

e- ISSN:2458-7575

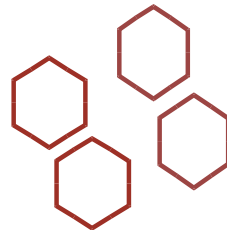
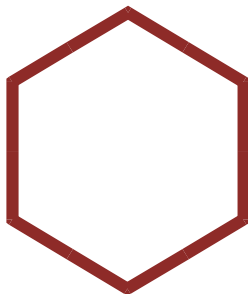
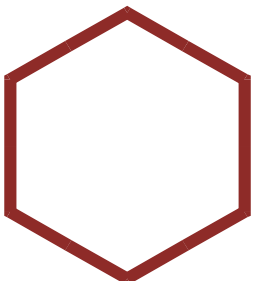
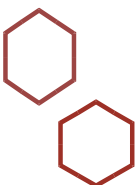
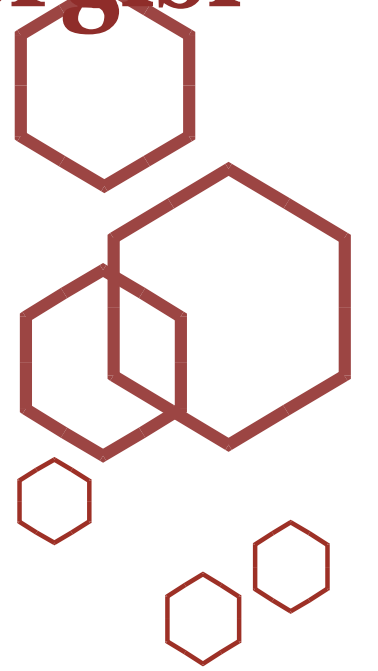
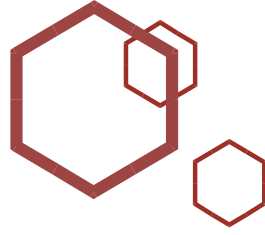


Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

Fen Bilimleri Dergisi

Bilecik Şeyh Edebali University

Journal of Science



edergi@bilecik.edu.tr



Sahibi / Publisher

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi adına Rektör Prof. Dr. İbrahim TAŞ
Prof. Dr. İbrahim TAŞ (Rector) on behalf of Bilecik Şeyh Edebali University

EDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr./ Assoc. Prof. Dr. Cihan DARCAN

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 11210 Bilecik, Türkiye
Bilecik Şeyh Edebali University, Graduate School of Sciences, 11210 Bilecik, Turkey

Telefon/Phone: +90228 2141130 **Faks /Fax:** +90228 2141132

E-posta/E-mail: cihan.darcan@bilecik.edu.tr

Yazı İşleri Müdürü / Editorial Office Director

Mustafa BEKTAŞ

İletişim Bilgileri / Contact Informations

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü , 11210 Bilecik, Türkiye
Bilecik Şeyh Edebali University, Graduate School of Sciences, 11210 Bilecik, Turkey

Hakemli bir dergi olan Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi yılda iki kez yayımlanır ve yayımlanan tüm eserlerin yayın hakkı Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi'ne aittir.

A refereed journal "Bilecik Şeyh Edebali University Journal of Science" is published twice a year and Bilecik Şeyh Edebali University holds the copyright of all published material that appear in this journal.

Sahibi / Publisher

Prof. Dr. İbrahim TAŞ (Rektör / Rector)

Editör / Editor

Doç. Dr. Cihan DARCAN (Enstitü Müdürü / Institute Director)

Yardımcı Editör / Associate Editor

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan DEMİR

Yazı İşleri Müdürü / Editorial Office Director

Mustafa BEKTAŞ

Redaksiyon / Proofreading

Arş. Gör. Sümeyye SINIR

**Bilim Kurulu / Editorial Board
(Dr. / PhD)**

A. Burak İNNER

A. İhsan ÇANAKOĞLU

A. Kürşad GÖRÜR

A. Tuğkan YAKUT

Alev AKPINAR BORAZAN

Ali ÇELİK

Ali ÖZER

Arslan ÜNAL

Bengi YILDIZ

Berrin ÇELİK

Cenk KARAKURT

Cihan DARCAN

Cihan KARAKUZU

Çağlayan AÇIKGÖZ

Emin AÇIKKALP

Emrah ZERDALI

Emre ESENER

Eyyüp GÜLBANDILAR

Fatih APAYDIN

Gürhan ERTAŞGIN

H. Deniz ADA

Hasan YAMIK

Harun MİNDİVAN

Hülya SİLAH

İsmail DEMİR

Kenan GENEL

Kenan YILDIZ

M. Çağatay KARABÖRK

M. Uğur TOPRAK

Mehmet KOÇ

Mehmet KURBAN

Merih KÜÇÜKLER

Miraç ALAF

Murat BARUT

Nazile URAL

Nurgül ÖZBAY

O. Zeki OKUYUCU

Oğuz ARSLAN

Oğuzhan DEMİR

Onur EROĞLU

Ö. Gökmen YILDIZ

Önder GÜLER

Salim CEYHAN

Salim YÜCE

Sema LEBLEBİCİ

Sıddıka ÖZKALDI KARAKUŞ

Süheyla YEREL KANDEMİR

Şenol AVCI

T. Hikmet KARAKOÇ

Tolga YÜKSEL

Tuba İÇA

Uğur YÜZGEÇ

Zerrin PAT

İÇİNDEKİLER

Silis Kumunun Kırılma Parametrelerinde Bilya Türünün Etkisinin Araştırılması <i>Research of Effect of Ball Types on Breakage Parameters of Silica Sand</i> Serhan HANER	1-7
Nötron Taşınma Denkleminin İki Boyutta Sonlu Farklar Yöntemi Yoluyla Çözümü <i>Solution of the Neutron Transport Equation in Two Dimensions via the Finite Difference Method</i> Ali İhsan GÖKER, Emre ERGİN	8-17
Hidrojen Benzeri Mendelevyumun Yarı Ömürleri <i>The Lifetimes of Hydrogen-like Mendelevium</i> Güldem ÜRER	18-23
İşaret Parmağı Hareketini Taklit Eden Eksik Tahrikli Dış İskelet Geliştirilmesi <i>Development of Index Finger Movement Imitating Underactuated Exoskeleton</i> Melih CANLIDİNÇ, Mustafa GÜLEŞEN, Fatih Mehmet BOTSALI	24-30
Organik Sentezlerde ve Biyolojik Sistemlerde Mikrodalga Etki <i>Microwave Effect in Organic Synthesis and Biological Systems</i> Bilge EREN, Yasemin SOLMAZ	31-40
Yeni Nesil Dizileme Teknolojisine Genel Bakış <i>Overview of Next Generation Sequencing Technology</i> Cihan DARCAN, Osman TÜRKYILMAZ	41-49

Araştırma Makalesi/Research Article

Silis Kumunun Kırılma Parametrelerinde Bilya Türünün Etkisinin Araştırılması

Research of Effect of Ball Types on Breakage Parameters of Silica Sand

Serhan HANER^{1*}

Gönderme Tarihi:07.12.2017

Düzeltilme Tarihi:17.01.2018

Kabul Tarihi:25.02.2018

Öz- Bu çalışmada, bilya türünün silis kumu örneğinin kinetik modele dayalı öğütme özellikleri ve model parametrelerine etkisi araştırılmıştır. Bunun için öncelikle, 0.106-0.045 mm arası $\sqrt{2}$ elek serisine göre 4 dar tane boyutu fraksiyonu hazırlanmıştır. Laboratuvar ölçekli değirmen ünitesinde, sulu öğütme ortamında 10 mm dökme demir silpeps ve 10 mm alümina bilya ile $f_c=0.120$ malzeme yükünde ve %35 bilya yükünde farklı öğütme sürelerinde elde edilen tane boyutu dağılımlarından özgül kırılma hızı (S_i) ve kümülatif kırılma dağılımı fonksiyonlarına ($B_{i,j}$) ait model parametreleri (a_T , α , γ ve Φ_j) bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler- Silpeps, alümina, öğütme, kinetik model, silis kumu.

Abstract -In this study, the effects on grinding conditions based on a kinetic model and model parameters of the ball types were investigated on the silica sand sample. For this purpose, firstly, four different mono-sized fractions were prepared between 0.106 and 0.045 mm formed by $\sqrt{2}$ sieve series. S_i and $B_{i,j}$ (breakage distribution function and related model parameter) equations were determined from the size distributions at different grinding period, and the model parameters (a_T , α , γ and Φ_j) 10 mm cast iron cylpebs and 10 mm alumina ball and wet grinding medium, $f_c=0.120$ filling ratio and 35% ball filling loads.

Keywords- Cylpebs, alumina, grinding, kinetic model, silica sand.

I. GİRİŞ

Öğütme performansı üzerinde farklı öğütücü ortamların etkilerinin araştırıldığı çalışmalar uzun zamandır önemini korumaktadır. Öğütücü ortamın fiziksel özellikleri ile öğütme maliyeti, enerji tüketimi, tane boyutu/dağılımı, değirmen kapasitesi vb. gibi değişkenler arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Bilya seçiminde ton başına öğütmede kullanılan bilya tüketimi, astar yapısı, bilyanın fiyatı, temin edilebilirliği ve cevherin yapısı önem taşımaktadır. Literatürde, öğütücü ortamın öğütme verimine etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur [1-5].

İpek vd. (2005), -3350+212 μm aralığında 7 farklı tane boyutu fraksiyonuna sınıflandırılmış kuvarsın özgül kırılma hız değerini, 20 mm silpeps ve 20 mm çaplı küresel dökme demir bilyayı kullanarak belirlemiştir. Aynı şartlar altındaki öğütme deneyleri sonucunda silpeps ve demir bilya için a_T , α , μ , λ değerleri sırasıyla 0.82, 1.50, 1.28, 3.29 ve 0.73, 1.57, 1.27, 3.65 olarak bulmuştur. Sonuç olarak silpepsin kuvars örneği üzerinde daha yüksek özgül kırılma hızına sahip olduğu görülmüştür.

Haner vd. (2017), -0.106+0.045 mm aralığında 4 farklı tane boyutu fraksiyonuna sınıflandırılmış kaolenin özgül kırılma hız değerini, iki farklı malzeme yükünde, 30 mm çaplı silpeps ve 30 mm çaplı küresel alümina bilyayı kullanarak belirlemiştir. Aynı şartlar altındaki öğütme deneylerinden, silpepsin kaolen örneği üzerinde daha etkili kırılma hızı sağladığı sonucuna varılmıştır.

^{1*} Sorumlu yazar iletişim: serhan.haner@gmail.com

Seramik ve Cam Bölümü, Güzel Sanatlar Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye.

Değirmenlerde silindirik, küresel, konik veya yarım koni vs. şekilde bilyalar kullanılmaktadır. Silindirik ya da konik şekilli öğütücüler silpeps olarak isimlendirilir [6]. Cloos (1983), malzemenin ince tane boyutuna öğütülmesi amacıyla sıkça kullanılan küresel bilyaya alternatif olarak silpepsi önermiştir [7].

Seramik malzemelerin üretiminde öğütme işlemi için genellikle bilyalı değirmenler kullanılmakta ve yaş öğütme tercih edilmektedir. Önceleri seramik hammaddelerinin öğütülmesinde öğütücü ortam olarak kullanılan flint taşının yerini şimdilerde alümina bilya almıştır. Alümina bilya kullanılmasının amacı, bilya tüketimini ve bilyanın aşınmadan kaynaklanan kirliliği azaltmak ve daha etkin kırılma sağlayarak öğütme süresini düşürerek ton başına maliyeti azaltma gibi nedenlere bağlanabilir.

Bu çalışmada, seramik sektöründe değirmen fazı olarak tanımlanan silis kumu örneği üzerinde kinetik modele dayalı öğütme testleri yapılmıştır. Öğütme işleminde kullanılan alümina bilyaya alternatif olarak düşünülen silpepste kullanılmıştır.

II. TEORİ

Bilyalı değirmenler için özgül kırılma hızı ve kümülatif kırılma dağılımı kavramlarını içeren boyut küçültme yaklaşımı kullanılmaktadır. Özgül kırılma hızının bir matematiksel formülü Austin ve ark. (1984) tarafından aşağıdaki gibi verilmiştir.

$$S_i = a_T X_i^\alpha \quad (1)$$

burada; X_i : i fraksiyonundaki üst boyutu (mm), α ve a : öğütme şartlarına ve malzemenin özelliklerine bağlı olan model parametrelerdir. Kırılan veya öğütülen malzemenin hangi boyut fraksiyonlarına nasıl dağıldığı kümülatif kırılma dağılımı fonksiyonu olarak tanımlanmış ve aşağıda gösterilmiştir.

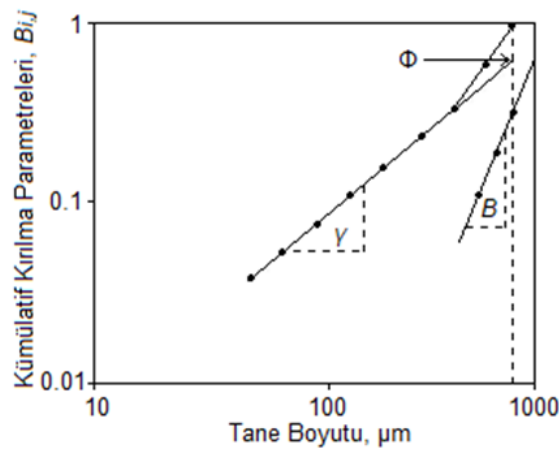
$$B_{i,j} = \sum_{i=n}^{j+1} b_{i,j} \quad (2)$$

Kısa öğütme süresi verilerinden elde edilen boyut dağılım eğrisini temsil eden bu fonksiyon da, söz konusu parametreler Austin ve ark. (1984) aşağıda verilen, BII yaklaşımından elde edilen $B_{i,j}$ değerlerine karşı nispi boyut grafiği çizildiğinde bulunur (Şekil 1).

$$B_{i,j} = \Phi_j (X_{i-1}/X_j)^\gamma + (1 - \Phi_j) (X_{i-1}/X_j)^\beta \quad (3)$$

$$0 < \Phi_j < 1$$

Burada; Φ_j , β ve γ malzemelerin özelliklerine bağlı olan model parametrelerdir. Bu parametreler, farklı bilya oranları, değirmen çapları vb. için aynı olup, farklı malzeme özelliklerinde farklıdır [8].



Şekil 1. Kırılma dağılım fonksiyonunun gösterimi [8].

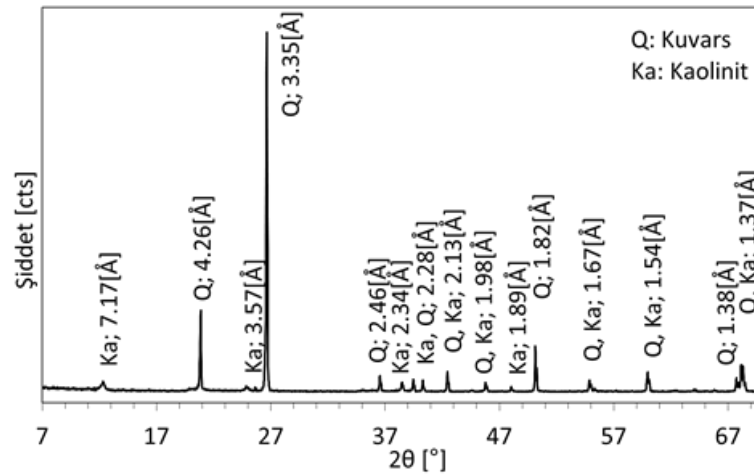
III. MATERYAL VE METOT

Deneyisel çalışmada, geleneksel seramik malzemelerin yapımında kullanılan silis kumu (Ohen Maden, Ömerli/İstanbul) örneği kullanılmıştır. Bu numunenin kimyasal analizi Perkin Elmer marka Optima 2100 DV model ICP-OES cihazında yapılmış ve sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir. Tablo 1’deki silis kumunun kimyasal analiz sonucunda, değişen miktarlarda Al₂O₃ görülmektedir. Bu oksit, Şekil 2’de görülen kaolinit mineralinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca silis kumunun lup ile incelenmesi sonucunda yaklaşık 20-30 µm tane boyutuna sahip koyu renkli demirli minerallere rastlanmıştır.

Tablo 1. Silis kumu örneğinin kimyasal analiz sonucu.

Oksit	Ağırlıkça %
SiO ₂	92.42
Al ₂ O ₃	4.99
Na ₂ O	-
Fe ₂ O ₃	0.40
TiO ₂	0.38
CaO	-
MgO	-
K ₂ O	0.15
SO ₃	-
Kızdırma Kaybı	1.66

Silis kumunun mineralojik kompozisyonu Panalytical X’Pert Pro model X-ışını kırınımı (XRD) cihazında 7-70° tarama aralığında, 2°/dk tarama hızında, Cu Kα (45 kV/40mA) radyasyon ile belirlenmiştir. Şekil 2’deki XRD analizinde, ana mineralin kuvars [ICDD (01-079-1910)] olduğu görülmektedir. Tablo 1’deki kimyasal analizde görülen Al₂O₃ içeriğinin kaolinit [ICDD (01-080-0886)] türü kil mineralinden kaynaklandığı görülmüştür. Kimyasal analiz ve lup ile incelemede tespit edilen demirli minerallerin miktarları çok az olduğu için XRD analizinde görülemediği.



Şekil 2. Silis kumu örneğinin X-ışını kırınımı diyagramı.

Silis kumunun Bond İş İndeksi değerleri, Standart Bond Öğütülebilirlik Testi kullanılarak belirlenmiştir. Bond İş İndeksini belirlemek amacıyla standart Bond değirmeninde kullanılmak üzere her bir örnekten numune azaltma kurallarına uygun olarak tümü -3.35 mm tane boyutunda olan yaklaşık 10 kg numune hazırlanmıştır. Bond öğütülebilirlik deneylerinde sına boyutu 0.106 mm olarak alınarak, deneyler denge hali sağlanıncaya kadar devam etmiştir. Öğütme İş İndeksi (W_i) eşitlik (4) ile hesaplanmıştır. Kullanılan standart Bond değirmeni karakteristikleri ve deney koşulları Tablo 2’de verilmiştir. Bond bilyalı değirmenin de yapılan deney sonucunda, Bond iş indeksi 18.74 kwh/ton olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre silis kumunun zor öğütülebilir bir malzeme olduğu görülmektedir.

$$W_i = \frac{44.5}{(P_1)^{0.23} \cdot (G)^{0.82} \cdot |(10/\sqrt{F}) - (10/\sqrt{F})|} \times 1.1 \quad (4)$$

Burada, W_i : Bond iş indeksi (kwh/t), P_i : seçilen test eleği boyutu (μm), G : standart Bond öğütülebilirlik değeri (g/dev), P : ürünün %80'inin geçtiği elek boyutu (μm), F : Beslemenin %80'inin geçtiği elek boyutunu (μm) göstermektedir.

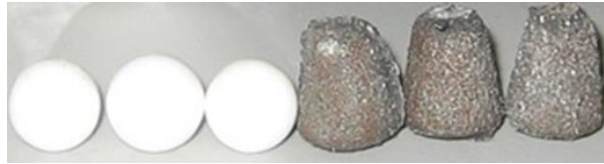
Tablo 2. Standart Bond değirmeni karakteristikleri ve deney koşulları.

