700
Güneydoğu Anadolu	1,000	0,667	0,667
İstanbul	1,000	0,626	0,626
Kuzeydoğu Anadolu	1,004	0,741	0,743
Ortadoğu Anadolu	0,971	0,731	0,710
Orta Anadolu	0,978	0,738	0,722
ORTALAMA	0,987	0,691	0,682

2021 yılında 2020 yılına göre TFVE kapsamında İBBS-1 bölgeler skorları Çizelge 16'da yer almaktadır. TVFE skorlarına göre, 2021 yılında 2020 yılına göre İBBS-1 bölgeleri sağlık sunumu performansı yaklaşık %4 artış göstermiştir ve Batı Marmara, Orta Anadolu ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde performans artışı görülmemekle birlikte performans kayıpları da oldukça düşüktür. İstanbul bölgesi yaklaşık %14 performans artışıyla en fazla ilerleme kaydeden bölge olduğu görülmekte olup yaklaşık %8'lik performans düşüşüyle Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi en çok gerilemenin yaşandığı bölge olmuştur. Sağlık hizmetleri sunumunda teknik etkinlik değişimi bakımından yaklaşık %5 artışla en yüksek performansı Doğu Karadeniz Bölgesi gösterirken, en fazla düşüş yaklaşık %7 performans kaybıyla Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde görülmüştür. Sağlık hizmetleri sunumunda teknoloji değişimi bakımından hiçbir bölgede performans kaybı yaşanmamıştır.

Çizelge 16. 2020-2021 yılları toplam faktör verimlilik endeksi

İBBS-1 Bölgeler	TED	TD	TFVE
Akdeniz	1,000	1,086	1,086
Batı Anadolu	1,025	1,093	1,120
Batı Karadeniz	0,997	1,015	1,011
Batı Marmara	0,956	1,039	0,993
Doğu Karadeniz	1,058	1,011	1,069
Doğu Marmara	1,000	1,055	1,055
Ege	0,940	1,072	1,007
Güneydoğu Anadolu	1,000	1,069	1,069
İstanbul	1,000	1,135	1,135
Kuzeydoğu Anadolu	0,916	1,001	0,918
Ortadoğu Anadolu	0,984	1,040	1,024
Orta Anadolu	0,952	1,012	0,963
ORTALAMA	0,985	1,052	1,036

2022 yılında 2021 yılına göre TFVE kapsamında İBBS-1 bölgeler skorları Çizelge 17'de yer almaktadır. TVFE skorlarına göre, 2022 yılında 2021 yılına göre İBBS-1 bölgeleri sağlık sunumu performansı yaklaşık %4 gerileme göstermiş ve tüm bölgelerde performans kaybı yaşandığı görülmektedir. Teknik etkinlik değişimi bakımından yalnızca Kuzeydoğu Anadolu %2'lik performans artışı yaşanmıştır. Teknoloji

değişimi değeri bakımından Batı Anadolu ve Ege’de performans değişimi gözlenmezken diğer bölgelerde performans kaybı meydana gelmiştir.

Çizelge 17. 2021-2022 yılları toplam faktör verimlilik endeksi

İBBS-1 Bölgeler	TED	TD	TFVE
Akdeniz	0,997	0,989	0,986
Batı Anadolu	0,939	1,020	0,957
Batı Karadeniz	0,967	0,953	0,921
Batı Marmara	0,990	0,965	0,956
Doğu Karadeniz	1,002	0,950	0,952
Doğu Marmara	1,000	0,974	0,974
Ege	0,975	1,006	0,982
Güneydoğu Anadolu	1,000	0,967	0,967
İstanbul	1,000	0,974	0,974
Kuzeydoğu Anadolu	1,027	0,943	0,969
Ortadoğu Anadolu	1,000	0,969	0,969
Orta Anadolu	1,004	0,952	0,956
ORTALAMA	0,992	0,972	0,963

2018-2022 arasında yıllara göre TFVE kapsamında performans değişiklikleri Çizelge 18’de yer almaktadır. Yıllar itibariyle performans değişiklikleri incelendiğinde 2019-2020 yılları arasında yaklaşık %32’lik düşüş dikkat çekmektedir. Teknik etkinlik değişimi yıllara göre değerlendirildiğinde yaklaşık %1 performans farklılıkları görülmekte olup durağana yakın bir durum söz konudur. Teknoloji değişimi kapsamında 2019-2020 yılında yaklaşık %31 performans kaybı bulunmak ve en yüksek performans değişiminin yaklaşık %5 artışla 2020-2021 yılları arasında gerçekleştiği görülmektedir.

Çizelge 18. yıllara göre (2018-2022) toplam faktör verimlilik endeksi

YILLAR	TED	TD	TFVE
2018-2019	0,984	1,019	1,002
2019-2020	0,987	0,691	0,682
2020-2021	0,985	1,052	1,036
2021-2022	0,992	0,972	0,963
ORTALAMA	0,987	0,921	0,909

4. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi ülkemizde sağlık hizmetleri sunumunu etkilemiştir. 2018 ve 2019 yıllarında değişkenler için ortalama değerler birbirine çok yakınken 2020 yılında yatan hasta sayısı, yatak işgal oranı ve yatak devir hızı değişkenlerinde belirgin farklar gözlenmektedir. Hastalığın yüksek ve hızlı bulaşıcılığı nedeniyle uygulanan karantina tedbirleri kapsamında yatak sayısı artmasına karşın yatan hasta sayısında, yatak işgal oranında ve yatak devir hızında düşüş görülmektedir.

2021 yılında ise pandeminin 2020 yılına göre etkilerinin azalmaya başladığını pratisyen hekim sayısı, yatak sayısı ve uzman hekim sayısı değişkenlerindeki değişime göre yatak devir hızı, yatan hasta sayısı ve yatak işgal oranı değişkenlerindeki değişimin fazla olması göstermektedir.

Girdiye yönelik CCR modeline göre yıllar bazında VZA ve süper etkinlik analizi sonuçları da değişkenlik

göstermektedir. 2018 yılında Akdeniz, Doğu Marmara, Güneydoğu ve İstanbul olmak üzere 4 bölge etkindir. 2019 yılında Akdeniz, Güneydoğu ve İstanbul olmak üzere 3 bölge etkindir. 2020 yılında Akdeniz, Doğu Marmara, Güneydoğu ve İstanbul olmak üzere 4 bölge etkindir. 2021 yılında Akdeniz, Batı Anadolu, Doğu Marmara, Güneydoğu ve İstanbul olmak üzere 5 bölge ve 2022 yılında Doğu Marmara, Güney Doğu ve İstanbul bölgeleri olmak üzere 3 bölgenin etkin olduğu görülmektedir.

Hastalığın yüksek hızla bulaşıcılığı nedeniyle alınan tedbirler sonucunda pandemi öncesi döneme göre yatak devir hızı, yatak işgal oranı ve yatan hasta sayısı, değişkenlerinde yüksek düzeyde düşüş saptanmıştır. İlgili göstergelerde pandeminin etkisinin azalmasıyla birlikte normal hayata geçiş sürecinin etkisiyle tekrar artış yöneliminde olduğu görülmektedir. Pandemiyle birlikte izleyen dönemde etkin bölge sayısı artarken 2022 yılında Akdeniz Bölgesi dışında 2018 yılına benzer bir durum söz konusudur. 2022 yılında Akdeniz Bölgesinin de etkinliğe çok yakın durumdadır.

TFVE kapsamında 2018-2022 yılları arasında performans değişimi teknik etkinlik değişimi ve teknolojik değişim bakımından analiz edilmiş olup 2019-2020 yılları arasındaki performans değişimi dikkat çekmektedir. Pandeminin en çok etkilediği İstanbul ve Doğu Karadeniz bölgelerinde sağlık sunumu performansında da düşüş meydana getirmiştir. Performans kaybında düşüşün teknoloji değişimi performans değerindeki düşüşten kaynaklandığı görülmektedir.

2018-2022 yılları arasında birbirini izleyen yıllar bakımından performans ölçümü göz önüne alındığında teknik etkinlik değişimi değerinin teknoloji değişimi değerine göre daha durağan bir yapıda olduğu, TFVE değerinin belirleyicisinin teknoloji değişimi değeri olduğu göze çarpmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI


Nur Ocak: Metodoloji, İçerik analizi, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak.

KAYNAKLAR

- [1] Arslan, İ., Karagül, S. (2020). Küresel bir tehdit (COVID-19 Salgını) ve değişime yolculuk. *Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10, 1-36.
- [2] İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu. URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html>, Son Erişim Tarihi: 01.04.2024.
- [3] Sarıca, E. ve Kamışlı, S. (2023). Pandemi döneminde çalışan sağlık profesyonellerinin ölüm kaygısı, iş yaşam kalitesi ve motivasyonları. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 10(3), 709-728.
- [4] İnternet: World Health Organization, WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing – 5 May 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>, Son Erişim Tarihi: 05.04.2024.
- [5] Tekin, A. (2021). Tarihten günümüze epidemiler, pandemiler ve ekonomik sonuçları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2(40), 330-355.
- [6] Yolalan, R. (1993). İşletmelerarası Görel Etkinlik Ölçümü. Türkiye: Milli Prodüktivite Merkezi Yayınları No: 483.
- [7] Yeşilyurt, C. ve Alan, M. A. (2003). Fen liselerinin 2002 yılı göreceli etkinliğinin veri zarflama analizi (VZA) yöntemi ile ölçülmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 4(2), 91-104.
- [8] Ayanoğlu, Y., Atan, M., Beylik, U. (2010). Hastanelerde veri zarflama analizi (VZA) yöntemiyle finansal performans ölçümü ve değerlendirilmesi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 2(2), 40-62.
- [9] Çakmak, M., Öktem, M. K., Ömürgönülşen, U. (2009). Türk kamu hastanelerinde teknik verimlilik sorunu: veri zarflama analizi tekniği ile sağlık bakanlığı'na bağlı kadın doğum hastanelerinin teknik verimliliklerinin ölçülmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 12 (1), 1-36.
- [10] Selamzade, F. ve Özdemir, Y. (2020). COVID-19'a karşı OECD ülkelerinin etkinliğinin VZA ile değerlendirilmesi. *Turkish Studies*, 15(4), 977-991.