Değirmen	Standart Bond değirmeni karakteristikleri ve deney koşulları				
	Çap, mm	305			
Uzunluk, mm	305				
Hacim, cm^3	22284				
Çalışma (N_c =%75), d/d	70				
Bilya	Malzeme	Paslanmaz çelik			
	Çap, mm	38.10	31.75	25.40	19.05 12.70
	Sayı	43	67	10	71 94
	Özgül ağırlık, g/cm^3	7.80			
	Toplam ağırlık, g	20125			

Kırılma hız fonksiyonlarını belirlemek için yapılan deneylerde silis kumunun dört farklı besleme tane boyut fraksiyonu (-106+90, -90+75, -75+63, -63+45 μm) kullanılmıştır. Her fraksiyon iki ayrı bilya türünde (10 mm silpeps ve 10 mm alümina), $f_c=0.120$ malzeme yükünde ve %35 bilya yükünde laboratuvar çaplı bir bilyalı değirmende sulu ortamda kesikli olarak öğütülmüştür. Her bir öğütme periyodu sonrası tüm değirmen şarjı boşaltılarak numune alınmıştır. Tane boyut dağılımı Malvern marka Hydro 2000G model lazer difraksiyon cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Kullanılan bilyalı değirmen karakteristikleri ve deney koşulları Tablo 3'de verilmiştir. Deneylerde bilyalı değirmenin dönüş hızı, değirmenin kritik hız değerinin %75'i alınmıştır. Çalışmalarda kullanılan bilyalar Şekil 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Bilyalı değirmen karakteristikleri ve deney koşulları.

Değirmen	Bilyalı değirmen karakteristikleri ve deney koşulları		
	İç çap, mm	150	
İç uzunluk, mm	150		
Hacim, cm^3	2650.72		
Çalışma (N_c =%75), d/d	85		
Bilya	Malzeme	Silpeps (dökme demir)	Alümina
	Boyut, mm	10	10
	Özgül ağırlık, g/cm^3	6.75	3.70
	Hacim doluluğu, %J	35	35
Malzeme	Örnek	Silis kumu	
	Özgül ağırlık, g/cm^3	2.67	
	Malzeme yükü, %f _c	0.120	
	f _c 'ye göre boşluk doldurma oranı, %U	0.86	



Şekil 3. Çalışmalarda kullanılan alümina ve silpeps bilyalar.

IV. BULGULAR VE TARTIŞMA

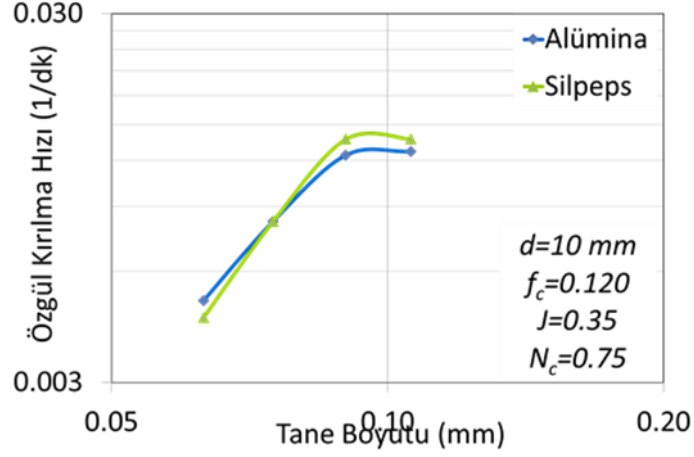
A. Özgül Kırılma Hız Fonksiyonlarının Belirlenmesi

Her bir tane boyut fraksiyonu için özgül kırılma hızları (S_i) birinci derece kırılma hız fonksiyonu grafiklerinden hesaplanmıştır.

Değirmen çalışma koşullarından, $f_c=0.120$ malzeme doluluk oranında ve $J=0.35$ bilya doluluk oranında belirlenen S_i değerlerine karşı tane boyut fraksiyonu grafiği çizilmiştir (Şekil 4). Bu grafiğin doğrusal kısmından hesaplanan a_T ve α değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Şekil 4'te, her iki bilya türünde kırılma hızlarının belirli bir tane boyutuna kadar arttığı ve bir maksimum değere ulaştıktan sonra azalmaya başladığı görülmektedir. 10 mm silpeps ve alümina bilya ile sulu ortamda gerçekleştirilen deneylerde, kırılma hızları yaklaşık 90 μm tane boyutunda maksimum değere ulaşmış ve sonra azalmaya başlamıştır. Pülpün viskozitesi, çok düşük veya yüksek olduğunda öğütme verimliliği

azalmaktadır. Burada, pülpün viskozitesini tane boyutu etkilemektedir. Tane boyutu irileştikçe, pülpün viskozitesi azalmış ve şarj içerisindeki enerji iletiminin ve öğütme bölgesindeki tanelerin zayıf konumda kalmasına neden olarak değirmenin etkinliği azalmıştır [9]. Malzeme doluluk oranlarına göre değişik dar besleme tane boyut fraksiyonları için birinci derece kırılma kinetiğine uyduğu görülmüştür. Şekil 3'te silpeps ile daha etkin bir kırılma gerçekleştiği görülmektedir.



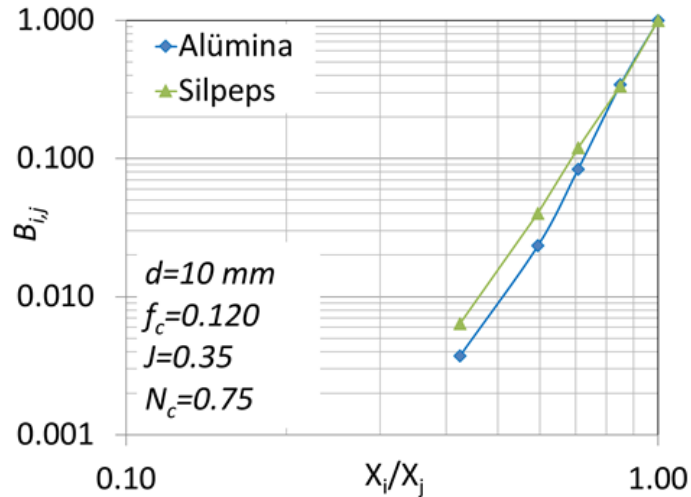
Şekil 4. Özgül kırılma hızı eğrileri.

B. Özgül Kırılma Hız Fonksiyonlarının Belirlenmesi

Kümülatif kırılma fonksiyonu ($B_{i,j}$) değerleri, en kısa öğütme sürelerinden elde edilmiş ve verilerin normalize olduğu yani boyuttan bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen $B_{i,j}$ değerlerine karşılık nispi boyut (X_i/X_j) grafikleri Şekil 5'te verilmiştir.

$B_{i,j}$ değerlerine karşılık nispi boyut (X_i/X_j) grafiklerinden hesaplanan Φ ve γ model parametre değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

a_T değerinin büyük olması, daha etkin bir kırılmanın olacağı ve orijinal parçanın daha çabuk alt boyuta indirgeneceği anlamına gelmektedir. Φ_j değerinin artması, en üst boyutların bir alt boyuta daha hızlı kırılacağını ifade etmektedir. γ değerinin büyük olması, ince malzeme miktarının az olduğunu gösterir.



Şekil 5. Kümülatif kırılma dağılım fonksiyonları.

Tablo 4'te a_T ve Φ_j değerleri incelendiğinde, silpeps bilyanın malzemenin kırılmasında daha etkin olduğu, orijinal parçanın daha çabuk alt boyuta indiği ve en üst boyutların bir alt boyuta daha hızlı kırıldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca γ değerlerinden, silpeps bilya ile daha fazla ince malzeme elde edildiği de görülmektedir.

Tablo 4. Silis kumu örneğinin kimyasal analiz sonucu.

Bilya	a_T	a	Φ_i	γ
Silpeps	1.74	1.81	0.827	5.703
Alümina	0.97	1.59	0.611	6.005

V. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Literatürde aynı öğütme koşullarında ve farklı malzemeler kullanılarak kırılma hızının belirlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda silpepsin, küresel şekilli bilyalardan (alümina, demir) daha etkin olduğu belirlenmiştir (1, 10-12). Bu çalışma ile de, silis kumu örneği için, 10 mm boyutundaki silpeps ve alümina bilya ile yapılan kinetik modele dayalı öğütme çalışmalarını kıyaslandığında; aynı bilya boyutu ve öğütme şartlarında, silpeps bilyanın malzemenin kırılmasında daha etkin olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Küresel alümina bilyalar malzeme üzerinde ve birbirleriyle tek noktadan temas sağlamaktayken, silpepsler çizgisel, yüzeysel ve nokta teması sağlamaktadırlar [13]. Bu durum alümina bilyalara göre silpepslerin bir avantajı olarak söylenebilir. Ayrıca çalışmalarda kullanılan silpeplerin geometrik özellikleri yanı sıra daha başka yararları da vardır. Öğütmede öğütücü ortamın birim hacme uyguladığı ağırlık değirmenlerde kapasite ve verimliliği etkileyen önemli bir faktördür. Tablo 3 incelendiğinde, silpeps bilyanın özgül ağırlığının, alümina bilyadan yaklaşık 1.82 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da malzemenin kırılma hızını arttıran bir durumdur. Von Seebach (1969), kuru öğütme koşullarında çimento klinkeri üzerinde yaptığı çalışmalarda bilya yoğunluğu ile kırılma hızı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bulmuştur [14]. Değirmenin çektiği güç de bilya yoğunluğu ile doğrudan orantılıdır. Yoğunluğu düşük bilyalardan oluşan öğütücü ortam ile gerçekleştirilen öğütme koşullarında değirmenin çektiği güç düşmekte ve kapasite azalmaktadır. Silpepslerin öğütülen malzeme ile maksimum teması sağlayan, alümina bilyaya göre büyük yüzey alanına sahip olması ve cevher tanelerini kırabilmek için gerekli enerjiyi yaratabilecek ağırlığa sahip olması öğütme ortamı için yüksek performans kriterlerini yerine getirmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Haner, S., Haner, B. ve Tunay, T. , “Kaolenin Kırılma Parametrelerinde Bilya Türünün Etkisi”. *Türkiye 25. Uluslararası Madencilik Kongresi*, s. 605-610, 2017.
- [2] İpek, H., Uçbaş, Y., Yekeler, M. and Hoşten, Ç., “Dry Grinding Kinetics of Binary Mixtures of Ceramic Raw Materials by Bond Milling”, *Ceramics International*, vol. 31, pp. 1065-1071, 2005.
- [3] Kelsall, D.F., Stewart, P.S.B. and Weller, K.R. “Continuous Grinding in a Small Wet Ball Mill Part V: A Study of the Influence of Media Shape”, *Powder Technology*, vol. 8, pp. 77-83,1973.
- [4] Koltka, S., Can, M.F., Sabah, E. and Majdan, M. “Effect of Grinding Media Type in Vibrating Mill Dry Grinding on the Rheological Properties of Sepiolite”, *XIIIth International Mineral Processing Symposium*, pp. 667-674, 2012.
- [5] Lameck, N.S. and Moys, M.H. “Effects of Media Shape on Milling Kinetics”, *Minerals Engineering*, 19, 1377-1379, 2006.
- [6] Yıldız, N. “Öğütme: Teorisi, Uygulaması Değirmenler ve Sınıflandırıcılar” *Ankara: TMMOB Maden Mühendisleri Odası Yayınları*, 1999.
- [7] Cloos, U., “Cylpebs: an Alternative to Balls of Grinding Media” *World Mining*, 10/83, 59, 1983.
- [8] Austin, L.G., Klimpel, R.R. and Luckie, P.T. ,”Process Engineering of Size Reduction: Ball Milling”, *AIME*, 561, 1984.
- [9] Özkan, A. and Yekeler, M. “Palp Reolojisinin Öğütme İşlemine Etkisi ve Kontrolü.”, *Madencilik*, vol. 40(1), pp.40-47, 2001.
- [10] Bolin, Z. and Haiyan, Q., “Effect of Grinding Media Shape on Breakage Parameters of Cement Clinkers” *China Powder Science and Technology*, vol.17(3), pp. 44-46, 50, 2011.

- [11] Haner, S. , *Seramik Sağlık Gereçleri Hammaddelerinin Öğütme ve Pişirim Şartlarının Ürünlerin Kalitesi Üzerine Etkileri*, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- [12] İpek, H. “The Effects of Grinding Media Shape on Breakage Rate”, *Minerals Engineering*, vol.19, 91-93, 2006.
- [13] Yılmaz, A. “Öğütme Verimliliğini Artırıcı Bir Ortam: Silpepler”, *Teknoloji*, vol. 67, pp. 48-49, 2004.
- [14] Von Seebach, H.M., *Effect of Vapors of Organic Liquids in the Comminution of Cement Clinker in Tube Mills*, Research Inst. Cement Industry, Dusseldorf ,1969.

Araştırma Makalesi/Research Article

Nötron Taşınma Denkleminin İki Boyutta Sonlu Farklar Yöntemi Yoluyla Çözümü

Solution of the Neutron Transport Equation in Two Dimensions via the Finite Difference Method

Ali İhsan GÖKER^{1*}, Emre ERGİN²

Gönderme Tarihi:09.02.2018

Düzeltilme Tarihi:02.03.2018

Kabul Tarihi: 06.03.2018

Öz- Nükleer reaktör çekirdeklerinde fisyon reaksiyonunu tetikleyen nötronların dağılımının tespit edilebilmesi nükleer kazaları engellemek için kritik önem taşımaktadır. Nötronların dağılımı ise nötron taşınma denklemi yoluyla tayin edilmektedir. Bu çalışmada, nötron taşınma denklemi orijinde yer alan Gauss ve Lorentz biçimli dış nötron kaynaklarını kullanarak 2 boyutlu bir çerçevede sonlu farklar yöntemiyle değişik emilme kesit alanları için çözülmüştür. Elde edilen nötron akı değerlerinin reaktör çekirdeği içindeki dağılımının profili tayin edilmiştir. Emilme kesit alanı artırıldığında hem Gauss hem Lorentz şeklindeki dış nötron kaynaklarında nötron akısının çekirdeğin tamamında azaldığı gözlenmiştir. Gauss şeklindeki dış nötron kaynağının daha dar profilinden dolayı bu durumda nötron akı değerleri Lorentz şeklindeki dış nötron kaynağına göre çekirdeğin tamamında azalmaktadır. Elde edilen sonuçlar ışığında, reaktörün kritik seviyede kalması için gerekli şartları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler-Nükleer reaktör, nötron taşınması, sonlu farklar

Abstract- It is of paramount importance to determine the distribution of neutrons which trigger the fission reaction in nuclear reactor cores in order to prevent the nuclear accidents. The distribution of neutrons is determined via the neutron transport equation. In this work, the neutron transport equation is solved in a 2 dimensional grid via the finite difference method by using Gaussian and Lorentzian shaped external neutron sources for various absorption cross sections. The profile of the obtained neutron flux values within the reactor core is determined. When the absorption cross section is increased, it was observed that the neutron flux decreases within the entire core for both the Gaussian and Lorentzian shaped external neutron sources. Due to the narrower profile of the Gaussian shaped external neutron source, neutron flux values decrease within the entire reactor in this case relative to the Lorentzian shaped external neutron source. The required conditions for the reactor to stay critical in light of the obtained results are discussed.

Keywords-Nuclear reactor, neutron transport, finite difference

I. GİRİŞ

Günümüzde yüksek CO₂ salınımının yol açtığı iklim değişikliği yenilenebilir enerji kaynaklarına olan ilginin giderek artmasına yol açmaktadır. [1,2] Yenilenebilir enerji kaynaklarının kesintisiz güç kaynağı olarak sürekli kullanılmasında yaşanan zorluklar nükleer enerjinin gündemdeki yerini korumasını sağlamaktadır. Nükleer enerjinin günümüzde yaşanan enerji darboğazının aşılması için uzun dönemde ciddi bir alternatif olup olmadığı tartışma konusuysen [3], hali hazırda çalışmakta olan ve inşa edilmekte olan nükleer santrallerin optimum performans ve güvenliğinin sağlanabilmesi ise kayda değer bir çevre ve ekonomik sorun oluşturmaktadır. Nükleer

^{1*} Sorumlu yazar iletişim: aihsan.goker@bilecik.edu.tr

² İletişim: emreergin54@gmail.com

^{1*} Fizik Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, BİLECİK

² Enerji Sistemleri Mühendisliği, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, BİLECİK

reaktörlerin sorunsuz işletilebilmesi ise fisyon reaksiyonları sonucu oluşturulan nötronların reaktörün dış çeperlerinden dışarı çıkan ve emilen nötronların toplamına eşit olmasına hassas bir şekilde bağlıdır. Buna kritiklik denir ve zincirleme reaksiyonun gelişimi reaktörün geometrisine ve malzeme kompozisyonuna göre değişir. Zincirleme reaksiyonun hızı pratikte reaktör çekirdeğine sokulup çıkarılabilen ve nötronları emen kontrol çubukları vasıtasıyla ayarlanabilir.

Nötron taşınma teorisi nükleer mühendisler için hayati önemdedir çünkü stabil ve sürekli fisyon reaksiyonlarının gerçekleşerek güvenli ve kontrollü bir şekilde ısı enerjisi yoluyla türbinlerin dönmesini sağlayan ana mekanizmadır. Nükleer reaktör inşaatı çok maliyetli olduğu için, nötron taşınmasını doğru bir şekilde modellemek ve ortaya çıkan problemi çözebilmek yeni nükleer santraller tasarlanmasında hayati önem arz etmektedir. [4]

Nötron taşınma denklemini çözmek için değişik metotlar geliştirilmiştir. Bunlar genel olarak deterministik ve stokastik teknikler olarak ikiye ayrılır. Deterministik metotlar problemi kesik parçalara ayırır ve bunun sonucunda ortaya çıkan cebirsel denklemleri çözmeyi hedefler. Her bir nötronu rastgele şekilde modelleyen Monte Carlo metodu ise stokastik metotlara örnektir. [5,6] İki yaklaşım arasındaki fark literatürde detaylı olarak ele alınmıştır. [7]

Kesikli ordinatlar [8], küresel harmonikler [9], karakteristik metodu [10] ve difüzyon teorisi [11] deterministik metotlardan en yaygın kullanılanlardır. Difüzyon teorisi nötronların reaktör içindeki davranışını Boltzman benzeri bir difüzyon yaklaşımıyla ele alır. Bu çalışmada ilk kez nötron taşınma denklemini Gauss ve Lorentz şeklindeki dış nötron kaynaklarını kullanarak sonlu farklar yöntemiyle çözeceğiz.