- [11] Mut, S., Kutlu, G., Turgut, M. (2019). Türkiye’de sağlık alanında veri zarflama analizi yöntemi kullanılarak yapılan makalelerin incelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(1), 207-244.
- [12] Güçlü, A. (1999). Türk Silahlı Kuvvetleri Hastanelerinde Teknik Verimlilik Ölçümü Veri Zarflama Analizi Uygulaması. Doktora Tezi. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.76.
- [13] Yavuz, İ. (2001). Sağlık Sektöründe Etkinlik Ölçümü (Veri Zarflama Analizine Dayalı Bir Uygulama). Türkiye: Milli Prodüktivite Merkezi Yayınları No: 654.
- [14] Temür, Y. ve Bakırcı, F. (2008). Türkiye’de sağlık kurumlarının performans analizi: bir VZA uygulaması. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(3), 261-282.
- [15] Özata, M. ve Sevinç, İ. (2011). Konya’daki sağlık ocaklarının etkinlik düzeylerinin veri zarflama analizi yöntemiyle değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 24(1), 77-87.
- [16] Atmaca, E., Turan, F., Kartal, G., Çiğdem, E. S. (2012). Ankara ili özel hastanelerinin veri zarflama analizi ile etkinlik ölçümü. *Çukurova Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 16(2), 135-153.
- [17] Çakmak, E. ve Örkücü, H. H. (2016). Türkiye’deki illerin etkinliklerinin sosyo-ekonomik temel göstergelerle veri zarflama analizi kullanılarak incelenmesi. *Karabük Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 30-48.
- [18] Öksüzokaya, M. (2017). Sağlık sektöründe bölgeler arası etkinliğin incelenmesi. *Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 4(10), 280-300.
- [19] Şenol, O. ve Gençtürk, M. (2017). Veri zarflama analiziyle kamu hastaneleri birliklerinde verimlilik analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 4(29), 265-286.
- [20] Kaçak, H. ve Bağcı, H. (2020). Sağlık örgütlerinde hizmet ve finansal etkinlik ölçümü-veri zarflama analizi ve bcg matrisi ile bir uygulama. *Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 22(2), 188-203.
- [21] Sel, A. (2021). Covid 19 pandemisinde sağlık sistemi gelişmelerinin etkinliğinin ölçülmesi: G-20 üzerine bir inceleme. *Kırklareli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 10(2), 181-202.
- [22] Kaman, F. B., Yücel, A. (2021). Covid-19’dan en çok etkilenen 9 OECD ülkesinin sağlık çalışanlarının etkinliğinin incelenmesi üzerine bir çalışma. *Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Uygulamalı Sosyal Bilimler ve Güzel Sanatlar Dergisi*, 3(5), 14-25.
- [23] Durur, F., Günaltay, M. M., Işıkçelik, F. (2022). Sağlık hizmet bölgelerinin performansının veri zarflama analizi ile değerlendirilmesi. *Verimlilik Dergisi*, (2), 165-182.
- [24] Çavmak, Ş. (2017). Sağlık hizmetlerinde veri zarflama analizi ve modelleri. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 1(1), 35-47.
- [25] Tokatlıoğlu, Y. ve Ertong, C. B. (2020). OECD ülkelerinin sağlık sektörlerinin etkinliğinin veri zarflama analizi ile değerlendirilmesi. *TESAM Akademi Dergisi*, 7(1), 251-276.
- [26] Güler, M., İpekgil Doğan, Ö., Erdem, S. (2017). Sağlık Kuruluşları Performansının Veri Zarflama Analizi İle İncelenmesi ve Bir Uygulama. *Verimlilik Dergisi*, (4),169-185.
- [27] İnternet: T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu. URL: <https://ka.gov.tr/sayfalar/kalkinma-planlamasinda-istatistiki-bolge-birimleri-siniflandirmasi--24>, Son Erişim Tarihi: 25.03.2024.
- [28] Dikmetaş, E. (2008). Sağlık kurumlarında verimlilik ve veri zarflama analizi. *Verimlilik Dergisi*, (1), 55-77.
- [29] Dyson, R. G., Allen, R., Camanho, A. S., Podinovski, V. V., Sarrico, C. S., Shale, E. A. (2001). Pitfalls and Protocols in DEA. *European Journal of Operational Research*, 132(2), 245-259.
- [30] Sağlık Bakanlığı (2020). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018, Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- [31] Sağlık Bakanlığı (2021). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019, Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- [32] Sağlık Bakanlığı (2022). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020, Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- [33] Sağlık Bakanlığı (2023). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021, Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- [34] Bal, H. ve Örkücü, H. H. (2005). Veri zarflama analizinde karar verme birimlerinin sıralanması için sınıflandırma kriteri tabanlı yeni bir model. *İstatistik Araştırma Dergisi*, 4(2), 15-25.
- [35] Konca, M. ve Demirci, Ş. (2019). G20 ülkeleri ve türkiye’nin sağlık sistemi performansı: yıllara göre karşılaştırmalı bir analiz. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(4), 175-181.
- [36] Singh, S., Bala, M. M., Kumar, N., Janor, H. (2021). Application of DEA-based malmquist productivity index on health care system efficiency of ASEAN countries. *The International Journal of Health Planning and Management*, 36(4), 1236-1250.
- [37] Kula, V., Kandemir, T., Özdemir, L. (2009). VZA malmquist toplam faktör verimlilik ölçüsü: İMKB’ye koteli çimento şirketleri üzerine bir araştırma. *Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi*, 9(7), 188-202.

Yüksek Sıcaklıkta Tavllanmış Cu Katkılı ZnO (CZO) Arayüzeyli Au/n-Si Yapısının Dielektrik Özelliklerinin Detaylı İncelenmesi

Halil İbrahim Efkere* 

Gazi Üniversitesi, Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi, 06500, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Elektronik tabanlı cihazlar için Cu katkılı ZnO (CZO) yapısının önemi.
- Malzeme özellikleri tavlama ile iyileştirilen CZO yapısının dielektrik özelliklerinin incelenmesi.
- Gerilime bağlı olarak geniş frekans aralığında (10 kHz-1 MHz) detaylı analiz.

Makale Bilgileri

Geliş: 06/04/2024
Kabul: 28/05/2024

Anahtar Kelimeler

ZnO,
CZO,
Yüksek tavlama sıcaklığı,
Dielektrik özellikler.

Öz

Bu çalışmada, 600 °C'de tavllanmış bakır (Cu) katkılı ZnO (CZO) arayüzeyine sahip Au/n-Si yapısının dielektrik özellikleri araştırıldı. CZO ince film kaplama, RF püskürtme sistemi ile n-tipi Si levha üzerine gerçekleştirildi. Elektriksel analiz için Au metal kontağı yapılarak cihaz tamamlandı. Au/CZO/n-Si yapısının dielektrik parametreleri türü dielektrik sabiti (ϵ'), dielektrik kayıp (ϵ''), dielektrik kayıp tanjantı ($\tan \delta$) ve ac iletkenliği (σ_{ac}) kapasitans (C) parametreleri ve iletkenlik (G) verileri kullanılarak belirlendi. Bu veriler 10 kHz-1 MHz frekans aralığında 1, 2, 3 ve 4 V için elde edilmiştir. Analiz sonucunda dielektrik parametrelerinin gerilim değerine bağlı olduğu görülmüştür.