II. MALZEME-YÖNTEM

Birçok nükleer reaktör çekirdeği uygulaması için , çekirdekdeki nötron akısının açısız bağımlılığı ihmal edilirse, çekirdeğin içindeki nötronların hareketini tasvir eden nötron taşınma denklemi

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \phi}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J} - \Sigma_a \phi + S \quad (1)$$

ile verilir. Burada, S nötron kaynağı tarafından üretilen nötron üretim oranını, $\nabla \cdot \vec{J}$ yüzeyden net nötron kaçak oranını, Σ_a nötron emilme kesit alanını, v nötronların hızını, ϕ ise nötron akısını temsil etmektedir. \vec{J} net nötron akımı olarak adlandırılır ve

$$\vec{J} = -D \nabla \phi \quad (2) \quad \text{halinde}$$

ifade edilen ve Fick kanunu olarak bilinen denklem ile gösterilir. Burada D difüzyon katsayısı olarak adlandırılır. Kafes hesaplamalarıyla tespit edilip çekirdek hesaplamalarına aktarılır. Fick kanununu 1. denkleme yerine koyarsak

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla \phi - \Sigma_a \phi + S$$

(3) denklemini elde ederiz. Bu denklemin zamandan bağımsız haline durgunluk durumundaki nötrondifüzyon denklemi denir ve

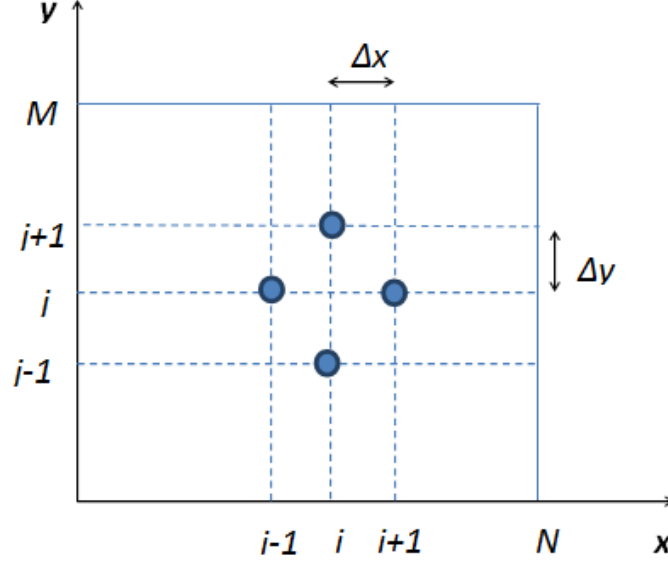
$$\nabla \cdot D \nabla \phi - \Sigma_a \phi + S = 0 \quad (4)$$

ile ifade edilir. Dolayısıyla, nükleer reaktör çekirdeklerinde difüzyon denkleminin çözümü reaktör çekirdeğini küp şeklindeki parçalara bölmeyi ve bütün bölgelerde nötron kaybı ve üretim dengesini sağlayan nötron dengesini sağlayan nötron akı dengesini bulmayı gerektirir.

Durgunluk durumundaki nötron difüzyon denklemi 2 boyutlu homojen düzlem geometride

$$-D \left(\frac{\partial^2 \phi(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi(x, y)}{\partial y^2} \right) + \Sigma_a \phi(x, y) = S(x, y) \quad (5)$$

haline gelir. Bu denklemin sonlu farklar yöntemiyle çözümünde düzlem Şekil 1'de gösterildiği gibi x ve y yönlerinde sırasıyla N ve M eşit parçaya bölünür.



Şekil 1: 2 boyutlu düzlem geometride sonlu farklar metodu.

Bu metotta, ikinci derece türevler (i, j) noktasındaki nötron akısı ve onun komşusu olan dört noktadaki nötron akıları yardımıyla

$$\left. \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \right|_{i,j} \approx \frac{\phi_{i-1,j} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i+1,j}}{\Delta_x^2} \quad (6)$$

$$\left. \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \right|_{i,j} \approx \frac{\phi_{i,j-1} - 2\phi_{i,j} + \phi_{i,j+1}}{\Delta_y^2} \quad (7)$$

olarak yazılabilir. Bu ifadeleri Denklem 5'de yerine yazarsak seçilen çerçevenin her noktasında durgunluk durumundaki nötron difüzyon denklemi

$$\left(\frac{1}{\Delta_x^2} \right) \phi_{i-1,j} + \left(\frac{1}{\Delta_y^2} \right) \phi_{i,j-1} + \left(\frac{-2}{\Delta_x^2} + \frac{-2}{\Delta_y^2} + \frac{-1}{D/\Sigma_a} \right) \phi_{i,j} + \left(\frac{1}{\Delta_x^2} \right) \phi_{i+1,j} + \left(\frac{1}{\Delta_y^2} \right) \phi_{i,j+1} = \left(-\frac{S_{i,j}}{D} \right) \quad (8)$$

haline gelir. ($i=1$ 'den $N-1$ 'e kadar, $j=1$ 'den $M-1$ 'e kadar) Bu denklemlerin çözülebilmesi için sınır koşullarına ihtiyaç vardır. Çerçevenin dış kenarlarında

$$\phi_{N,j} = \phi_{i,M} = 0 \quad (9)$$

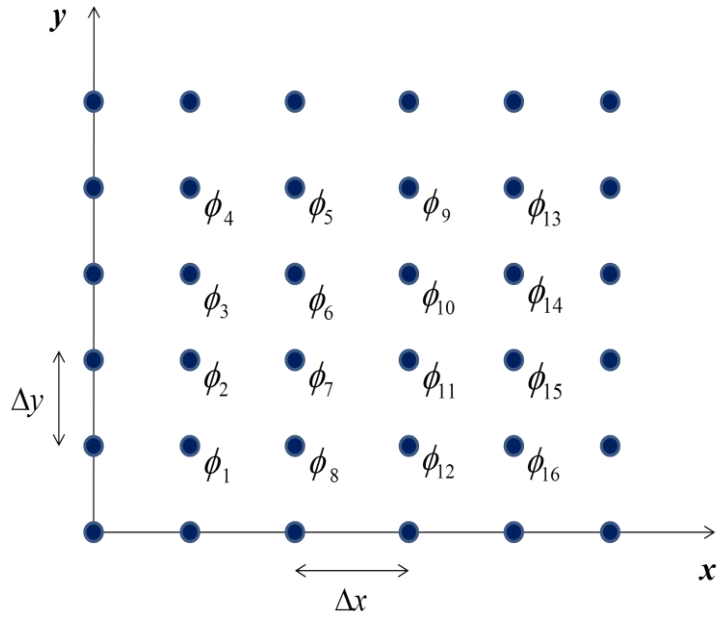
ile gösterilen boşluk sınır koşulları kullanılır. İç kenarlarda ise

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial x} \right|_{x=0} = 0 \rightarrow \frac{\phi_{1,j} - \phi_{0,j}}{\Delta x} = 0 \quad (10)$$

$$\left. \frac{\partial \phi}{\partial y} \right|_{y=0} = 0 \rightarrow \frac{\phi_{i,1} - \phi_{i,0}}{\Delta y} = 0 \quad (11)$$

şeklinde belirtilen yansıma sınır koşulları kullanılır.

Bu makalede 6×6 'lık bir çerçeve kullanarak durgunluk durumundaki nötron difüzyon denklemini çözmeyi hedefliyoruz. Bu amaçla kullanacağımız çerçeve Şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre tespit edilmesi gereken ve şekilde işaretlenen 16 nötron akı değeri bulunmakta olup bunlara karşılık gelen 16 noktada Denklem 8 yazılmalıdır. Ayrıca, hesaplamada kolaylık sağlaması açısından $\Delta x = \Delta y$ alınarak hesaplama yapılan çerçeve kare seçilmiştir.



Şekil 2: Hesaplama için kullanılan 2 boyutlu düzlem geometri.

Çerçevede gösterilen 16 nokta için Denklem 8 yazılıp matris haline getirildiğinde

$$\begin{pmatrix}
2a+b & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
a & a+b & a & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & a & a+b & a & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & a & a+b & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & a & b & a & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & a & 0 & a & b & a & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & a & 0 & 0 & 0 & a & b & a & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
a & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & a+b & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a \\
0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & b & a & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & b & a & 0 & 0 & a & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & b & a & 0 & 0 & a & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & a+b & 0 & 0 & 0 & a \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & 0 & b & a & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & b & a & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & b & a \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 & 0 & a & a+b
\end{pmatrix}
\begin{pmatrix}
\phi_1 \\
\phi_2 \\
\phi_3 \\
\phi_4 \\
\phi_5 \\
\phi_6 \\
\phi_7 \\
\phi_8 \\
\phi_9 \\
\phi_{10} \\
\phi_{11} \\
\phi_{12} \\
\phi_{13} \\
\phi_{14} \\
\phi_{15} \\
\phi_{16}
\end{pmatrix}
=
\begin{pmatrix}
-S_1 \\
-S_2 \\
-S_3 \\
-S_4 \\
-S_5 \\
-S_6 \\
-S_7 \\
-S_8 \\
-S_9 \\
-S_{10} \\
-S_{11} \\
-S_{12} \\
-S_{13} \\
-S_{14} \\
-S_{15} \\
-S_{16}
\end{pmatrix} \quad (12)$$

karşımıza çıkmaktadır. Burada $a = \frac{1}{\Delta_x^2} = \frac{1}{\Delta_y^2}$, $b = \frac{-2}{\Delta_x^2} + \frac{-2}{\Delta_y^2} + \frac{-1}{D/\Sigma_a}$ olup $S = \frac{s}{D}$ 'ye karşılık gelmektedir. O

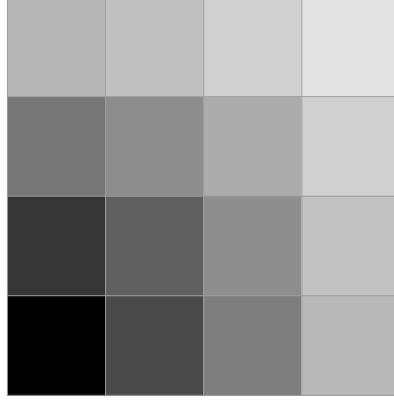
halde seçilen çerçevede her noktada nötron akı değerlerini bulabilmek için Denklem 12'nin sol tarafındaki 16×16 'lık katsayılar matrisinin tersi alınarak denklemin sağ tarafındaki kaynak terimlerine karşılık gelen 16×1 'lik matrisle çarpılması gerekmektedir.

III. BULGULAR VE TARTIŞMA

Yukarıda teknik detayları verilen hesaplamalarımızda reaktör çekirdeğini kare varsayıp $\Delta x = \Delta y = 0,2$ m şeklinde sabit olarak alınacaktır. Ayrıca yine difüzyon katsayısı da sabit $D=1$ m kabul edilecektir. Nötron akısının değerinin çerçevenin Şekil 2'de gösterilen tespit edilebilmesi için önce bir dış nötron kaynağı seçilip bunun çerçevenin her noktasında oluşturacağı $s_{i,j}$ değerleri hesaplanmalıdır. Bu amaçla ilk önce

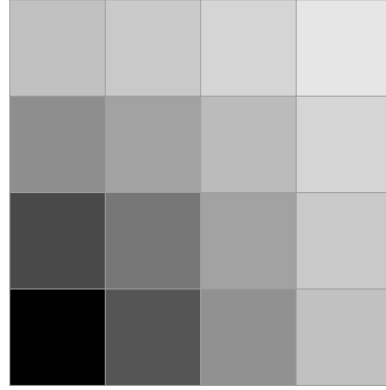
$$s = s_0 \frac{r_0^2}{r^2 + r_0^2} \quad (13)$$

olarak verilen merkezi orijinde yer alan bir Lorentz nötron kaynağını kullanacağız. Burada $s_0=1$ nötron/($m^2 \cdot s$) ve $r_0=0,283$ m olarak sabit kabul edilecek olup r çerçevedeki herhangi bir noktanın orijine olan uzaklığıdır. r_0 ise orijin ile ϕ_1 arasındaki diyagonalin uzunluğuna karşılık gelmektedir. Bu şekilde çerçevedeki noktaların s değerleri hesaplanıp Denklem 12'nin sağ tarafına yerleştirilir. Eşitliğin sol tarafındaki 16×16 'lık katsayılar matrisinin tersi alınır ve sağ taraftaki matrisle çarpılarak nötron akı değerleri bulunur. İlk etapta emilme kesit alanı için $\Sigma_a=10$ m^{-1} değerini kullandık.



Şekil 3: Lorentz nötron kaynağı ve $\Sigma_a = 10 \text{ m}^{-1}$ için çekirdekteki nötron akı dağılımı.

Elde edilen nötron akı değerleri Şekil 3'te kontur grafiği halinde gösterilmektedir. Burada konturu oluşturan karelerin her biri Şekil 2'de işaretlenen noktalara karşılık gelmektedir. Yani, sol alt köşedeki kare ϕ_1 'e karşılık gelirken sağ üst köşedeki kare ϕ_{13} 'e karşılık gelmektedir. Koyu renkler yüksek nötron akısını temsil ederken, renk açıldıkça o karedeki nötron akı değeri giderek azalmaktadır. Bu durumda, bir kare nötron kaynağının merkezini teşkil eden orijinden ne kadar uzaksa, o noktadaki nötron akı değeri de o kadar azalmaktadır. Bu gözlem aslında şaşırtıcı değildir çünkü nötronlar difüzyon yoluyla çekirdekte ilerlediği için nötron kaynağından uzaklaştıkça nötron akı değerleri de buna bağlı olarak düşmektedir.



Şekil 4: Lorentz nötron kaynağı ve $\Sigma_a = 40 \text{ m}^{-1}$ için çekirdekteki nötron akı dağılımı

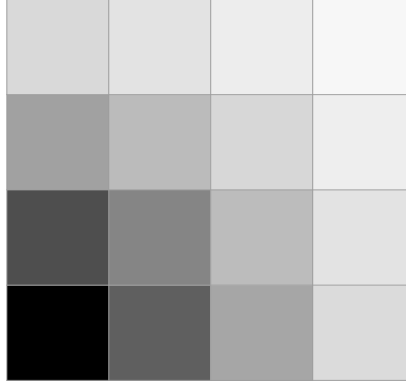
Bundan sonraki aşamada nötron emilme kesit alanının değerini değiştirerek yukarıdaki hesaplamayı aynı Lorentz nötron kaynağı için tekrarladık. Bu amaçla emilme kesit alanı artırarak $\Sigma_a = 40 \text{ m}^{-1}$ aldık. Elde edilen sonuçlar yine aynı kontur grafiği halinde Şekil 4'te gösterilmiştir. Şekil 3'le aradaki fark hemen dikkat çekmektedir. O da şudur ki hemen her yerde nötron akı değerleri azalmış durumdadır. Bunun da sebebi ortam tarafından nötronların emilmesinin artmış olmasıdır. Dolayısıyla elde ettiğimiz bu sonuçlar kullandığımız tekniğin doğruluğunu ve mantıklılığını teyit etmektedir.

Elde ettiğimiz sonuçların kullandığımız nötron kaynağının özelliklerine bağlı olup olmadığını anlamak için yukarıda tarif edilen hesaplamaları

$$s = s_0 e^{\frac{-r^2}{2r_0^2}} \quad (14)$$

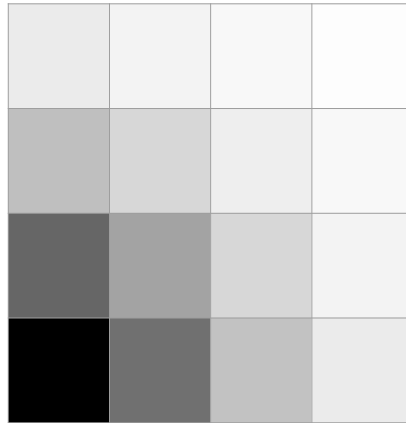
şeklinde verilen merkezi orijinde yer alan bir Gauss nötron kaynağı için tekrarladık. Burada yine yukarıdaki gibi $s_0=1$ nötron/($m^2 \cdot s$) ve $r_0=0,283$ m olarak sabit kabul edilecektir.

Emilme kesit alanı $\Sigma_a=10$ m^{-1} kabul edilerek yapılan hesaplama sonucu elde edilen nötron akı değerleri yine kontur grafiği olarak Şekil 5'te gösterilmektedir. Burada açıkça görüleceği gibi nötron akı değerleri aynı Lorentz nötron kaynağında olduğu gibi kaynak merkezinden yani orijinden uzaklaştıkça düşmektedir. Fakat, önemli fark nötron akı değerleri Lorentz kaynağına göre daha düşüktür. Bunu renk skalasından anlamak mümkündür. Örneğin, Şekil 3'te sağ ve üst kenarlardaki karelerin neredeyse tamamı koyu gri iken Şekil 5'te bu karelerin renkleri açılmış ve beyaza yaklaşmıştır. Bu da Gauss nötron kaynağının merkezden uzaklaştıkça daha hızlı değer kaybetmesinden ileri gelmektedir.



Şekil 5: Gauss nötron kaynağı ve $\Sigma_a=10$ m^{-1} için çekirdekdeki nötron akı dağılımı.

Son olarak hesaplamalarımızı yine Gauss nötron kaynağını kullanarak ve Emilme kesit alanını $\Sigma_a=40$ m^{-1} olarak tekrarladık. Elde edilen nötron akı değerlerinin kontur grafiği Şekil 6'da gösterilmektedir. Yine burada açıkça görüldüğü üzere nötron akı değerleri aynı Lorentz kaynağında olduğu gibi Şekil 5'e göre azalmıştır. Bunun da sorumlusu yine nötronların ortam tarafından emilmesinin artması sonucu serbest kalan nötron sayısının azalmasıdır.



Şekil 6: Gauss nötron kaynağı ve $\Sigma_a=40$ m^{-1} için çekirdekdeki nötron akı dağılımı.

Bu çalışmada dış nötron kaynağının oluşturduğu kendi kendine çoğalmayan nötronların reaktör içerisindeki dağılımını tayin ettik. Reaktör çekirdeğinde gerçekleşen fisyon reaksiyonu sonucu oluşan nötronlar ise kendi kendine çoğalma eğilimindedir. Birim hacimde oluşan fisyon reaksiyonu oranını $\Sigma_f \phi$ olarak varsayarsak, birim hacimde her fisyon reaksiyonu başına oluşan nötron sayısı da ν ile gösterilirse, birim hacimdeki nötron oluşum oranı $\nu \Sigma_f \phi$ haline gelir. Bu ifadeyi Denklem 4'te S yerine yazarsak, küçük bir dönüşüm sonucunda

$$-D\nabla^2 \phi + \Sigma_a \phi = \frac{\nu \Sigma_f}{k_e} \phi \quad (15)$$

ifadesini elde ederiz. Burada k_e sistemi karakterize eden ve özdeğer denen bir sabittir. Eğer $k_e=1$ ise Denklem 15 Denklem 4'e eşdeğerdir. Denklem 15 çözümlerse

$$k_e = \frac{\nu \Sigma_f \phi}{-D\nabla^2 \phi + \Sigma_a \phi} = \frac{P}{L + A} \quad (16)$$

elde edilir. Burada P , L ve A sırasıyla nötron üretimi, kaçağı ve emilmesidir. Dolayısıyla pay nötron kazanç oranını, payda ise nötron kayıp oranını göstermektedir. Buna göre eğer $k_e > 1$ ise zincirleme reaksiyon başlar ve reaktör çekirdeği erir. Eğer $k_e < 1$ ise reaksiyon giderek yavaşlar ve reaktör bir süre sonra durur. Dolayısıyla bir nükleer reaktörün düzgün çalışabilmesi için $k_e = 1$ şartı sağlanmalıdır. Buna kritik reaktör denir.

Nötron taşınma denkleminin yukarıdaki gibi fisyon nötron kaynağı kullanarak çözülebilmesi iterasyon yoluyla mümkündür. [12] Yani nötron kaynağı yerine önce bir ilk tahmin değerleri koyulur. Bunlar kullanılarak nötron akısı tayin edilir. Sonra bu yeni akı değerleri aracılığıyla nötron kaynağı yeniden belirlenir. Bu yeni değerlerle nötron akısı tekrar hesaplanır. Bu şekilde yeni değer ve eski değer arasındaki fark belli bir tolerans değerinin altına düşünceye kadar hesaplamaya devam edilir. Bu oldukça uzun süreli hesaplamaya bu çalışmada girilmemiştir. Gelecekte yapılması planlanmaktadır.

IV. SONUÇLAR

Bu teorik çalışmada Gauss ve Lorentz şeklindeki dış nötron kaynaklarına sahip bir nükleer reaktör çekirdeğinde nötron akısı dağılımı ilk kez 10^{-4} tolerans değeriyle sonlu farklar yöntemi kullanılarak nötron difüzyon denkleminin çözülmesi yoluyla tespit edilmiştir. Aşağıda maddeler halinde verilen sonuçlara ulaşılmıştır:

- Hem Gauss hem Lorentz şeklindeki dış nötron kaynakları kullanıldığında nötron akısının kaynak merkezinden uzaklaştıkça azaldığı gözlenmiştir.
- Emilme kesit alanı artırıldığında hem Gauss hem Lorentz şeklindeki dış nötron kaynaklarında nötron akısının çekirdeğin tamamında azaldığı görülmektedir.
- Ayrıca, nötron kaynağının daha dar profilinden dolayı Gauss şeklindeki dış nötron kaynağı kullanıldığında nötron akı değerleri Lorentz şeklindeki dış nötron kaynağına göre çekirdeğin tamamında azalmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Mitchell C., "Momentum is increasing towards a flexible electricity system based on renewables", *Nature Energy*, vol. 1, pp. 15030, 2016.
- [2] Meckling J., Sterner T. ve Wagner G., "Policy sequencing towards decarbonization", *Nature Energy*, vol. 2, pp. 918-922, 2017.

- [3] Qvist, S. A. ve Brook B. W., "Environmental and health impacts of a policy to phase out nuclear power in Sweden", *Energy Policy*, vol. 84, pp. 1-10, 2015.
- [4] Lewis E. E. ve Miller Jr. W. F., *Computational methods of neutron transport*, John Wiley&Sons, New York, 1984.
- [5] Spanier J ve Gelbard E. M., *Monte carlo principles and neutron transport problems*, Dover, 2008.
- [6] Mendelson M., "Monte Carlo criticality calculations for thermal reactors", *Nucl Science and Engineering*, vol. 32, pp. 319-331, 1968.
- [7] Marchuk G. ve Lebedev V., *Numerical methods in the theory of neutron transport*, Harwood Academic, new York, 1986.
- [8] Larsen E. W. ve Miller Jr. W. F., "Convergence rates of spatial difference equations for the discrete-ordinates neutron transport equations in slab geometry", *Nucl Science and Engineering*, vol. 73, pp. 76-83, 1980.
- [9] Fletcher J. K., "A solution of the neutron transport equation using spherical harmonics", *J Phys A: Math Gen*, vol. 16, pp. 2827, 1983.
- [10] Mazumdar T. ve Degweker S. B., "Solution of neutron transport equation by method of characteristics", *Annals of Nuclear Energy*, vol. 17, pp.522-535, 2015.
- [11] Larsen E. W., "Neutron transport and diffusion in inhomogeneous media", *J of Math Phys*, vol. 16, pp. 1421, 1975.
- [12] Tamrabet A. ve Kadem A., "An iterative method for solving neutron transport equation in 2-D plane geometry", *Phys Procedia*, vol. 21, pp. 198-204, 2011.

Hidrojen Benzeri Mendelevyumun Yarı Ömürleri

The Lifetimes of Hydrogen-like Mendelevium

Güldem ÜRER^{1*}

Gönderme Tarihi: 12.03.2018

Düzeltilme Tarihi: 22.03.2018

Kabul Tarihi: 23.03.2018

Öz- Bu çalışmada hidrojen benzeri mendelevyumun (Md^{100+} , $Z=101$) yarı ömürleri tam relativistik çok konfigürasyonlu Dirac-Fock (MCDF), yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Hesaplama korelasyon etkilerinin yanısıra kuantum elektrodinamik etkiler (QED) de göz önüne alındı. Elde edilen sonuçlar daha önce yapılmış tek teorik çalışma sonuçları ile karşılaştırıldı ve yorumlandı. 8g ve 9g seviyelerinin yarı ömürleri bu çalışmayla ilk defa sunuldu.

Anahtar Kelimeler- MCDF yöntemi, QED etkileri, Yarı ömür

Abstract - In this study, the lifetimes of hydrogen-like mendelevium, Md^{100+} ($Z=101$) have been investigated using the fully relativistic multi-configuration Dirac-Fock, MCDF method. The quantum electrodynamic effects have also considered besides correlation effects in the calculation. The obtained results have been compared to those of the only known previous study in the available literature and interpreted. The lifetimes of 8g and 9g levels have been presented with this study for the first times.

Keywords- MCDF method, QED effects, Lifetimes

I. GİRİŞ

Hidrojen benzeri yapılar, atomik yapıların en basit halidir. $+Ze$ yüklü çekirdek ve bu çekirdek etrafında dolanan tek bir elektrondan oluşur. Bu basit yapıları incelemek, atomik yapıların anlaşılmasını ve kullanılan yöntemlerin test edilmesini sağlar. Son yıllarda çokça iyonlaştırılmış atomların dalga boyu, salınıcı şiddeti, geçiş olasılığı ve yarı ömür gibi parametreleri, astrofiziksel spektrum ve atomik çarpışma çalışmaları, X-ışını lazerlerinin geliştirilmesi ve füzyon plazmalarının tanımlanması gibi birçok alanda kullanılmaktadır [1]. Hidrojen benzeri çalışmalar da bu konuya dahildir ve günümüze kadar değişik atomik sistemler için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Genellikle gerçekleştirilen çalışma sonuçları NIST atomic database veri tabanında [2] yer almaktadır. Bunların arasında hidrojen benzeri aktinitleri ($Z=89-103$) ele alan çok az sayıda çalışma vardır. Johnson ve Soff [3] ve Yerokhin ve Shabaev'e [4] ait çalışmalarda $1s_{1/2}$, $2s_{1/2}$, ve $2p_{3/2,1/2}$ seviyelerinin enerjileri yer almaktadır. Hidrojen benzeri mendelevyumun (Md^{100+}) seviye yapısı ve geçiş verilerinin incelendiği tek teorik çalışma Jitrik ve Bunge'ye [5, 6 veya 7] aittir. Jitrik ve Bunge hidrojen benzeri atomları iki konfigürasyon takımı ile ele alarak seviye enerjileri, dalga boyları, salınıcı şiddetleri, geçiş olasılıkları ve yarı ömürleri gibi parametreleri hesapladılar.

Hidrojen benzeri mendelevyumun nl ($n=1-9$, $l=0-4$) seviyelerinin yarı ömürlerinin hesaplandığı bu çalışma, Md^{100+} 'nın seviye yapılarının ve bazı geçiş parametrelerinin MCDF yöntemiyle [8] hesaplandığı başka bir çalışmanın devamıdır. Seviye yapılarının ve geçiş parametrelerinin diğer çalışma sonuçlarıyla oldukça uyumlu hatta diğer çalışmalardan daha hassas sonuçlar verdiğinin görülmesi üzerine yukarıda bahsedilen seviyeler için yarı ömürler de hesaplandı. MCDF yöntemiyle gerçekleştirilen hesaplamalar, hidrojen, helyum ve lityum benzeri aktinit atomlarının konu alındığı geniş çaplı hesaplamaların bir parçasıdır [9-12].

Teorik bir çalışmanın deneysel verilerle desteklenmesi o çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır. Md^{100+} iyonuyla ilgili çok az teorik çalışma varken, hiçbir deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma

^{1*} Sorumlu yazar iletişim: gurer@sakarya.edu.tr

Fizik Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, 54140 Türkiye

kapsamında sunulan verilerin, gelecekte yapılacak diğer teorik ve deneysel çalışmalar açısından oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

II. HESAPLAMA YÖNTEMİ

Bu kısımda çok konfigürasyonlu Dirac-Fock, MCDF, yönteminde kullanılan temel ifadeler verilmektedir. MCDF yöntemi ile ilgili geniş bilgi [8] ve [13] kaynaklarından edinilebilir. Bu yöntemde bir atom veya iyon atomik hal fonksiyonu (ASF, $\Psi_\alpha(PJM)$) ile temsil edilir, atomik hal fonksiyonu ise konfigürasyon hal fonksiyonlarının (CSF, $|\gamma_r, PJM\rangle$) lineer kombinasyonu ile elde edilir:

$$\Psi_\alpha(PJM) = \sum_r^{n_c} c_r(\alpha) |\gamma_r, PJM\rangle \quad (1)$$

Burada c_r , bir sütun vektörü olan konfigürasyon karışım katsayılarıdır. Enerji fonksiyoneliye c ; ışık hızı, \mathbf{u} ; \mathbf{p}_j ; elektronun momentum işlemcisi, α_j ve β_j (4×4)'lük Dirac matrisleri ve $V(r_j)$ çekirdek potansiyeli kullanılarak yazılan

$$H_{DC} = \sum_{j=1}^N \left(c \alpha_j \cdot \mathbf{p}_j + (\beta_j - 1)c^2 + V(r_j) \right) + \sum_{j < k}^N \frac{1}{r_{jk}} \quad (2)$$

şeklindeki Dirac-Coulomb hamiltonyeninden elde edilmektedir. (2) iadesinde yer alan c , ışık hızı; Nükleer yük dağılımı için ise iki bileşenli Fermi fonksiyonu kullanılır. Ayrıca korelasyonun yanı sıra tersinir foton etkileşimi ve öz-enerjiyle vakum polarizasyonun toplamı olan kuantum elektrodinamik (QED) katkılar birinci mertbe (α^2 , α : ince yapı sabiti) düzeltmeler olarak hesaplamalara dahil edilir.

İki hal arasındaki geçişin karakterizasyonu, açığa çıkan fotonun toplam açısal momentumu ve paritesiyle ifade edilir. Geçişe eşlik eden fotonun paritesi $\pi = (-1)^k$ ise elektrik çoklu (Ek) geçişi, $\pi = (-1)^{k+1}$ ise magnetik çoklu (Mk) geçiş olarak tanımlanır. Burada k soğrulan ya da yayılan fotonun açısal momentumudur. Bir ışımali geçişte $S^{\pi k}$ çizgi şiddeti olmak üzere yayınlanma olasılığı

$$A^{\pi k}(\gamma' J', \gamma J) = 2C_k \left[\alpha (E_{\gamma' J'} - E_{\gamma J}) \right]^{2k+1} \frac{S^{\pi k}(\gamma' J', \gamma J)}{g_{J'}} \quad (3)$$

ile verilir. Buradaki C_k katsayıları açılımı $C_k = (2k+1)(k+1)/k((2k+1)!!)^2$ şeklindedir. (3) denklemindeki $E_{\gamma' J'}$ ve $E_{\gamma J}$ sırasıyla üst ve alt seviyenin enerjileri ve $g_{J'} = 2J'+1$ üst seviyenin istatistiksel ağırlığıdır. Yayınlanma olasılığı ifadesinden yarılanarak bir seviyenin yarı ömrü

$$\tau_i = \frac{1}{\sum_j A_{ij}} \quad (4)$$

şeklinde tanımlanır.

III. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Küçük ve orta Z 'li atomların hidrojen benzeri iyonları ile ilgili hesaplamalar yüksek duyarlılıkla gerçekleştirilmiştir. Büyük Z 'li atom ve iyonların hesaplamalarında bilgisayarların hafıza ve yakınsama problemleri gibi bazı kısıtlamalar mevcuttur. Gelişen bilgisayar donanımları ve programlar bu kısıtlamaların üstesinden gelmeye başlamıştır. Buna rağmen özellikle çoğu sentetik olan aktinidlerle ve iyonlarıyla ilgili teorik çalışmalar hala çok azdır. Bu atom ve iyonların radyoaktiviteleri ve çok kısa olan yarı ömürleri deneysel çalışmalarını da neredeyse imkânsız hale getirmektedir.

Hidrojen, helyum ve lityum benzeri aktinit atomları ile ilgili yapılan hesaplamalarda, Md^{100+} ($Z=101$) iyonunun atomik yapı hesaplamalarında ve geçiş parametrelerinde elde edilen yüksek doğruluk, yarı ömür hesaplamaları da gerçekleştirmeye sevk etti. Çok konfigürasyonlu Dirac-Fock (MCDF) yöntemiyle [8, 13] gerçekleştirilen hesaplamada nl ($n=1-9$, $l=0-4$) seviyelerinin yarı ömürleri de yüksek doğrulukla elde edildi. Hesaplama korelasyonun yanı sıra birinci merteye düzeltmeler olan tersinir foton etkileşimi (Breit düzeltmeleri) ve öz-enerji ve vakum polarizasyonundan oluşan kuantum elektrodinamik katkılar da dikkate alındı. MCDF yöntemiyle yarı ömürler Coulomb (hız) ve Babushkin (konum) ölçeklerinin her ikisiyle de hesaplanabilmektedir. Elde edilen sonuçlar mevcut kaynaklardaki yarı ömür verilerini içeren tek kaynak olan Jitrik ve Bunge'nin [7] çalışmasıyla ve her iki (Coulomb ve Babushkin) ölçek verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

Tablo 1'de sırasıyla Md^{100+} iyonu için MCDF yönteminin her iki Coulomb ve Babushkin ölçeğinde ve Jitrik ve Bunge'nin [7] her iki konfigürasyon takımı (set 1 ve set 2) ile elde edilen yarı ömür (s) sonuçları sunuldu. Tabloda seviyeler uyarılma enerjilerinin büyüklük sırasına göre dizilmiştir.

Tablo incelendiğinde tüm seviyeler için oldukça iyi bir uyum görülmektedir. Bu uyum $n=9$ seviyeleri için de geçerlidir. Seviyelerin yarı ömürleri arasındaki uyumluluğu gözleyebilmek için Şekil 1'de MCDF yönteminin her iki ölçeğiyle Jitrik ve Bunge'nin [7] set 1'deki sonuçları, Şekil 2'de set 2'deki sonuçları ve son olarak Şekil 3'te MCDF hesabının iki ölçeği birbiri ile grafik halinde karşılaştırılmıştır.

Grafikler üzerinden yapılan değerlendirmede bu çalışma sonuçlarının hem set 1 ile (Lineer korelasyon katsayısı R^2 , Coulomb ölçeği için 0,9989; Babuskin ölçeği için 0,9997) hem de set 2 ile (R^2 Coulomb ölçeği için 0,9928; Babuskin ölçeği için 0,9944'dür) oldukça uyumlu olduğu görülür. Set 2'de daha fazla seviye ve daha büyük yörüngeler bulunduğu için uyum çok az miktar değişir. Fischer ve çalışma arkadaşlarının [14] ve diğer birçok teorisyenin de önerdiği gibi iki ölçeğin uyumu yapılan hesabın doğruluğunun bir kanıtıdır. İki ölçeğin birbirine oranının 1'e yakınlığı yapılan hesabın doğruluğunu gösterir. MCDF yönteminin iki ölçeği için yapılan karşılaştırmada R^2 , lineer korelasyon katsayısı hemen hemen 1 ($R^2=0,9991$) olarak elde edildi. İki ölçeğin sayısal oranı 1,0109059; iki ölçek arasındaki yüzde hata 1,0905891'dir. İki ölçeğin de diğer çalışma sonuçlarıyla yüksek uyumlulukta olması ve ölçekler oranının 1 olması MCDF hesabının daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Ayrıca Jitrik ve Bunge'nin [7] yarı ömürleri hesaplamada kullandıkları seviye enerjileri yeterince hassas değildir. nl_j seviyelerinin enerjileri $n(l+1)_j$; seviyelerininkine aynıdır. Örneğin $E(2s_{1/2})=E(2p_{1/2})=1035901070,60 \text{ cm}^{-1}$, $E(3p_{3/2})=E(3d_{3/2})=1267045360,80 \text{ cm}^{-1}$ ve $E(4d_{5/2})=E(4f_{5/2})=1328686355,50 \text{ cm}^{-1}$ vb. Seviye yapılarının belirlenmesindeki bu belirsizliğin yarı ömürlere de yansıdığı düşünülmektedir. Bu sebeple MCDF hesabı sonucu elde edilen yarı ömürlerin şimdiye kadar elde edilmiş en iyi sonuçlar olduğu düşünülmektedir. MCDF yöntemiyle gerçekleştirilen diğer hidrojen benzeri aktinit atomları [9-12] hesaplamalarındaki yüksek doğruluklar da bu çalışma sonuçlarının doğruluğunu desteklemektedir. Ayrıca bu çalışma ile $8g_{7/2,9/2}$ ve $9g_{7/2,9/2}$ seviyelerinin yarı ömürleri ilk defa sunulmaktadır.

Tablo 1. Hidrojen benzeri mendelevyumun (Md^{100+}) nl ($n=1-9$, $l=0-4$) seviyelerinin yarı ömürleri (s)

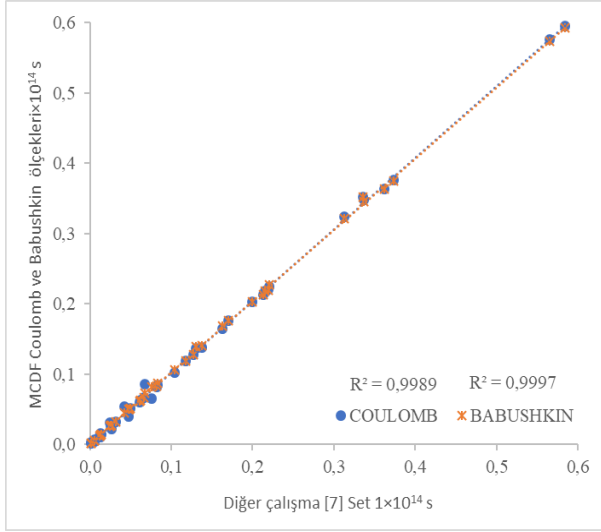
Seviye	COULOMB	BABUSHKIN	SET 1 [7]	SET 2 [7]
$2p_{1/2}$	1,3528491E-17	1,4389519E-17	1,44562E-17	1,44562E-17
$2s_{1/2}$	1,7619611E-15	1,7620497E-15	1,70579E-15	1,70579E-15
$2p_{3/2}$	2,4175462E-17	1,8257805E-17	1,79970E-17	1,79970E-17
$3p_{1/2}$	4,6340535E-17	5,5769476E-17	5,46998E-17	5,46998E-17
$3s_{1/2}$	5,0940065E-16	5,1462107E-16	5,01036E-16	5,01036E-16
$3p_{3/2}$	7,0114383E-17	5,7340757E-17	5,60488E-17	5,60488E-17
$3d_{3/2}$	1,1726102E-16	1,2156648E-16	1,15161E-16	1,15162E-16
$3d_{5/2}$	1,4223965E-16	1,4241482E-16	1,41839E-16	1,41839E-16
$4p_{1/2}$	1,1130155E-16	1,3797265E-16	1,35062E-16	1,35062E-16
$4s_{1/2}$	8,1950158E-16	8,3300468E-16	8,18178E-16	8,18178E-16
$4d_{3/2}$	2,5888981E-16	2,6738515E-16	2,57940E-16	2,57945E-16
$4p_{3/2}$	1,5973974E-16	1,3210384E-16	1,28779E-16	1,28779E-16
$4f_{5/2}$	6,2785500E-16	6,2827487E-16	6,25007E-16	6,25007E-16
$4d_{5/2}$	3,1683534E-16	3,2233192E-16	3,21196E-16	3,21196E-16