Detailed Investigation of the Dielectric Properties of Au/n-Si Structure With Cu-Doped ZnO (CZO) Interface Annealed at High Temperature

Highlights

- The importance of Cu-doped ZnO (CZO) structure for electronic-based devices.
- The investigation of dielectric properties of CZO structure whose material properties were improved by annealing.
- The detailed analysis in a wide frequency range (10 kHz-1 MHz) depending on voltage.

Article Info

Received: 06/04/2024
Accepted: 28/05/2024

Keywords

ZnO,
CZO,
High temperature
annealing,
Dielectric properties.

Abstract

In this study, the dielectric properties of the Au/n-Si structure with Cu-doped ZnO (CZO) interface annealed at 600 °C were investigated. The CZO thin film coating was carried out on the n-type Si wafer with the RF sputtering system. The device was completed by making Au metal contact for electrical analysis. The dielectric parameters kind of dielectric constant (ϵ'), dielectric loss (ϵ''), dielectric loss tangent ($\tan \delta$), and ac conductivity (σ_{ac}) of the Au/CZO/n-Si structure were determined using capacitance (C) and conductance (G) data. These data were obtained for 1, 2, 3, and 4 V in the 10 kHz-1 MHz frequency range. As a result of the analysis, it was seen that the dielectric parameters depend on the voltage value.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Halil İbrahim Efkere, i.efkere@gazi.edu.tr



1. GİRİŞ

Bileşik bir yarı iletken olan Çinko Oksit (ZnO), yapısındaki oksijen eksikliğinden dolayı n tipi yarı iletkenlerden biridir. ZnO, 3,4eV'lik geniş bant aralığı, güçlü radyasyon direnci, doğada kolay bulunabilirliği ve insan sağlığına zararlı olmaması nedeniyle optik ve optoelektronik çalışmalara geniş fırsatlar sunan yenilikçi bir yarı iletkenidir. Bu nedenle biyomateryaller, dokunmatik ekranlı monitörler, akustik dalga cihazları, UV ışınlarından korunmaya yönelik kozmetik malzemelerin üretimi gibi çeşitli ticari ve teknolojik alanlarda kullanılmaktadır. ZnO bazlı sistemler, yapısındaki oksijen boşlukları ve çinko arayerleri nedeniyle düşük dirence sahiptir [1]. Bu nedenle ZnO, ışık yayan diyotlar (LED'ler), Schottky doğrultucular ve güneş pilleri gibi düşük direnç gerektiren sistemlerde kullanım için iyi bir aday malzemedir [2]. Yenilikçi teknolojik uygulamalarda kullanılmak üzere olağanüstü fiziksel özelliklere sahip ZnO yapısı çeşitli elementler (geçiş metalleri, nadir toprak elementleri vb.) ile katkılanabilmektedir. ZnO'nun elektriksel ve optik özelliklerini önemli ölçüde değiştirmek için Cu, bu elementler arasında en ideal olanıdır çünkü yarıçaplı ve elektronik kabuklu Cu atomları Zn atomlarına benzemektedir [2]. ZnO, metal-oksit-yarı iletken (MOS) hetero eklem yapıları için kullanılan iyi bir arayüz katmanıdır [3,4]. MOS yapılarındaki veya oksit/yarıiletken arayüzüne yakın tuzaklara sahip yapılarındaki arayüz durumlarının elektriksel özellikleri, oksit yapısının homojenliğine, kalınlığına, katkı konsantrasyonuna ve R_s seri direncine bağlıdır [5-7]. MOS yapılarındaki arayüz yoğun düzeyde yakalamaya sahiptir. Tuzak seviyelerini kullanarak elektron hareketliliğini azaltarak ZnO gibi metal oksit yapılarının elektriksel özellikleri değiştirilebilir. Bu durum MOS formundaki ZnO gibi yapıların dielektrik özelliklerinden yararlanılarak enerji depolama cihazı olarak kullanılmasının önünü açmaktadır [8,9].

İnce filmlerin yapısal ve elektriksel özellikleri üretim teknikleriyle doğrudan ilişkilidir [10-15]. RF magnetron püskürtme, kullanılan alt tabakaya iyi yapışan homojen filmler üretebilir. Ayrıca bu teknikle gaz basıncı, altlık sıcaklığı gibi kontrol edilebilir parametrelerle istenilen özelliklerde filmler üretmek mümkündür. RF magnetron püskürtme tekniğinin en önemli avantajlarından biri tekrarlanabilirliktir.

Daha önceki çalışmalarımızda RF magnetron püskürtme tekniği ile biriktirilen bakır (Cu) katkılı ZnO (CZO) ince film yapılarının yapısal, morfolojik ve bazı sıcaklığa bağlı elektriksel özellikleri detaylı olarak incelenmiştir [16]. 600 °C'de tavlanan numunenin analiz sonuçlarının diğer tavlama sıcaklıklarındaki numunelere göre daha iyi olduğunu gözlemledik. Bu nedenle bu çalışmada 600 °C'de tavlanan CZO nanoyapılarının dielektrik özelliklerini frekans bağımlılığının araştırılması amaçlanmıştır. 600 °C'de tavllanmış CZO MOS yapısının iletim mekanizmalarını tahmin etmek için, dielektrik sabiti (ϵ'), dielektrik kayıp (ϵ''), dielektrik kayıp tanjantı ($\tan\delta$), elektrik modülüsün reel kısmı (M'), elektrik modülüsün sanal kısmı (M''), elektriksel ac iletkenlik (σ_{ac}) parametreleri frekansa bağlı olarak incelenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

%5 Cu katkılı ZnO yapı RF Magnetron Sputter tekniği ile Si altlık üzerine kaplandı ve 600 °C'de tavlandı. Yapısal ve morfolojik özellikleri daha önce belirlenmiş 250 nm kalınlığındaki MOS yapısındaki CZO yapısının dielektrik özelliklerini belirlemek için kapasitans-voltaj (C-V) ve iletkenlik-voltaj (G/w-V) ölçümleri yapılmıştır [16].