Tablo 1. Devam

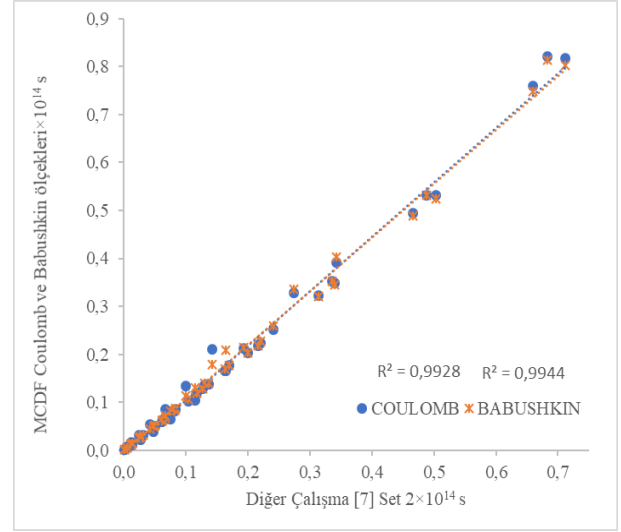
Seviye	COULOMB	BABUSHKIN	SET 1 [7]	SET 2 [7]
4f _{7/2}	6,7148888E-16	6,7130173E-16	6,69508E-16	6,69508E-16
5p _{1/2}	2,2002874E-16	2,7778712E-16	2,69767E-16	2,69767E-16
5s _{1/2}	1,3848990E-15	1,4021936E-15	1,37728E-15	1,37728E-15
5d _{3/2}	4,9110110E-16	5,0610302E-16	4,89196E-16	4,89213E-16
5p _{3/2}	3,0997733E-16	2,5624772E-16	2,47990E-16	2,47990E-16
5f _{5/2}	1,1922053E-15	1,1921802E-15	1,18217E-15	1,18217E-15
5d _{5/2}	5,9667862E-16	6,1514400E-16	6,11104E-16	6,11104E-16
5g _{7/2}	2,1365927E-15	2,1355491E-15	2,13249E-15	
5f _{7/2}	1,2794358E-15	1,2783255E-15	1,27192E-15	1,27192E-15
5g _{9/2}	2,2020977E-15	2,2009859E-15	2,19796E-15	
6p _{1/2}	3,9347207E-16	4,9719816E-16	4,73267E-16	4,73267E-16
6s _{1/2}	2,2450284E-15	2,2687958E-15	2,20827E-15	2,20827E-15
6d _{3/2}	8,4899455E-16	8,6810889E-16	8,31208E-16	8,31261E-16
6p _{3/2}	5,3442988E-16	4,4759451E-16	4,25528E-16	4,25528E-16
6f _{5/2}	2,0347126E-15	2,0277091E-15	1,99843E-15	2,00485E-15
6d _{5/2}	1,0236525E-15	1,0558385E-15	1,03883E-15	1,03884E-15
6g _{7/2}	3,6387460E-15	3,6308004E-15	3,61623E-15	
6f _{7/2}	2,1883456E-15	2,1776189E-15	2,15480E-15	2,16142E-15
6g _{9/2}	3,7560967E-15	3,7478569E-15	3,73345E-15	
7p _{1/2}	6,5459549E-16	8,2357184E-16	7,60077E-16	7,60077E-16
7s _{1/2}	3,5157432E-15	3,5205440E-15	3,36002E-15	3,36002E-15
7d _{3/2}	1,3646214E-15	1,3930376E-15	1,30630E-15	1,30644E-15
7p _{3/2}	8,6361828E-16	7,2860739E-16	6,73264E-16	6,73264E-16
7f _{5/2}	3,2346745E-15	3,2119018E-15	3,12442E-15	3,14595E-15
7d _{5/2}	1,6483109E-15	1,6907558E-15	1,63177E-15	1,63179E-15
7g _{7/2}	5,7654327E-15	5,7341377E-15	5,65515E-15	
7f _{7/2}	3,4845666E-15	3,4512547E-15	3,37253E-15	3,39492E-15
7g _{9/2}	5,9557232E-15	5,9229055E-15	5,84422E-15	
8p _{1/2}	1,0348568E-15	1,3048112E-15		1,14474E-15
8s _{1/2}	5,3101429E-15	5,3155623E-15		4,88493E-15
8d _{3/2}	2,1169323E-15	2,1494908E-15		1,93715E-15
8p _{3/2}	1,3465597E-15	1,1379149E-15		1,00309E-15
8f _{5/2}	4,9380512E-15	4,8824260E-15		4,65850E-15
8d _{5/2}	2,5178082E-15	2,5991980E-15		2,41741E-15
8g _{7/2}	8,7487720E-15	8,6604815E-15		
8f _{7/2}	5,3186280E-15	5,2424890E-15		5,02946E-15
8g _{9/2}	9,0393323E-15	8,9452986E-15		
9p _{1/2}	1,6551672E-15	2,0805968E-15		1,64182E-15
9s _{1/2}	8,2106036E-15	8,1273648E-15		6,83656E-15
9p _{3/2}	2,1093590E-15	1,7902674E-15		1,42689E-15
9d _{3/2}	3,2790472E-15	3,3536931E-15		2,74580E-15

Tablo 1. Devam

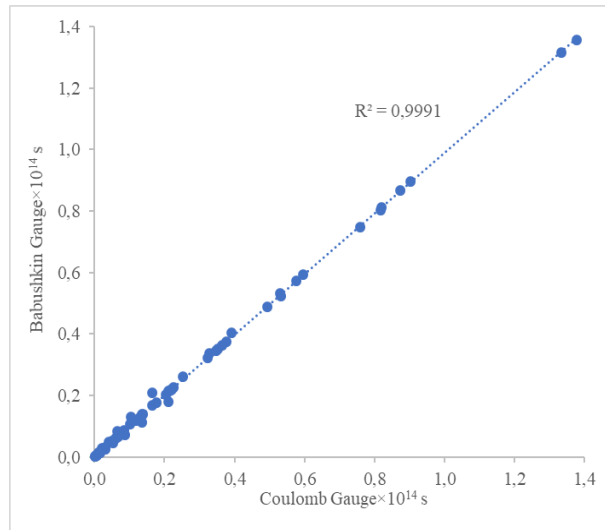
Seviye	COULOMB	BABUSHKIN	SET 1 [7]	SET 2 [7]
9f _{5/2}	7,5849746E-15	7,4849584E-15		6,59562E-15
9d _{5/2}	3,9106980E-15	4,0308353E-15		3,42320E-15
9g _{7/2}	1,3341924E-14	1,3144535E-14		
9f _{7/2}	8,1685628E-15	8,0213409E-15		7,12215E-15
9g _{9/2}	1,3780907E-14	1,3563127E-14		



Şekil 1. Md¹⁰⁰⁺'nın yarı ömürleri için yapılan MCDF hesabının iki ölçeğinin diğer çalışmanın [7] set 1 sonuçları ile karşılaştırılması



Şekil 2. Md¹⁰⁰⁺'nın yarı ömürleri için yapılan MCDF hesabının iki ölçeğinin diğer çalışmanın [7] set 2 sonuçları ile karşılaştırılması



Şekil 3. Md¹⁰⁰⁺'nın yarı ömürleri için yapılan MCDF hesabının iki ölçeğinin birbirini ile karşılaştırılması

IV.SONUÇ

Bu çalışma ile hidrojen benzeri mendelevyumun (Md^{100+} , $Z=101$) tersinir foton etkileşimini, kuantum elektrodinamik katkıları ve korelasyonu dikkate alan MCDF yöntemiyle, yarı ömürleri yüksek hassasiyetle hesaplandı. Elde edilen sonuçlar mevcut kaynaklardaki tek teorik çalışma ile iyi uyumludur hatta MCDF sonuçlarının karşılaştırma değerlerinden daha hassas ve doğru olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışma ile 8g ve 9g seviyelerinin yarı ömürleri ilk kez sunuldu. Bu iyonla ilgili elde edilen MCDF sonuçlarının daha sonra yapılacak olan teorik ve deneysel çalışmalara faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Pal'chikov, V. G., "Relativistic transition probabilities and oscillator strengths in hydrogen like atoms," *Physica Scripta*, vol. 57, pp. 581–593, 1998.
- [2] NIST Atomic Database. [Online]. Available: <http://www.fisica.unam.mx/research/table/spectra/1el/>
- [3] Johnson, W. R. and Soff, G., "The lamb shift in hydrogen-like atoms, $1 \leq Z \leq 110$," *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, vol. 33, pp. 405–446, 1985.
- [4] Yerokhin, V. A. and Shabaev, V. M., "The lamb shift in hydrogen-like atoms, $1 \leq Z \leq 110$," *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, vol. 44, pp. 033103 1–55, 2015.
- [5] Jitrik, O. and Bunge, C. F., "Transition probabilities for hydrogen-like atoms," *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, vol. 33, no. 4, pp. 1059–1070, 2004.
- [6] Jitrik, O. and Bunge, C. F., "Salient features of electric and magnetic multipole transition probabilities of hydrogen-like systems," *Physica Scripta*, vol. 69, no. 4, pp. 196–202, 2004.
- [7] Atomic transition probabilities for hydrogen-like atoms [Online]. Available: <http://www.fisica.unam.mx/research/tables/spectra/1el/index.shtml>,
- [8] Dyllal, K. G., Grant, I. P., Johnson, C. T., Parpia, F. A., and Plummer, E. P., "GRASP: a general-purpose relativistic atomic structure program," *Computer Physics Communication*, vol. 55, pp. 425–456, 1989.
- [9] Ürer, G., "Energies and radiative transitions (E1, E2, and M1) for hydrogen-like thorium," *Canadian Journal of Physics*, vol. 94, pp. 1138–1141, 2016.
- [10] Ürer, G., "A study for hydrogen like lawrencium," *Canadian Journal of Physics*, (in review).
- [11] Ürer, G., "A structure calculation for hydrogen like nobelium," *Sakarya University Journal of Science* (in review).
- [12] Ürer, G., "The electric dipole transitions of hydrogenlike nobelium," *Beykent Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* (in review).
- [13] Grant, I. P., *Relativistic quantum theory of atoms and molecules*, Springer, 2007.
- [14] Fischer, C. F., Brage T., and Jönsson, P., "Computational atomic structure-an MCHF approach," Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing, 1977.

Araştırma Makalesi/Research Article

İşaret Parmağı Hareketini Taklit Eden Eksik Tahrikli Dış İskelet Geliştirilmesi

Development of Index Finger Movement Imitating Underactuated Exoskeleton

Melih CANLIDİNÇ^{1*}, Mustafa GÜLEŞEN², Fatih Mehmet BOTSALI³

Gönderme Tarihi: 02.03.2018

Düzeltilme Tarihi: 30.04.2018

Kabul Tarihi: 24.05.2018

Öz- İnsanın günlük faaliyetlerde en çok kullandığı uzvu el ve parmaklarıdır. Bu çalışmada, çeşitli nedenlere bağlı olarak el parmaklarının hareketinde kayıp oluşan hastaların rehabilitasyonu için eksik tahrikli bir parmak eksoskeletonu (dış iskeleti) tasarlanarak prototipi üretilmiş, üretilen dış iskelet farklı kullanıcıların parmağına bağlanarak denenmiş, geliştirilen dış iskelet ile gerçekleştirilen parmak hareketi doğal parmak hareketi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. İşaret parmağı için geliştirilen dış iskelet 3 mafsala sahip olup tek mini servo motorla tahrik edilmektedir. Dış iskelet, 2 erkek ve 2 kadın kullanıcı işaret parmaklarında, 3 farklı tahrik kablosu açısı değerinde (20°, 27.5°, 35°) çalıştırılarak parmak eklemlerinde oluşan açılar kamera kayıtları kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen değerler kullanıcılara ait doğal parmak fleksiyon hareketiyle karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler- parmak rehabilitasyonu, eksoskeleton, fleksiyon

Abstract Hands and fingers are among the most actively used organs of people in their daily activities. In this study, a prototype underactuated hand exoskeleton was designed and produced for rehabilitation of patients suffering loss of finger motion. After the design and production stage, the exoskeleton was tested on fingers of different users, and evaluated in comparison with natural finger motions. The exoskeleton, developed for rehabilitation of index finger, consists of three joints and is driven by a single miniature servomotor. The exoskeleton was operated on two male and three female user's index fingers at three different drive cable angles (20°, 27.5°, 35°) and the resulting angles on finger joints were measured using the camera records. The obtained values were compared with the natural finger flexion motions of the users.

Keywords- finger rehabilitation, exoskeleton, flexion

I. GİRİŞ

İnsan eli, hem bir duyu organı hem de uygulayıcı organ olarak, kişinin çevreyle olan iletişimde ve günlük yaşamında bağımsız olarak hareket edebilmesinde önemli rol oynar [1]. El rehabilitasyonunda temel prensip, uygulanan tedavi metodunun yaralanan elin geriye kalan fonksiyonel kapasitesini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek olduğundan tedavi bir ekiple birlikte koordinasyon içinde yapılmalıdır [2].

Çok sayıda araştırmacı rehabilitasyon ve yardımcı uygulamalar için el/parmak eksoskeletonları geliştirmiştir. Rehabilitasyon eksoskeletonları hastalara elin motor fonksiyonlarının iyileştirilmesine yardımcı olacak egzersizler sağlar. Rehabilitasyon egzersizleri eksoskeleton tarafından sürülen pasif hareket veya direnç kuvvetine karşı eksoskeleton tarafından yaptırılan aktif hareket şeklinde olabilir.

^{1*} Sorumlu yazar iletişim: melih.canlidinc@idpu.edu.tr

Makine Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, Türkiye

İletişim: mustafa.gulesen@dpu.edu.tr, fbotsali@selcuk.edu.tr

Makine Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

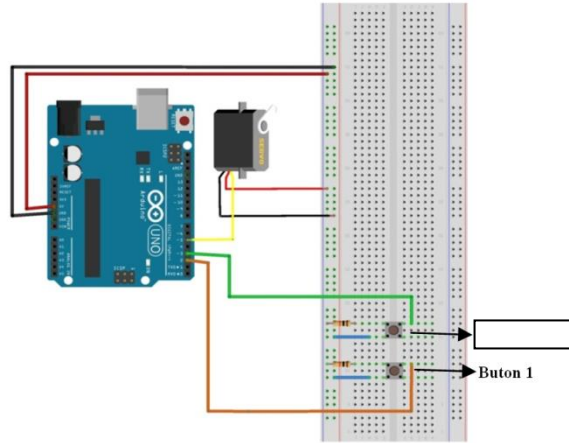
Parmak rehabilitasyonu için yapılan önceki çalışmalar incelendiğinde farklı mekanik yapı tasarımları ve farklı kontrol sistemleriyle çalışan parmak eksoskeletonları (dış iskelet) kullanıldığı görülmüştür. Son yıllarda rehabilitasyon robotları ve manipülatörleri konularında birçok çalışma yapılmıştır. Tong vd., metakarpal falanks ve proksimal falanks (metacarpal phalange, MCP ve proximal phalangeal, PIP) eklemlerini ikili olarak hareket ettirebilen ve lineer eyleyici tahrik edilen, 1 serbestlik derecesine sahip, 5 parmak takımını içeren ve dört farklı çalışma modu olan bir eksoskeleton üretmişlerdir [3]. Mulas ve arkadaşları, başparmak ve diğer parmakların fleksiyon hareketinin kabloların iki elektrik motoruyla tahriklenmesiyle, ekstansiyonun ise yaylarla yapıldığı ve hareketin elektromiyografi (EMG) sinyalleriyle kontrol edildiği bir cihaz geliştirdiler [4].

Şekil bellekli alaşımlar (shape memory alloy, SMA) yüksek elektrik direncine sahip olduğundan elektrik akımı geçtiği sıradaki ısı üretimi SMA eyleyicinin çalıştırılmasına olanak sağlayan metottur [5]. Moromugi vd. kavrama kuvvetine destek vermek için bir pnömatik silindire tahrik edilen bir el dış iskeleti geliştirmişlerdir.

Cihazda pnömatik silindir hareketinin eklemlerde senkronize hareket oluşturması için birbirine bağlanmış 3 küçük mafsalla tahrik edilen işaret parmağı vardır. Silindirin ekstansiyonu sırasında eksoskeleton sabitlenmiş başparmağına doğru kavrama hareketi oluşturur. Kullanıcı hareket istemi önkola yerleştirilmiş olan bir kas sertlik sensörü (muscle hardness sensor) kullanılarak algılanır. Deri üzerinde bir mekanik girinti sağlandığında kas sertlik sensörü basıncı ölçer. Kasın altındaki sensör aktif olduğunda, kasın sertliğindeki artış ölçülen basıncın yükselmesine neden olur [6].

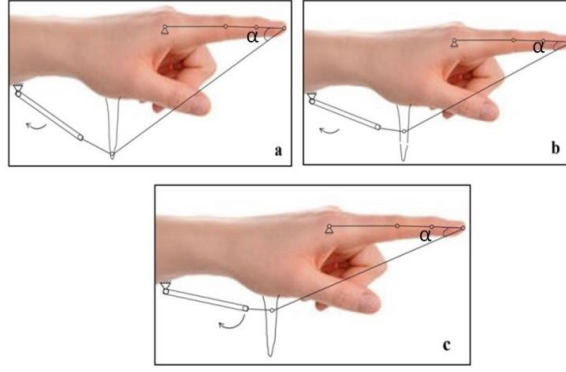
II. DIŞ İSKELET TASARIMI VE MATERYAL SEÇİMİ

Parmak dış iskeleti tasarımında gövde ve parmak uzuv parçalarında, toksik madde içermeyen, doğada geri dönüşümü olan (toprakta çözünebilen), dayanımı yüksek ve ısıyla tekrar şekillendirilebilen "polycaprolactone" polimer malzeme kullanılmıştır. İşaret parmağı uzuvları hareketinde her bir uzuv için eyleyici kullanmak yerine tek eyleyici ile çalışabilecek eksik tahrikli dış iskelet tasarlanmıştır. Eyleyici olarak dc servo motor (mini servo) ve kontrol kartı olarak da "Arduino Uno" kartı seçilmiştir. Tasarımdaki parmak eklemlerinin hareketi için hazırlanan, servo kontrol devresi bağlantıları gösterimi, Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Servo motor kontrolü için kurulan devre. Fleksiyon hareketini gerçekleştiren Buton 1, ekstansiyon hareketini gerçekleştiren Buton 2.

Tasarlanan dış iskeletin, servo motor ile hareketini sağlıklı şekilde gerçekleştirebilmesi için tahrik kablosu açı değerlerinin üst ve alt sınırları 20° - 35° aralığında olduğu tespit edilmiştir. Parmak dış iskeleti kinematik tasarımı gösterimi, farklı tahrik kablosu farklı açı değerleri için (20° , 27.5° , 35°) Şekil 2' de verilmiştir. Tahrik kablosu prototip alt gövde parçasındaki ayarlanabilir destek parçasından geçerek işaret parmağı ucunda sonlanmaktadır. Servo motor ile tahrik edilmesi ile parmak ucundan çekilen tahrik kablosu işaret parmağı fleksiyon hareketini gerçekleştirmektedir.

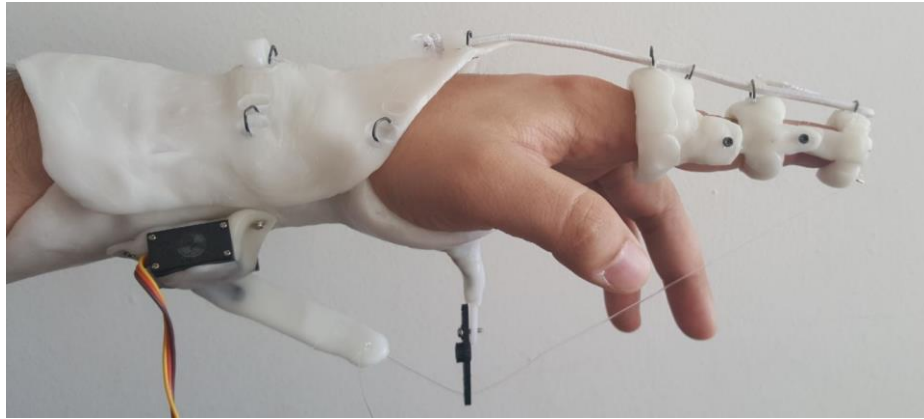


Şekil 2. Eksoskeleton kinematik tasarımı; a. Tahrik kablosu açı değeri $\alpha=35^\circ$, b. Tahrik kablosu açı değeri $\alpha=27,5^\circ$, c. Tahrik kablosu açı değeri $\alpha=20^\circ$ [7]

III. ROBOT PROTOTİP ÇALIŞMASI

El parmak fonksiyonlarının rehabilitasyonu amacıyla tasarlanan parmak dış iskeleti Şekil 3'te görülmektedir. Bu tasarım doğal parmak hareketini taklit edecek, eklemlerin hareketini gerçeğe uygun şekilde gerçekleştirebilmek amacıyla oluşturulmuştur. Dış iskeletin parmaklarda kullanılan parçaları elin biyomekanik yapısına uygun olarak şekillendirilmiştir.

Fleksiyon hareketi, mini servomotorun parmağı, parmak ucuna bağlı olan tahrik kablosu ile harekete geçirmesiyle gerçekleşirken, ekstansiyon hareketi mini servomotorun ters yönde hareket etmesi ve parmak üst kısmından gövdeye gerdirilmiş olan lastik ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. El dış iskeleti robot prototip parçaları [7].

A. Geliştirilen Parmak Dış iskelet Performansının Değerlendirilmesi

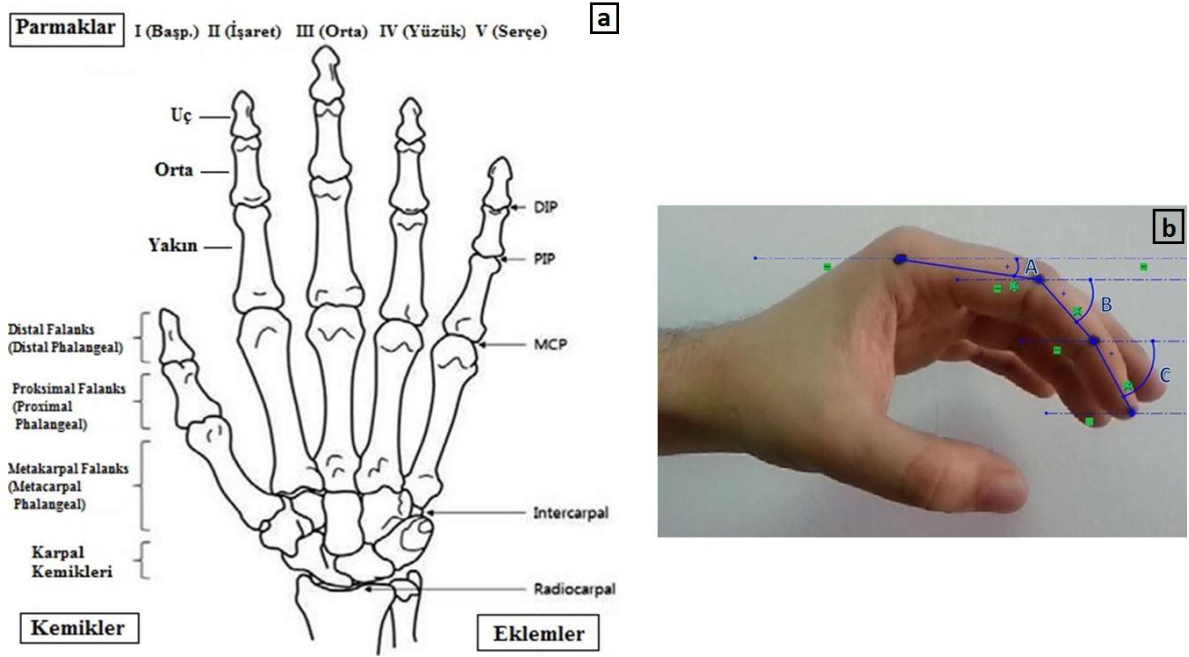
Üretilen parmak için 4 farklı kişinin (2 erkek, 2 bayan) işaret parmağına bağlanarak çalıştırılmıştır (Çizelge 1). Tüm kullanıcılarda, farklı tahrik kablosu açıları kullanılarak tahrik edilen dış iskelet ile sağlanan işaret parmağının fleksiyon hareketleri fotoğraflanarak izlenmiştir. Fleksiyon hareketi sırasında dış iskeletin işaret parmağına yaptırdığı hareketin, doğal el hareketine uygunluğunu değerlendirmek üzere işaret parmağını oluşturan kemikler arasındaki açısal değişim ölçülmüştür (Şekil 3).

Tablo 1. Parmak dış iskeleti denenen kişilerin parmak ölçüleri.

Dış iskeleti kullanan kişiler	İşaret parmağı uzunluğu (mm)	Türk öğrencilere ait İşaret parmağı uzunluğu (mm)*
E ₁	76	66,92 - 83,49
E ₂	73,5	
K ₁	66,5	62,05 - 75
K ₂	64	

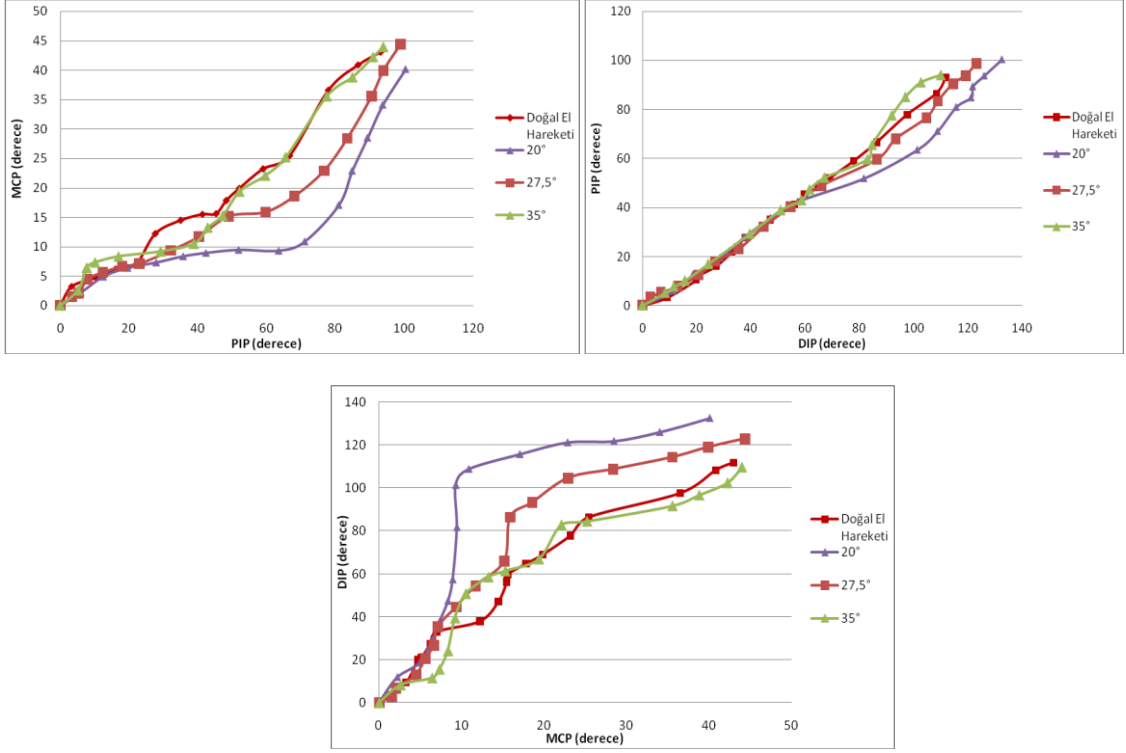
* E. Cakit vd., 92 erkek 73 kadın diş hekimi öğrencisi üzerinde yaptıkları elin antropometri değerlerini belirleme çalışması kullanılmıştır [8].

Bu açı değişimini tespit etmek için el dış iskeleti robot prototipin çalışması kamera yardımıyla kayıt altına alınmıştır. Daha sonra kaydedilen bu videodan "Video Image Master" adındaki yardımcı bir bilgisayar programı kullanılarak fotoğraflar çıkarılmıştır. El işaret parmağını uzuvlarının fleksiyon hareketi boyunca yapmış olduğu açısal değişimi hesaplayabilmek için "Solidworks" CAD programı kullanılarak her bir görüntü üzerinde çalışılmıştır. Fleksiyon hareketi süresince çıkarılan fotoğraflar üzerinde şekilde görüldüğü gibi işaret parmağı uzuvlarının açı hesaplamaları yapılmıştır (Şekil 4).

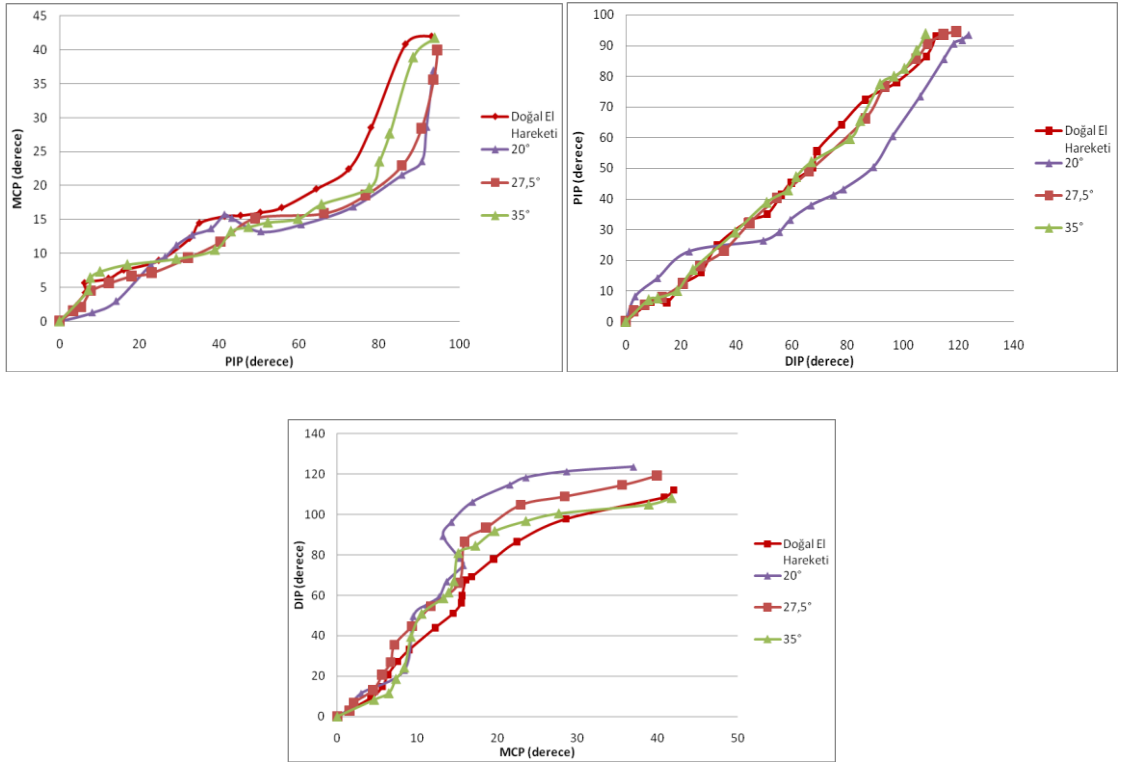


Şekil 4. a. Parmak uzuvları yapısı [9], b. İşaret parmağı uzuv açıları; A-MCP, B-PIP, C- DIP.

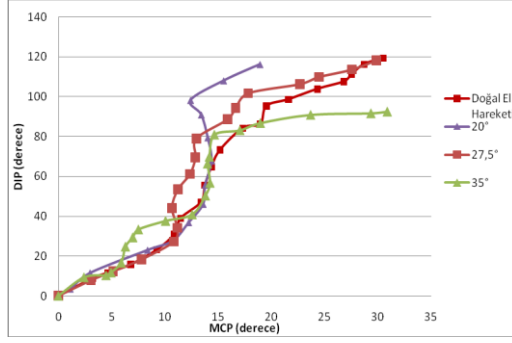
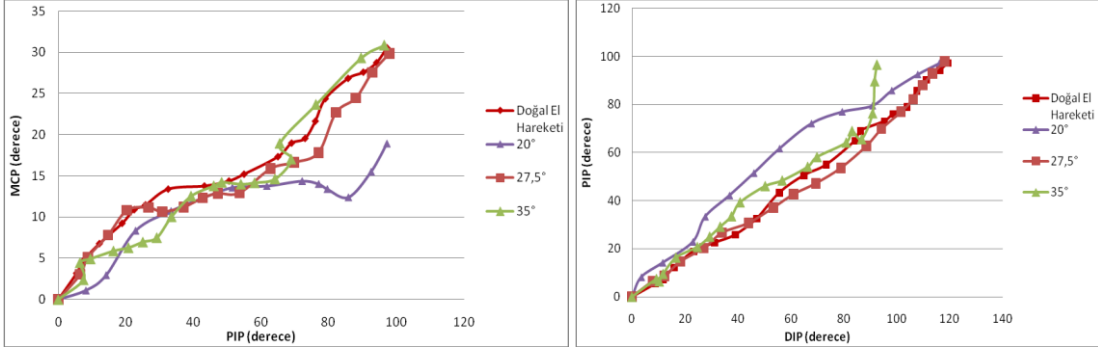
İşaret parmağının fleksiyon hareketi sırasında alınan görüntüler üzerinden kemik açıları ölçülerek uzuvlar arasındaki (MCP-PIP-DIP eklemlerinin birbirleri ile yaptıkları) açılardaki değişiklikler, doğal el hareketiyle karşılaştırılmalı olarak; E₁ kişisi için Şekil 5, E₂ kişisi için Şekil 6, K₁ kişisi için Şekil 7 ve K₂ kişisi için Şekil 8 'deki grafiklerde verilmiştir.



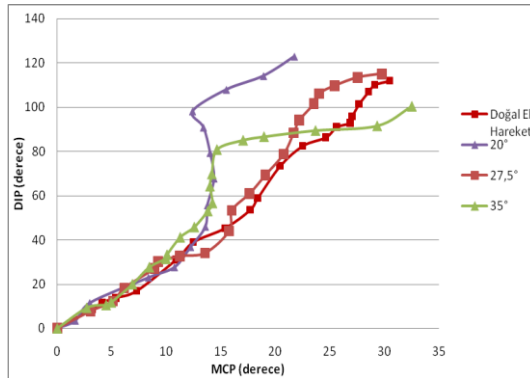
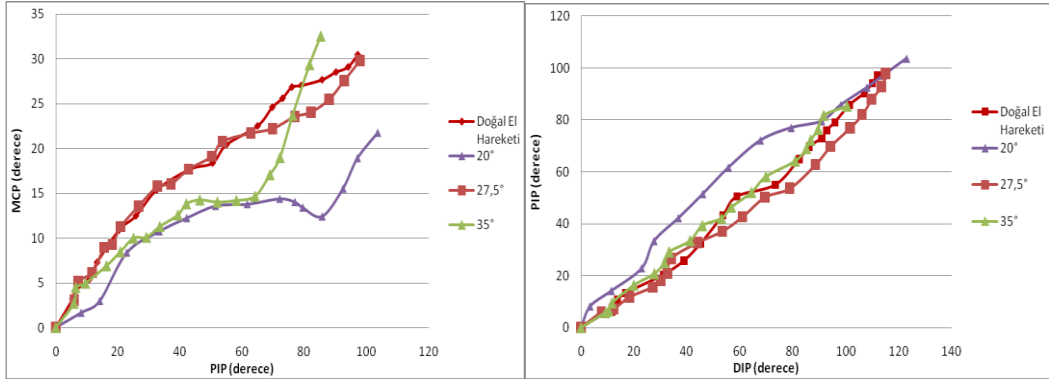
Şekil 5 E₁ için farklı tahrik kablosu açılarında işaret parmağı fleksiyon hareketine ait MCP-PIP-DIP eklemlerindeki değişim.



Şekil 6. E₂ için farklı tahrik kablosu açılarında, işaret parmağı fleksiyon hareketine ait MCP-PIP-DIP eklemlerindeki değişim.



Şekil 7. K₁ için farklı tahrik kablosu açılarında, işaret parmağı fleksiyon hareketine ait MCP-PIP-DIP eklemlerindeki değişim.



Şekil 8. K₁ için farklı tahrik kablosu açılarında, işaret parmağı fleksiyon hareketine ait MCP-PIP-DIP eklemlerindeki değişim.

IV. SONUÇLAR

El parmaklarındaki hareket kayıplarının rehabilitasyonu amacıyla kullanılmak üzere tek eyleyici ile eylenecek eksik tahrikli bir parmak dış iskeleti tasarlanarak prototip üretimi yapılmıştır. Geliştirilen parmak dış iskeleti üç farklı tahrik kablosu açısı kullanılarak tahrik edilmiştir. Dışiskelet yardımıyla hareket ettirilen işaret parmağı fleksiyon hareketine ait veriler değerlendirilmiş, geliştirilen parmak dış iskeletinin oluşturduğu parmak hareketinin doğal fleksiyon hareketine göre maksimum sapması MCP ekleminde 20° tahrik açısında %96, 27,5° tahrik açısında %63, 35° tahrik açısında %25; PIP ekleminde 20° tahrik açısında %71, 27,5° tahrik açısında %48, 35° tahrik açısında %21; DIP ekleminde 20° tahrik açısında %81, 27,5° tahrik açısında %54, 35° tahrik açısında %18 olarak ölçülmüştür.

Elde edilen bağımlı hatalar değerlendirildiğinde, erkek kullanıcılar için doğal parmak hareketine en yakın hareket 35° tahrik kablosu açısında, kadın kullanıcılar için doğal parmak hareketine en yakın hareket 27,5° tahrik kablosu açısında elde edilmiştir.