CZO yapısını biriktirmek için kullanılan n-tipi Si altlık kimyasal olarak temizlenmiştir. Kaplama sırasında hedef malzemeler (ZnO ve Cu) ile altlık (n-Si) arasındaki mesafe 35 mm'dir. Temizlenen altlık sisteme yüklenerek vakum odası 10^{-6} Torr seviyesindeki taban vakuma alınmıştır. Biriktirme işlemi sırasında CZO filminin büyüme hızı 0,2 Å/s'dir.

250 nm kalınlığındaki filmin biriktirilmesinden sonra dielektrik parametrelerin incelenmesi için CZO/n-Si yapısı üretilmiştir. Fabrikasyonda öncelikle termal buharlaştırma sisteminde AuNiGe alaşımı ile CZO/n-Si yapısına 200 nm kalınlığında arka kontak yapılmıştır. Daha sonra CZO/n-Si/AuNiGe yapısı, arka kontağı ohmik hâle getirmek için vakum altında 350 °C'de ısıtılma tabii tutulmuştur. Son olarak CZO/n-Si/AuNiGe yapısı üzerinde nokta şeklinde doğrultucu Au kontak metalizasyonu gerçekleştirilmiştir. HP4192 A LF empedans analizörü ile oda sıcaklığında 10 kHz-1 MHz frekans aralığında 50 mV ac sinyal uygulanarak C-V ve G/w-V ölçümleri yapılmıştır.

3. BULGULAR

Dielektrik parametreler C-V ölçümünden elde edilen bazı elektriksel parametrelerle hesaplanabilir. Elektriksel analizde ortak parametrelerden biri olan kapasitansı belirlemek için inorganik ince filmlerin iki iletken ve yarı iletken arasına sandviçlenmesi gerekir. Dolayısıyla bu çalışmada CZO filmi Au metal ile n-tipi Si arasına ara katman olarak kaplanmıştır. Fabrikasyon basamakları tamamlandıktan sonra nihai olarak Au/CZO/n-Si yapısı elde edilmiştir. Bazı iletkenlik mekanizması parametrelerinden dielektrik parametreler oda sıcaklığında 10 kHz-1 MHz aralığında geniş bir frekans aralığında incelenmiştir.

Dielektrik özellikler aşağıda verilen kompleks dielektrik geçirgenlik (ϵ^*) denklemi ile analiz edilebilir [5]:

$$\epsilon^* = \epsilon_0 (\epsilon' - j\epsilon'') \quad (1a)$$

Boşluğun dielektrik geçirgenliği ϵ_0 değeri $8,854 \times 10^{12}$ F/m olduğu durumda, dielektrik sabiti olarak adlandırılan ϵ' geçirgenliğin gerçek kısmıdır. ϵ'' geçirgenliğin sanal kısmıdır. Bu denklemde j katsayısı $j = \sqrt{-1}$ 'dir. ϵ' , bir elektrik alanı içerisinde dielektrikte depolanan enerji miktarının bir ölçüsüdür. ϵ'' , elektrik alanının etkisi altında dielektrikte dağılan enerji miktarının bir ölçüsüdür. Dielektrik kaybının bir başka ölçüsü tan δ olarak tanımlanan kayıp tanjantıdır.

ϵ' ve ϵ'' ifadeleri denklem 1b ve denklem 1c'den belirlenebilir.

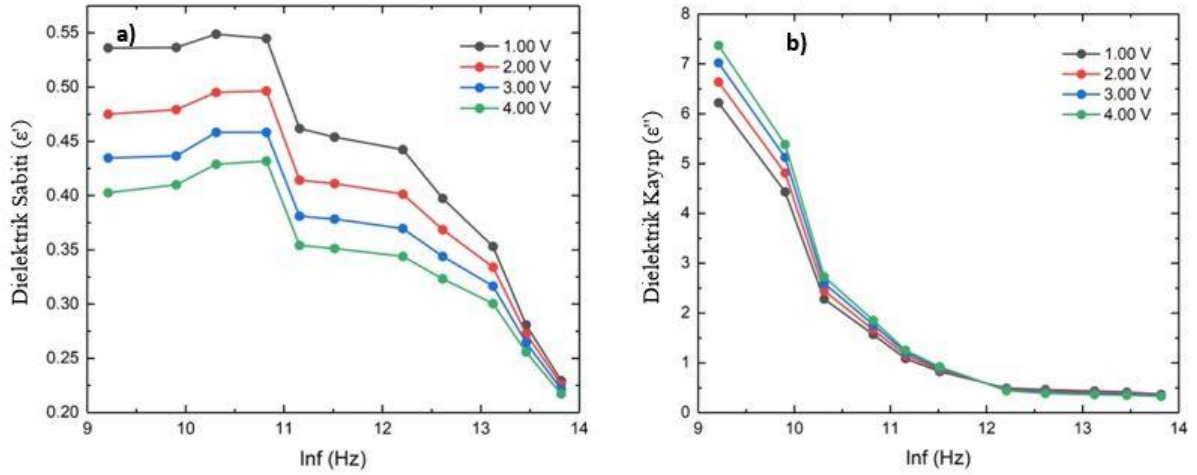
$$\epsilon' = \frac{C}{C_0} \quad (1b)$$

$$\epsilon'' = \frac{G}{C_0} \quad (1c)$$

Bu denklemlerde C_0 olarak verilen ifade boş kapasitörün kapasitansı, ω ise frekansdır. G ölçülen iletkenlik değeridir.