Bundan sonraki çalışmalarda diğer tüm el parmakları için dış iskelet geliştirilmesi ve geliştirilen dış iskeletin rehabilitasyondaki başarısını değerlendirmek için çalışmaları yapılması planlanmaktadır. Eyleyici sayısı artırılarak gerçek parmak hareketine daha yakın hareket sağlayabilen dış iskeletler geliştirilebilir. Geliştirilen dış iskeletin performansı insan denemesi öncesinde uygun Bilgisayar Destekli Mühendislik (CAE) araçları kullanılarak yapılan simülasyonlarla doğrulanabilir. Doğal el hareketini tanımlayan bir veri tabanı oluşturularak değerlendirmelerin daha objektif yapılması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- [1] B. Kuran, *El Rehabilitasyonu. Oğuz H.Tıbbi Rehabilitasyon*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapları, s. 575-595, 1995.
- [2] AH. Schutt, KA. Bengston, *Hand Rehabilitation. In: De Lisa JA, Gans BM (eds). Rehabilitation Medicine Principles and Practise*. Philadelphia: Lippincott-Raven,s. 1717-32, 2011.
- [3] Tong, K. Y, Ho, S. K., Pang, P. M. K., Hu, X. L., Tam, W. K., Fung, K. L., Wei, X. J., Chen, P. N. ve Chen, M., “An intention driven hand functions task training robotic system”, *Proc. of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, s. 3406-3409, 2010.
- [4] Mulas, M., Folgheraiter, M. ve Gini, G., An EMG- controlled exoskeleton for hand rehabilitation, *Proc. of the 9th International Conference on Rehabilitation Robotics* , s. 371-374, 2005.
- [5] Makaran, J. E., Dittmer, D. K., Buchal, R. O. ve MacArthur, D. E., “The SMART Wrist-Hand Orthosis (WHO) for Quadriplegic Patients”, *Journal of Prosthetics and Orthotics*, 5, No. 3, s. 73-76,1993.
- [6] Moromugi, S., Koujina, Y, Ariki, S., Okamoto, A., Tanaka, T., Feng, M. Q. ve Ishimatsu, T., “Muscle stiffness sensor to control an assistance device for the disabled”, *Artificial Life and Robotics*, 8, No. 1, s.42-45, 2004.
- [7] Canlıdınç M., *Doğal Parmak Hareketini Gerçekleştirebilecek Eksoskeleton Geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Makine Mühendisliği A.B.D., 2016.
- [8] Cakit, E., Durgun, B., Cetik, O., Yoldas, O., “A Survey of Hand Anthropometry and Biomechanical Measurements of Dentistry Students in Turkey”, *Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries*, No.24, s. 739-753, 2014.
- [9] Grant Boileau, JC., *Anatomi Atlası*, Çeviri: Kuran O., İstanbul: Güven Kitabevi, s. 7789, 1977.

Derleme Makale/Review Article

Organik Sentezlerde ve Biyolojik Sistemlerde Mikrodalga Etki

Microwave Effect in Organic Synthesis and Biological Systems

Bilge EREN^{1*}, Yasemin SOLMAZ²

Gönderme Tarihi: 28.12.2017

Düzeltilme Tarihi: 09.03.2018

Kabul Tarihi: 29.03.2018

Öz-Günümüzde organik kimya alanında klasik ısıtma yöntemleri (su ve yağ banyoları, ısıtıcı tablalar, ceketli ısıtıcılar vb.) yerine mikrodalga sentez sistemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Mikrodalgalar, organik reaksiyonlarda verim, hız, seçicilik ve tekrarlanabilirlik artışı gibi önemli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca reaksiyonların çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmesine imkan oluşturduğundan çevreye zararsız, temiz bir sentetik yol oluşturan modern bir ısıtma yöntemidir. Mikrodalga ısıtma ile birçok sentez, reaktiflerde bozunma olmadan dakikalarla ifade edilebilecek kadar kısa sürelerde ve oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda kimyasal uygulamalarda ve besin hazırlama işlemlerinde oldukça yaygınlaşmış oluşu mikrodalgaların mikroorganizmadan gelişmiş canlılara kadar biyolojik sistemler üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini merak konusu haline getirmektedir. Bu çalışmada mikrodalgaların organik sentezler ve biyolojik sistemler üzerine etkileri birlikte değerlendirilmiştir. Özellikle mikrodalga ışının dielektrik karakterinin sebep olduğu ve bazı durumlarda belirgin reaktivite ve seçicilik artışları sağlayan özel mikrodalga etkinin kaynağı araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler- mikrodalga, sentez, özel mikrodalga etki, biyolojik etki

Abstract- Instead of conventional heating methods, (water and oil baths, hot-plates, jacket heaters, etc.) microwave synthesis systems have begun widely to be used in the field of organic chemistry nowadays. Microwaves provide important advantages in organic reactions such as yield, rate, selectivity and reproducibility enhancement. As it allows reactions to be carried out in a solvent free environment, it is also a modern heating method that creates a clean synthetic path that is harmless to the environment. By means of microwave heating, various synthesis were carried out in very short times, with quite higher yields and without degradation. In recent years, widespread usage of them in chemical applications and food preparation processes made the positive and negative effects of microwaves on biological systems from microorganisms to advanced organisms become the subject of interest. In this study, the effects of microwaves on organic synthesis and biological systems was evaluated together. Particularly, the origin of the specific microwave effect, which is caused by the dielectric characteristic of the microwave irradiation and which provides significant reactivity and selectivity increases in some cases, has been investigated.

Keywords- microwave, synthesis, specific microwave effect, biological effect

I. GİRİŞ

Mikrodalga ışınlarının kullanımı maddeleri ısıtma özelliği gösterdiklerinin fark edildiği 1946 yılından bu yana besinlerin ısıtılması, sterilizasyon, pastörizasyon, kurutma işlemleri, petrokimya, biyoteknoloji ve farmakoloji gibi pek çok endüstriyel alanda oldukça yaygınlaşmıştır [1-3]. Mikrodalgaların kimyada kullanımı 1970 sonlarında maddelerin kurutulması, külleme, parçalama, ekstraksiyon gibi işlemlerle başlamaktadır. 1990'larda organik sentez amaçlı ticari mikrodalga cihazların üretilmesi ile birlikte organik bileşiklerin sentezinde tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir [2].

Organik sentezlerde kullanılan mikrodalgalarla ısıtma tekniği klasik ısıtma yöntemlerine göre pek çok avantajlar sağlamaktadır. Daha önceleri reaksiyonların ısıtılmasında kullanılan ısıtıcı tablalar, yağ banyoları, kum banyoları, ceketli ısıtıcılar gibi klasik ısı transfer cihazlarında ısıtma oldukça yavaş olup önce reaksiyon

^{1*} Sorumlu yazar iletişim: bilge.eren@bilecik.edu.tr

² İletişim: yaseminnsolmazz@hotmail.com

^{1,2} Kimya Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye.

kabı ısınır. Isı transferi dış kısımdan içe doğru iletim yolu ile, molekülün termal iletkenliğine bağlı olarak yavaşça gerçekleşir. Reaksiyon kabı çeperlerinde duvar etkisi olarak da adlandırılan aşırı ısınmalar oluşabilir ve reaktiflerde bozunma ihtimali artar. Buna karşılık mikrodalga ısıtmada ısınma polar moleküllerin veya iyonik türlerin elektrik alanla etkileşimi sonucu oluşur. Enerji transferi iç bölgelerden dışa doğrudur. Önce reaktifler ve çözücü sonra reaksiyon kabı ısınır. Sıcaklık artışı reaksiyon karışımının her bölgesinde aynı oranda gerçekleşir. Bu sebeplerle, ısınma olayı daha hızlı gerçekleşir, önemli miktarda enerji tasarrufu sağlanır, ürünlerin saflığında artış, yan ürün ve bozunma ürünleri oluşumunda azalma gözlenir [1-2, 4-5]

Klasik ısıtma yöntemlerine göre reaksiyonların hızında 10-1000 katlara varan hız artışları sağlayabilmektedir. Reaksiyonlarda klasik metotlara göre çok daha yüksek verimler sağlanmıştır. Mikrodalga koşullarda daha polar geçiş haline sahip reaksiyon daha istemlidir. Bu sebeple yarışmalı reaksiyonlar söz konusu ise seçicilikte belirgin artışlar ortaya çıkabilmektedir [6].

Organik sentezler için özel olarak geliştirilmiş mikrodalga reaktörlerde sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon şartları düzenli olarak takip edilebildiği için reaksiyonların tekrarlanabilirliği ve yeniden üretim artar. Geliştirilen çok modlu reaktörler birden çok reaksiyonun farklı kaplarda aynı anda yürütülmesi yada büyük reaksiyon kaplarında büyük miktarlarda çalışabilme imkanı sağlar [7].

Çok bileşenli (kombinatoryal) sentezde mikrodalga kullanımı önemli bir yere sahiptir. Bu yaklaşımda tek basamakta birden çok ürün elde edilmesi ve reaksiyon bileşiminin değiştirilerek ürün çeşitliliğinin artırılabilmesi sebebiyle özellikle sentetik ilaçların geliştirilmesinde oldukça büyük faydalar elde edilebilmektedir [8-9]. Ayrıca çözücü kullanımı çok aza indirildiği hatta tamamen ortadan kalktığı için diğer yöntemlere göre daha çevreci bir yaklaşım ortaya koymaktadır [9-10].

Yeşil kimya, kimyasal prosesleri negatif çevresel faktörleri azaltmak veya tamamıyla ortadan kaldırmak yolu ile dizayn etmeyi, kimyasalların atık ürünleri azaltarak, toksik olmayan bileşenler kullanarak ve daha yüksek verimlerle üretimini hedefler [11]. Mikrodalgalar çözücüsüz reaksiyona imkan sağlaması, reaksiyonların hızlarında, verimlerinde ve seçicilik oranlarında artış oluşturmaları ve yan ürün oluşumunu azaltmaları yönleri ile yeşil kimya hedefine yönelik modern bir ısıtma yöntemidir [6].

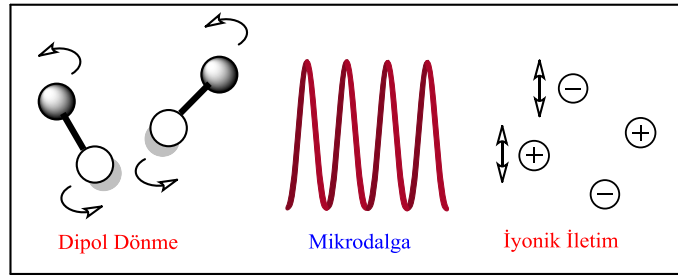
II. MIKRODALGALARIN ÖZELLİKLERİ VE MADDE İLE ETKİLEŞİMİ

Dalga boyu 1mm-1m, frekansı ise 0,3-300 GHz bölgesinde yer alan mikrodalga ışınma elektromanyetik spektrumda IR ile radyo dalgaları arası bölgede bulunmaktadır. Haberleşme ve radar frekansları ile çakışma olmaması için laboratuvar çalışmalarında, ısıtma amaçlı olarak en çok 2,45 GHz'lik (12,2 cm) ışınların kullanımı tercih edilir.

Mikrodalga fotonunu, enerjisi çok düşük olduğu için ($\sim 0,037$ kkal/mol) organik bir molekülün yapısını iyonlaştırma veya bağlarını kırma şeklinde etkileyemez. Sadece absorbe edildiği maddelerin kinetik enerjilerini artırarak hızlı ısınma sağlar ve aktivasyon enerjisinin daha kısa sürede aşılmasına sebep olur [1].

Maddeler mikrodalgalara karşı farklı tür davranış gösterirler. Kükürt, teflon, kağıt, cam, plastik gibi maddeler mikrodalgaları geçirdikleri halde kendileri ısınmadıklarından mikrodalga cihazlar için reaksiyon kabı olarak tercih edilirler. Metaller mikrodalga yansıtıcı maddeler olmaları sebebiyle cihaz içerisine konmaları tehlike oluşturmaktadır. Mikrodalga ışınlarını absorbe ederek hızlıca ısınabilen polar çözücü ve organik reaktifler ise mikrodalga ısıtma çalışmaları için hedef maddelerdir [12].

Mikrodalga etkisi ile ısınmaya elektrik alan bileşeni sebep olduğundan dielektrik ısınma adını alır. Mikrodalga absorblayıcı maddeler yapılarına göre iki farklı mekanizmaya göre ısınırlar [1,2] (Şekil 1.); Dipol dönme, polar moleküllerin ısınmasından sorumlu olan mekanizmadır. Dipoller dış elektriksel alana duyarlıdır ve dönerek alanla aynı fazda hareket etmek isterler. Fakat moleküller arası kuvvetlerin engellemesi sebebiyle bu alanı takip edemezler. 2450 MHz'lik mikrodalga ışınmanın elektrik alan bileşeni 1 dakikada $4,9 \times 10^9$ kez salınım yapmaktadır. Bu değerdeki bir elektriksel alan dipollerin değişen elektriksel alana cevap verebilmelerine yetecek ölçüdedir ve dönmelerini sağlar. Fakat frekans, alanı tam olarak takip edilebilecek bir dönme için yeterli miktarda yüksek değildir. Bu sebeple, dipol elektriksel alanla aynı hizaya gelebilmek için yeniden yönelirken alan tekrar değişir ve alan ile dipollerin yönelimi arasında faz farkı oluşur. Bu faz farkı dipolde moleküler çarpışmalar ve sürtünmeler sonucu enerji kayıplarına sebep olur ve dielektrik ısınma oluşur [2]. Moleküllerin polaritesi arttıkça elektrik alanla etkileşim artacağından daha hızlı bir ısınma gerçekleşir. Diğer türdeki ısınma mekanizması ise iyonların veya iyonik türlerin ısınmasından sorumlu iyonik iletim mekanizmasıdır. Mikrodalga ışının titreşim yapmakta olan elektromanyetik alan bileşeni bir elektrolit içerisindeki iyonların veya elektronların da titreşimine neden olur. Sonuçta bir elektrik akımı oluşur. Bu akım bir iç direnç oluşturur ve ısınma gerçekleşir. İletim mekanizması ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipol dönmeye göre daha güçlü bir etkileşimdir. Bu sebeple iyonlar içeren musluk suyu saf suya göre mikrodalgada daha kısa sürede ısınır [1,2].



Şekil 1. Mikrodalga ile ısıtma metotları.

Mikrodalga ışınlarına (2.45 GHz) maruz kalan polar çözücüler normal kaynama noktalarının 13-26 °C üzerinde kaynamaya başlarlar. Mikrodalga dielektrik ısıtmanın sebep olduğu oluşan bu olaya süper ısınma etkisi, oluşan yeni kaynama noktasına ise gecikmiş kaynama noktası (GKN) adı verilir. Polar çözücülerde gerçekleştirilen reaksiyonlardaki hız artışının sebebi süper ısınma etkisi ile açıklanır. Kaynamanın gecikme sebebi, kaynama olayının başlamasını sağlayan başlatıcı kabarcıkların oluşumunun mikrodalga etki ile geciktirilmesidir. Mikrodalga ısıtmada reaksiyon kabı ısınmadığı için içeriden dışarıya doğru düzenli bir ısıtma oluşur. Kap çeperleri ile temas eden bölge geç ısınacağından kaynama için gerekli kabarcık oluşumu ve dolayısıyla kaynama gecikir. [2]. Çoğu organik çözücü reaksiyon kabının iç yüzeyini çok iyi ıslatır. Bu durum kaynamayı başlatan kabarcık oluşumunu azaltır. Sonuç olarak aktif kabarcık bölgesi sayısı azalır ve GKN değerleri yükselir. Örneğin aseton, asetonitril, etanol, DMF gibi organik çözücülerin mikrodalgadaki GKN değerleri oldukça yüksek olup normalden 25, 26, 24, 17 °C daha yüksek sıcaklıkta kaynarlar. Diğer yandan su ısıtma yeteneği zayıf olduğundan aktif kabarcık bölgesi sayısı daha çoktur ve GKN değeri normalden sadece 4 °C yüksek olup 104 °C'dir. Suyun ısıtma kabiliyetini artırmak amacıyla çok az miktarda deterjan ilave edildiğinde daha yüksek GKN'ına ulaşılmıştır (110 °C ve 118 °C gibi).

III. ORGANİK SENTEZLERDE MİKRODALGA ETKİ

Mikrodalga yardımcı organik reaksiyonlardaki hız artışı iki temel faktöre dayandırılarak açıklanmaktadır. Bunlar sıcaklığa bağlı etkiler ve sıcaklıktan bağımsız "özel mikrodalga etkiler" şeklinde adlandırılmıştır. Reaksiyon esnasında sıcaklık profilindeki değişimler, hızlı enerji transferinin sebep olduğu sıcak noktalar ve çözücülerin normal kaynama noktalarından daha yüksek sıcaklıklarda kaynaması (süper ısıtma) gibi faktörler sıcaklığa bağlı etkileri oluşturur [4]. Reaksiyon hız sabiti k, Arrhenius denkleminde tanımlanır;

$$k=A \cdot e^{(-E_a/RT)}$$

Denklemdaki pre-eksponensiyel faktör olan A terimi ($L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$), reaksiyon için gerekli uygun geometrideki çarpışmaların frekansına, E_a (ΔG^\ddagger) aktivasyon enerjisi (kJ/mol) olmak üzere $e^{(-E_a/RT)}$ terimi ise reaksiyon için gerekli minimum enerjili moleküllerin oranına karşılık gelmektedir. Mikrodalgaların, Arrhenius denklemindeki sıcaklığı içeren parametreyi etkilediği düşünülmüştür. Sıcaklıktaki artış moleküllerin hareketini ve buna bağlı olarak çarpışma sayısını artıracaktır [1].

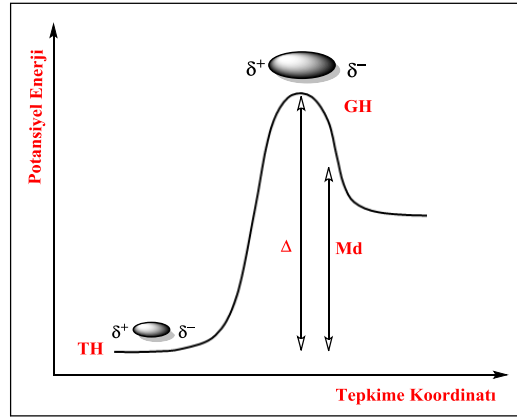
Sıcaklığa bağlı etkilerin dışında, yalnızca mikrodalga dielektrik ısıtma mekanizmalarından kaynaklanan değişimlere "özel mikrodalga etkiler" adı verilir. Klasik ısıtma ile gerçekleştirilen bir reaksiyon aynı şartlarda mikrodalga ile tekrarlandığında reaksiyon hızı, verimi ve ürün bileşimi oranları (seçicilik) açısından farklı sonuçlar elde ediliyorsa, bu durumunun özel mikrodalga etkilerden kaynaklandığı düşünülmüştür [5].

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda, gözlenen özel mikrodalga etkiler Arrhenius denkleminde bulunan A ve E_a (ΔG^\ddagger) büyüklüklerindeki değişimlere bağlı olarak açıklanmıştır. Arrhenius denklemindeki A'nın sayısal büyüklüğü reaksiyon ortamındaki atomların titreşim frekanslarına bağlıdır. Mikrodalgaların, polar moleküllerin karşılıklı yönelmesini belirgin şekilde etkileyerek bu faktörü etkilemesi beklenir.