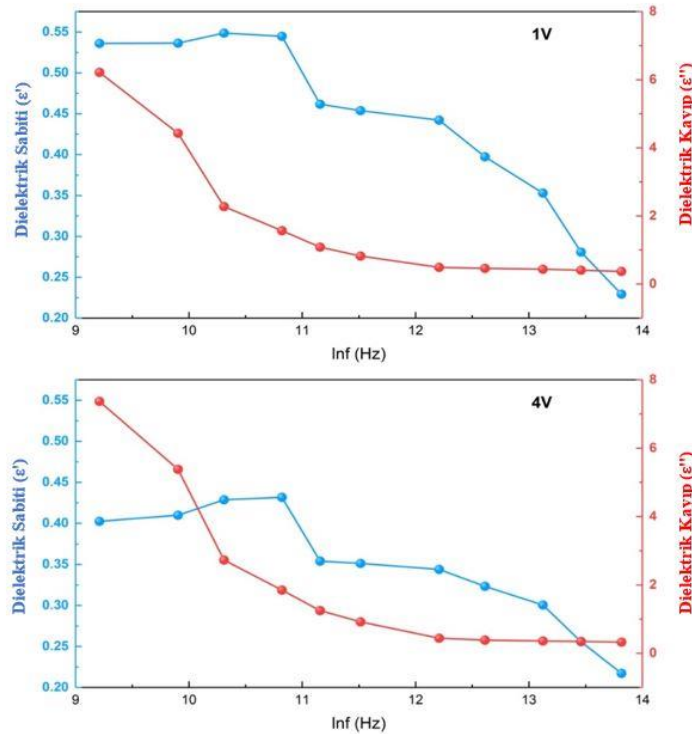
ϵ' -lnf ve ϵ'' -lnf eğrilerinin pozitif (1-4 V) gerilim bölgelerindeki davranışları Şekil 1'de verilmiştir. Burada Şekil 1a'da voltaj değeri 1 V'luk adımlarla 1 V ile 4 V arasında değişmektedir. Bu bölgedeki ϵ' değerlerinin tüm gerilim değerlerinde artan frekansa bağlı olarak azaldığı gözlenmiştir.

Benzer bir davranış ϵ'' -lnf eğrisi için de görülmektedir. Şekil 1b, ϵ'' -lnf eğrisinin pozitif gerilim aralığında (1V-4V) ϵ' -lnf'deki gibi davranışını göstermektedir. Şekil 1b'de görüldüğü gibi iyonlaşma durumları, seri direnç, yerleştirilmiş arayüzey yükleri vb. fiziksel parametreler nedeniyle pozitif gerilim bölgesinde artan frekansa bağlı olarak ϵ'' değeri üstel olarak azalmaktadır [17].



Şekil 1. Farklı pozitif (1V - 4V) gerilimlerde ince film yapısının ϵ' -Inf (a) ve ϵ'' -Inf (b) eğrileri

Şekil 2'de frekansa bağlı olarak değişen ϵ' ve ϵ'' değerleri seçilen pozitif gerilim aralığının minimumu olan 1V'de ve maksimumu olan 4V'de gösterilmektedir. Şekilden de görülebileceği gibi hem 1V hem de 4V için aynı davranış gözlenmektedir. 1V ve 4V gerilim değerlerinde değişken frekansa bağlı olarak ϵ' ve ϵ'' parametrelerindeki karşılaştırmalı değişimler Şekil 2'de verilmiştir. Artan frekansla ϵ'' her iki gerilim değerinde de üstel olarak azalırken, C ve G'nin gerilime bağlı değişimi nedeniyle ϵ' düzensiz bir rejimde de olsa azalmıştır.

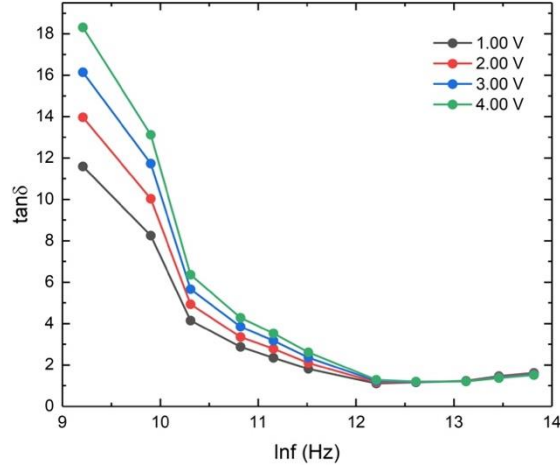


Şekil 2. a) 1V ve b) 4V için gerilim değerlerinin bir fonksiyonu olarak ince film yapısı için ϵ' - Inf ve ϵ'' - Inf'nin karşılaştırmalı gösterimi

Dielektrik kayıp tanjantı ($\tan\delta$) değeri aşağıdaki denklemle hesaplanabilir [18-20].

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'} \quad (4)$$

Şekil 3 belirli pozitif gerilim bölgelerinde (1-4 V) $\tan\delta$ - $\ln f$ eğrisinin davranışını göstermektedir. Tüm gerilim değerlerinde artan frekans değişimiyle üstel olarak azalan $\tan\delta$ değerinin belli bir frekans değerinden sonra neredeyse sabit olduğu gözlenmiştir.

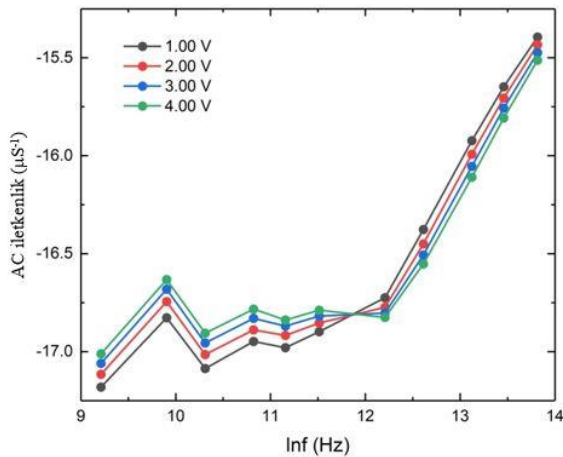


Şekil 3. Farklı pozitif (1V-4V) gerilimlerde ince film yapısının $\tan\delta$ - $\ln f$ eğrileri

σ_{ac} değeri denklem 5 ile hesaplanarak bulunabilir:

$$\sigma_{ac} = \frac{d}{A} \omega C \tan \delta = \varepsilon'' \omega \varepsilon_0 \quad (5)$$

İnce film yapılarının farklı pozitif gerilim (1V-4V) değerlerindeki σ_{ac} eğrileri Şekil 4'te verilmiştir. σ_{ac} değerinin tüm gerilim değerlerinde hemen hemen aynı davranışı gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte σ_{ac} değeri belirli bir frekans değerinden sonra artan frekans ile artma eğilimi göstermektedir.



Şekil 4. Farklı pozitif (1V-4V) gerilimlerde ince film yapısının σ_{ac} - $\ln f$ eğrileri

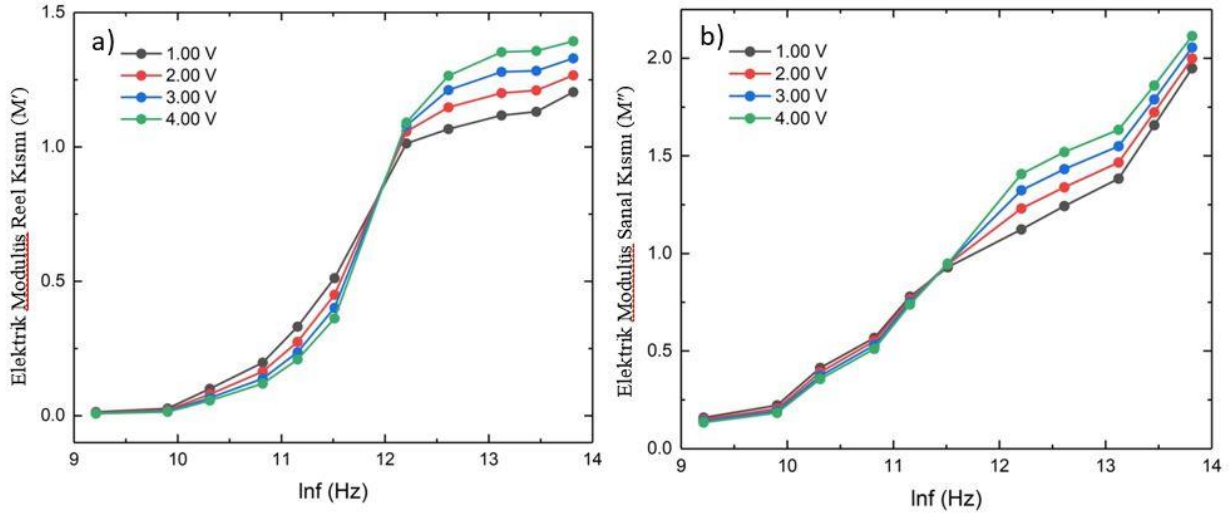
Dielektrik gevşeme hakkında daha fazla bilgi edinmek için Macedo tarafından önerilen ϵ^* 'nin tersi olan M^* kullanılmıştır [21]. Macedo, elektrik modülü $M^* = 1/\epsilon^*$ geçirgenliğinin tersi olarak tanımlar. Uzay yükü gevşeme olayını anlamak için kullanılan M^* , denklem 6'da gösterilen iki M' ve M'' bileşenini içerir. ϵ' ve ϵ'' gibi M' ve M'' bileşenleri enerji depolamaya ve kayıpla ilgilidir.

$$\square^*(\omega) = \frac{1}{\epsilon^*(\omega)} = M'(\omega) + j M''(\omega) \quad (6a)$$

$$M'(\omega) = \frac{\epsilon'}{\epsilon'^2 + \epsilon''^2} \quad (6b)$$

$$M''(\omega) = \frac{\epsilon''}{\epsilon'^2 + \epsilon''^2} \quad (6c)$$

M' ve M'' 'nin frekansa bağlı değişimi Şekil 5'te gösterilmektedir. M' , Şekil 5 (a)'da görülebileceği gibi, artan frekansla birlikte tepe davranışı sergiler. M'' ise artan frekansla neredeyse üstel bir artış göstermektedir (Şekil 5 (b)). Ayrıca her iki şekilde de görüldüğü gibi alçak ve yüksek frekans bölgeleri olmak üzere iki bölge bulunmaktadır. Düşük bölgede her bir gerilim değeri için hem M' hem de M'' değerleri sabit bir değere yakın iken, yüksek frekans bölgesinde çeşitli fiziksel mekanizmalardan dolayı değerler birbirinden farklılık göstermektedir.



Şekil 5. 1V–4V voltaj bölgesindeki elektrik modülüsün (a) reel kısmının (M') ve (b) sanal kısmının (M'') frekans bağımlılığı

4. TARTIŞMA

Frekansa (10 kHz-1 MHz arası) ve gerilime (1-4 V arası) bağlı olarak CZO arayüz katmanına sahip Au/n-Si yapısının dielektrik özellikleri, gerilime bağlı C ve G/ω karakteristikleri kullanılarak elde edilmiştir. Temel dielektrik parametreler olan ϵ' , ϵ'' , $\tan \delta$, σ_{ac} , M' ve M'' değerleri C ve G/ω verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan bu parametrelerin hem frekans hem de gerilim değerine bağlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak hem frekansın hem de voltajın elektriksel özelliklerin yanı sıra dielektrik özellikler üzerinde de etkili olduğu belirlenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı (Proje No: 2019K12-149045) tarafından desteklenmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANLARI

Halil İbrahim EFKERE: Metodoloji, İçerik analizi, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak.

KAYNAKLAR

- [1] Shahzad, S., Javed, S., Usman, M. (2021). A review on synthesis and optoelectronic applications of nanostructured ZnO. *Frontiers in Materials*, 8, 613825. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.613825>.
- [2] Çokduygular, E., Çetinkaya, Ç., Yalçın, Y., Kınacı, B. (2020). A comprehensive study on Cu-doped ZnO (CZO) interlayered MOS structure. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 31(16), 13646-13656. <https://doi.org/10.1007/s10854-020-03922-6>.
- [3] Wang, W., Schiff, E. A. (2007). Polyaniline on crystalline silicon heterojunction solar cells. *Applied Physics Letters*, 91(13). doi: <https://doi.org/10.1063/1.2789785>.
- [4] Singh, S. P., Ooi, Z. E., Geok, S. N. L., Goh, G. K., & Dodabalapur, A. (2011). Electrical characteristics of zinc oxide-organic semiconductor lateral heterostructure based hybrid field-effect bipolar transistors. *Applied Physics Letters*, 98(7). doi: <https://doi.org/10.1063/1.3553191>.
- [5] Tataroğlu, A., Altındal, Ş. (2008). Analysis of electrical characteristics of Au/SiO₂/n-Si (MOS) capacitors using the high–low frequency capacitance and conductance methods. *Microelectronic Engineering*, 85(11), 2256-2260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mee.2008.07.001>.
- [6] Kaya, S., Lok, R., Aktag, A., Seidel, J., Yilmaz, E. (2014). Frequency dependent electrical characteristics of BiFeO₃ MOS capacitors. *Journal of Alloys and Compounds*, 583, 476-480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2013.08.204>.
- [7] Pande, P., Haasmann, D., Han, J., Moghadam, H. A., Tanner, P., Dimitrijević, S. (2020). Electrical characterization of SiC MOS capacitors: A critical review. *Microelectronics Reliability*, 112, 113790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microrel.2020.113790>.
- [8] Jin, B., Yan, Q., Dou, Y. (2012). Materials for energy storage and conversion based on metal oxides. *Recent Patents on Materials Science*, 5(3), 199-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2011.10.035>.
- [9] Miranda, G. G., e Silva, R. L. D. S., Banerjee, P., Franco Jr, A. (2020). Role of Ga presence into the heterojunction of metal oxide semiconductor on the stability and tunability ZnO ceramics. *Ceramics International*, 46(15), 23390-23396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.022>.
- [10] Schroder, D. K. (2015). *Semiconductor Material and Device Characterization*. John Wiley & Sons.
- [11] Shinde, S. S., Shinde, P. S., Oh, Y. W., Haranath, D., Bhosale, C. H., Rajpure, K. Y. (2012). Structural, optoelectronic, luminescence and thermal properties of Ga-doped zinc oxide thin films. *Applied Surface Science*, 258(24), 9969-9976. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.06.058>.
- [12] Efkere, H. I., Tataroglu, A., Cetin, S. S., Topaloglu, N., Gonullu, M. P., Ates, H. (2018). The effect of thickness on the optical, structural and electrical properties of ZnO thin film deposited on n-type Si. *Journal of Molecular Structure*, 1165, 376-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.022>.
- [13] Lehraki, N., Aida, M. S., Abed, S., Attaf, N., Attaf, A., Poulain, M. (2012). ZnO thin films deposition by spray pyrolysis: Influence of precursor solution properties. *Current Applied Physics*, 12(5), 1283-1287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cap.2012.03.012>.
- [14] Mahmood, A., Ahmed, N., Raza, Q., Khan, T. M., Mehmood, M., Hassan, M. M., Mahmood, N. (2010). Effect of thermal annealing on the structural and optical properties of ZnO thin films deposited by the reactive e-beam evaporation technique. *Physica Scripta*, 82(6), 065801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.09.011>.
- [15] Sima, C., Grigoriu, C., Toma, O., & Antohe, S. (2015). Study of dye sensitized solar cells based on ZnO photoelectrodes deposited by laser ablation and doctor blade methods. *Thin Solid Films*, 597, 206-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2015.11.051>.

- [16] Kınacı, B., Çelik, E., Çokduygulular, E., Çetinkaya, Ç., Yalçın, Y., Efkere, H. İ., Özçelik, S. (2021). Effect of annealing on the surface morphology and current–voltage characterization of a CZO structure prepared by RF magnetron sputtering. *Semiconductors*, 55, 28-36. doi: <https://doi.org/10.1134/S1063782621010115>.
- [17] Kınacı, B. (2022). Dielectric properties of Au/SrTiO₃/p-Si structure obtained by RF magnetron sputtering in a wide frequency range. *Silicon*, 14(6), 2717-2722. doi: <https://doi.org/10.1007/s12633-021-01067-7>.
- [18] Badali, Y., Farazin, J., Pirgholi-Givi, G., Altındal, Ş., Azizian-Kalandaragh, Y. (2021). Graphene doped (Bi₂Te₃–Bi₂O₃–TeO₂): PVP dielectrics in metal–semiconductor structures. *Applied Physics A*, 127, 1-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s00339-021-04400-4>.
- [19] Altındal, Ş., Ulusoy, M., Özçelik, S., Azizian-Kalandaragh, Y. (2021). On the frequency-dependent complex-dielectric, complex-electric modulus and conductivity in Au/(NiS: PVP)/n-Si structures. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 32, 20071-20081. doi: <https://doi.org/10.1007/s10854-021-06419-y>.
- [20] Akbaş, A. M., Tataroğlu, A., Altındal, Ş., Azizian-Kalandaragh, Y. (2021). Frequency dependence of the dielectric properties of Au/(NG: PVP)/n-Si structures. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 32, 7657-7670. doi: <https://doi.org/10.1007/s10854-021-05482-9>.
- [21] Yerişkin, S. A., Tanrıku, E. E., Ulusoy, M. (2023). Dielectric properties of MS diodes with Ag: ZnO doped PVP interfacial layer depending on voltage and frequency. *Materials Chemistry and Physics*, 303, 127788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127788>.