Dianhidrit (6FDA) ve diamin (BAPHF) monomerlerinden poliamik asit polimerlerinin mikrodalga (MD), ultrason (US) ve klasik ısıtma (KI) kullanılarak sentezi kinetik olarak çalışılmış ve özel mikrodalga etkiler araştırılmıştır. Reaksiyonlar özel mikrodalga etkilerin gözlenebilmesi için p-dioksan gibi zayıf mikrodalga absoblayıcı bir çözücüde ve 30, 50, 70 °C gibi düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar polikondenzasyon reaksiyonu hızının MD > US > KI sırasında azaldığı ve bu duruma mikrodalga ve ultrason yöntemlerinde ölçülen Arrhenius eşitliği aktivasyon enerjisi ($E_a = \Delta G^\ddagger$) değerlerindeki azalmanın sebep olduğu

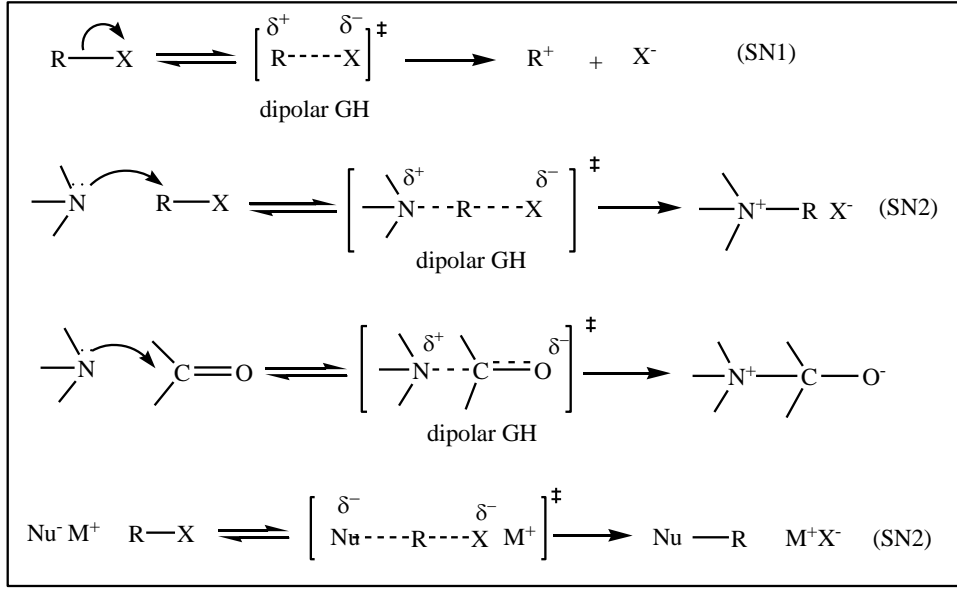
belirlenmiştir. Her üç sıcaklık değeri için de reaksiyon hız sabiti k değerleri MD > US > KI sırasında ölçülmüştür. Ölçülen pre-eksponensiyel faktörler (A) poliamikasinin üç farklı metotla sentezi için 6.6×10^4 (KI) > 3.4×10^4 (US) > 2.2×10^4 (MD) L.mol⁻¹.s⁻¹ sırasında azalırken, aktivasyon enerjisi $E_a = \Delta G^\ddagger$ değerleri 38.67 (MD) < 40.99 (US) < 46.37 (KI) kJ/mol sırasında artmaktadır [11]. Aynı çalışmada reaksiyonu tamamen başlatmak için gereken zaman olarak tanımlanan indüksiyon zamanı değerleri de ölçülmüştür. Klasik ısıtmada sıcaklık azaldıkça indüksiyon zamanı belirgin bir şekilde artarken mikrodalga ısıtmada düzenli bir artış olmaz. Yani reaksiyonun başlama süresi düşük sıcaklıklarda dahi kısadır ve sıcaklıktan çok etkilenmez. Poliamikasinin monomoleküler imitleşme reaksiyonu için yapılan bir başka kinetik çalışmada da çok benzer sonuçlar elde edilmiştir [13]. Sonuç olarak reaksiyon hızındaki artışı yalnızca sıcak noktaların oluşumu gibi termal fiziksel faktörlere açıklamak mümkün değildir. Tüm bunlar mikrodalgaların sıcaklıktan bağımsız özel etkilerine delil oluşturmaktadır.

Özel mikrodalga etki reaktivite ve kinetiğin prensipleri doğrultusunda, reaksiyon mekanizmasına ve özellikle reaksiyon mekanizması boyunca polaritedeki değişime bağlı olarak açıklanmaktadır. Bir reaksiyonda temel halden geçiş haline doğru gidildikçe polaritenin artış gösterdiği durumlarda özel mikrodalga etki beklenebilir. Çünkü polar yapılar dipolar polarizasyon yolu ile mikrodalga enerjisini daha etkili bir şekilde soğurabilirler. Reaksiyon ortamına ve mekanizmaya bağlı olarak, geçiş hali (GH) temel hale (TH) göre daha polar olup etkili bir şekilde kararlı hale getirilebiliyorsa, bu durum aktivasyon enerjisinde azalma ve reaktivitede artışla sonuçlanır (Şekil 2.) [6].



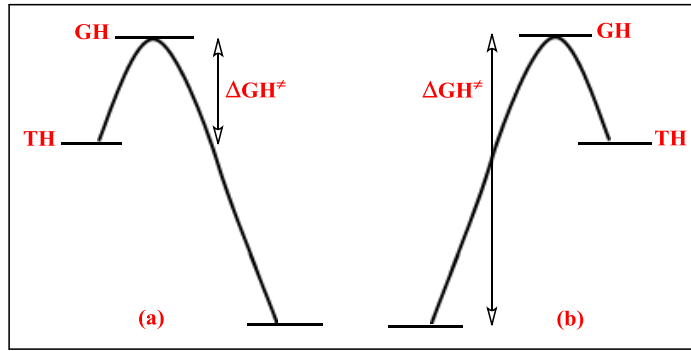
Şekil 2. Temel hale (TH) göre daha polar olan bir geçiş halinin (GH) mikrodalgalarla daha kararlı hale getirilmesi.

Buna göre özel mikrodalga etkinin belirgin şekilde gözlemlendiği durumlar, geçiş halinde dipollerin oluştuğu nötral moleküller arasındaki monomoleküler veya bimoleküler reaksiyonlar veya sıkı iyon çiftlerinin geçiş halinde ayrışmaya giden anyonik reaksiyonlardır. Bunlara örnek olarak iyonlaşmalar (SN₁ veya E₁), intramoleküler katılmalar (halkalaşmalar), karbonil grubuna nükleofilik katılmalar ve yüksek yük yoğunluklu sert anyonların oluşturduğu geçiş halinde yük lokalizasyonu içeren anyonik SN₂ reaksiyonları verilebilir (Şekil 3.).



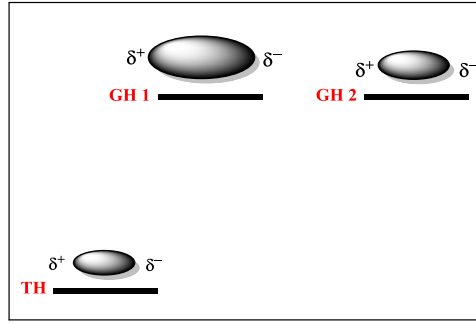
Şekil 3. Mikrodalgalarla hızlandırılan bazı reaksiyon türleri [6].

Hammond varsayımına göre geçiş halinin reaksiyon koordinatı buyunca aldığı durum da dikkate alınmalıdır. Eğer bir reaksiyon küçük bir aktivasyon enerjisine (ΔG^\ddagger) gerek duyuyorsa geçiş hali (GH), temel hal (TH) benzeri olur (Şekil 4-a). Bu durum reaktif benzeri geçiş hali olarak adlandırılır. Sonuçta temel halden geçiş haline gidişte polaritede çok az değişme olacağından çok zayıf bir mikrodalga etki gözlenebilir. Aksine aktivasyon enerjisi büyük olan bir reaksiyonda temel halden geçiş haline doğru gidildikçe geçiş hali daha geç oluşur (Şekil 4-b). Bu durum ürün benzeri geçiş hali olarak adlandırılır. Sonuçta ikinci durumda polaritede büyük oranda değişim olacağından mikrodalga etki daha belirgin bir şekilde gözlenebilecektir [6].



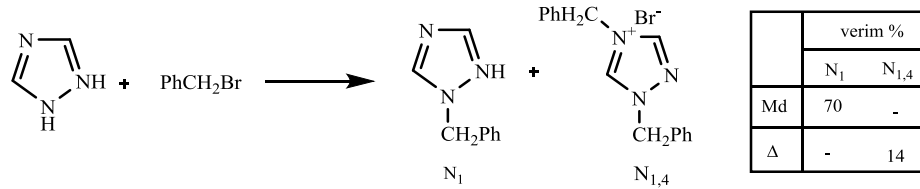
Şekil 4. (a) Küçük ΔG^\ddagger , erken geçiş hali, polaritede az değişim, zayıf mikrodalga etki, (b) Büyük ΔG^\ddagger , geç geçiş hali, polaritede çok değişim, büyük mikrodalga etki.

Klasik ısıtmaya göre mikrodalga ışına yardımcı reaksiyonların ilerleyişinde kemo veya bölge seçiciliğindeki artışlar ile ilgili olarak literatürde birçok örnek mevcuttur. Reaksiyonlardaki seçicilik artışları da mekanistik yaklaşıma göre açıklanabilir. Şekil 5'te görüldüğü gibi eğer bir ortamda yarışmalı reaksiyonlar söz konusuysa temel hal (TH) her iki durum için de ortaktır. Mikrodalga ışına altında daha polar geçiş haline sahip mekanizma (GH₁) tercih edilecektir [6].



Şekil 5. Yarışmalı reaksiyonlarda mikrodalga ışıma ile seçicilik.

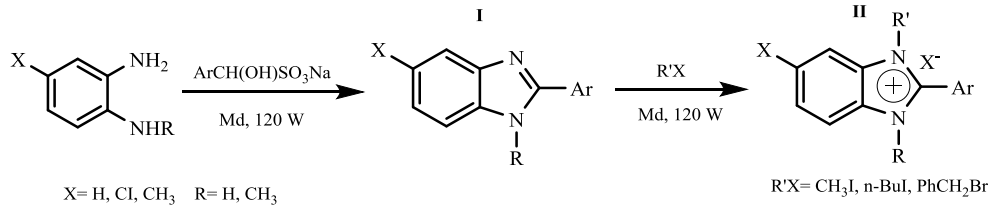
Mikrodalga kullanılarak çözücüsüz şartlarda 1,2,4-triazolün 1 pozisyonunda bölge seçici benzillenmesi Şekil 6'da görülmektedir. Mikrodalga şartlarda 165 °C'de, 5 dakikada, % 70 verimle sadece N₁ ürünü elde edilirken, klasik ısıtma ile aynı şartlarda % 14 verimle yalnızca N_{1,4} ürünü ele geçmektedir. İki nötral reaktifin geçiş halinde dipolar bir yapıya dönüşmesi sebebiyle 1 pozisyonundaki benzillenme mikrodalga şartlarda daha istemlidir [6].



Şekil 6. 1,2,4-triazolün mikrodalga yardımıyla seçici benzillenmesi.

Özel mikrodalga etkinin belirlenmesinde reaksiyon ortamı ve çözücü etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer polar çözücüler (DMF, CH₃CN, DMSO, alkol vb.) söz konusu ise enerji transferi büyük oranda çözücü moleküllerinden reaktiflere doğrudur. Ve çözücünün absorpsiyonu sebebiyle, mümkün olabilecek her hangi bir mikrodalga etkinin maskelenmesi beklenir. Çözücüsüz şartlar ve apolar çözücüler (ksilen, toluen, CCl₄, hidrokarbonlar vb.) reaktiflerin mikrodalgaları özel olarak absorblamasına imkân tanır çünkü enerji transferi doğrudan reaktiflere doğrudur. Çözücü polaritesindeki artışın özel mikrodalga etkinin oluşumunu azlattığı belirlenmiştir [6,10].

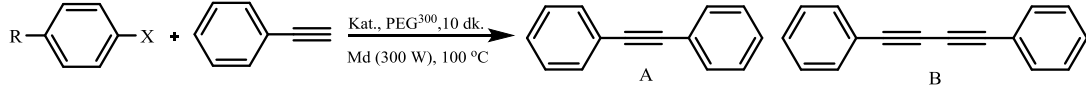
Mikrodalga ışıma yardımıyla birçok farklı türde organik reaksiyon çözücülü, çözücüsüz, katı destek maddeleri veya katalizör sistemleri kullanılarak oldukça kısa sürelerde yüksek verimlerle gerçekleştirilebilmiş olup literatürde bu konuda yapılan çok sayıda derleme mevcuttur [2,10]. Burada mikrodalga sentez sistemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş çok sayıda reaksiyona birkaç örnek verilebilir. Mikrodalgada çözücü ile ısıtma (neat) metodu ile oldukça kısa sürelerde 2-arilbenzimidazol türevleri (I) ayrıca bunların N-alkilasyonu ile bir seri 1,3-dialkil-2-arilbenzimidazolium tuzları (II) elde edilmiştir (Şekil 7) [14-16]. I türdeki 28 bileşik için 2-35 dakikada 65-95% verim elde edilirken II türdeki 27 bileşik için 5-35 dakikada 64-96 % verime ulaşılmıştır. Bu durum her iki basamakta da geçiş hali yapılarının polar oluşu ile açıklanmıştır.



Şekil 7. Mikrodalgada 2-arilbenzimidazol türevlerinin (I) ve 1,3-dialkil-2-arilbenzimidazolium tuzlarının (II) sentezi [14,15].

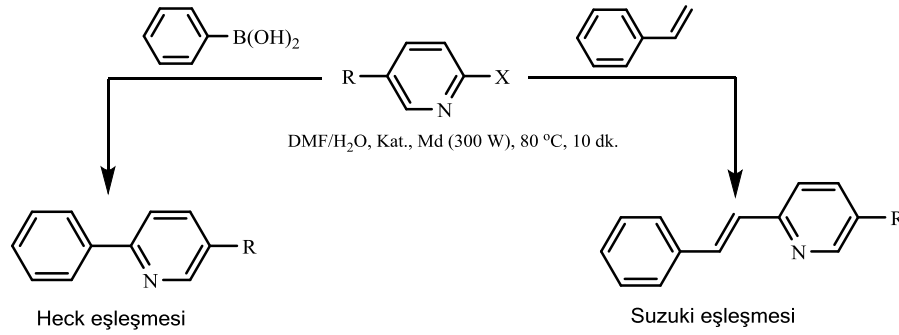
Aril halojenürler ve fenilasetilen arasındaki Sonogashira eşleşme reaksiyonlarının verimi, PEG³⁰⁰ içerisinde bazı benzimidazol tuzları, Pd(OAc)₂ ve Cs₂CO₃ varlığında bakır nanopartikülleri içeren bir katalizör sistemi kullanılarak, mikrodalga şartlar altında 10 dakikada önemli ölçüde artmıştır. Aynı reaksiyon sadece

ısıtma sistemi yağ banyosu olarak değiştirilerek gerçekleştirildiğinde beklenen eşleşme ürününün oluşmadığı gözlenmiştir. Reaksiyon verimlerinin fenil halkasının 4 konumunda elektron çeken süstituentler içeren aril iyodür ve bromürler için çok yüksek olduğu bulunmuştur [17].



Şekil 8. Aril halojenürler ve fenilasetilenin katalitik mikrodalga şartlarda Sonogashira eşleşme reaksiyonları [17].

Bir başka çalışmada aril halojenürlerle arilboronik asit ve stirenin Heck ve Suzuki eşleşme reaksiyonları mikrodalgada 10 dakikada oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Katalizör olarak DMF/H₂O ortamında bir seri benzimidazolyum tuzu ve Pd(OAc)₂/K₂CO₃ katalitik sistemi kullanılmıştır. Mikrodalgaya ilave olarak metal katalizörlerin kullanımı ile klasik ısıtmaya göre büyük avantajların elde edilmesi mikrodalga şartlarda duvar etkisinin elimine edilmesi ve ters sıcaklık eğimi ile katalizör ömrünün uzaması şeklinde açıklanmıştır [18].



Şekil 9. Aril halojenürlerin mikrodalgada katalitik Heck ve Suzuki eşleşme reaksiyonları [18].

IV. MİKRODALGALARIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Mikrodalgaların hücreden hayvana ve insana kadar tüm biyolojik seviyelerde, alan kuvvetine, frekansa, dalga şekline ve maruz kalma süresine bağlı olarak farklı etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir. Mikrodalgalar, sıcaklıktan bağımsız olarak farklı fizyolojik etkilere de neden olabilmektedir. Biyolojik etki mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, mikrodalgaların, biyosistemde genetik değişikliklere de sebep olabileceğini göstermiştir [3].

Mikrodalgaların biyolojik etkilerinin sıcaklığa bağlı veya sıcaklıktan bağımsız özel etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Yiyecek endüstrisinde mikrodalgalar sterilizasyon amaçlı olarak kullanılmaktadır. Burada hücre ölümünün sebebi sadece mikrodalga ısıtma tarafından üretilen ısıya maruz kalma değil, aynı zamanda mikrodalga ısıtma tarafından üretilen ısıya maruz kalan *E. coli*'nin ölüm oranının aynı sıcaklıkta klasik ısıtma kullanılarak gerçekleştirilen sterilizasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada mikrodalga ısıtma sıcaklığına bağlı olmayan özel etkilerinin altında yatan mekanizma tam belirlenmemesine rağmen bu duruma mikrodalgaların iyonların hızlanmasına ve diğer moleküllerle çarpışmasına yada dipollerin hızlı bir şekilde değişen (2450 milyon/s) elektrik alan ile yönelmesine ve hizalanmasına sebep olarak mikroorganizmaların proteinlerinin ikincil ve üçüncül yapısında değişiklik oluşturmasının yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Sıvıların pastörizasyonunda mikrodalga etkileri test etmek amacıyla düzenlenen bir çalışmada *E.coli* ve *S. typhimurium*'un mikrodalga ısıtma yoluyla pişirilen çorbada hayatta kalamadığı belirlenmiş, klasik ısıtma metodlarına kıyasla mikrobiyal bozunmanın daha düşük sıcaklıkta ve daha kısa zaman periyodunda meydana geldiği ve buna ancak sıcaklıktan bağımsız özel mikrodalga etkilerin sebep olabileceği düşünülmüştür.

S. aureus hücrelerinde öldürücü dozun altındaki mikrodalga ışımaya etkisini karakterize etmek amacıyla mikrodalga ışımaya maruz bırakılan hücrede, Glukoz-6 fosfat dehidrojenaz, membran ATPaz, alkalın fosfataz, malat dehidrojenaz, laktat dehidrojenaz, sitokrom oksidaz adozin trifosfataz gibi çeşitli metabolik enzimlerin aktivitelerinin etkilendiği fakat klasik yolla ısıtıldıkları duruma göre oldukça farklı bir şekilde etkiledikleri belirlenmiştir. Bu durum mikrodalga ışımının sıcaklıktan bağımsız davranışını göstermektedir.

1950'lerde mikrodalga üreten ekipmanların yakınında bulunan işçilerde rapor edilen baş ağrısı, halsizlik, mide ağrısı, uykusuzluk, asabiyet gibi subjektif semptomlarla ilgili olarak, mikrodalgaların sıcaklıktan bağımsız özel etkilerinden şüphelenilmiştir [3].

Düşük seviyedeki mikrodalgaların memelilerin bağımsızlığının niteliğinde değişmeye sebep olduğu bulunmuştur. Düşük yoğunluklu mikrodalga ışımaya vücut ve üreme hücreleri üzerindeki etkileriyle zayıf nonspesifik "stresör" olarak düşünülmüştür [19]. Düşük seviyedeki akut mikrodalgaların sinir sistemindeki endojen apoidleri etkinleştirerek beyin çıkıntısı ve frontal kortekste merkezi kolinerjik aktivitede azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [20].

HücreSEL büyüme hızı ve özellikleri üzerinde mikrodalga etkisi bazı maya ve bakteri türleri üzerine çalışılmış ve kullanılan mikrodalgaların gücüne bağlı olarak bazı durumlarda hücre büyüme hızında artış bazı durumlarda ise azalma oluşturduğu gözlemlenmiştir. Örneğin 2.2 mW/cm² ve 71 mm dalga boyuna 30 dakika boyunca maruz kalmanın *S. platensis* mavi-yeşil alg'inin büyümesini 50% ye kadar arttırdığı gözlemlenmiştir. Uyarıcı etki oluşturması sebebiyle, *S. Platensis*'in besin proteini ve biyolojik olarak aktif ürün üretmek için kullanıldığı biyoteknolojide mikrodalgaların umut vaadedici olduğu bildirilmiştir [21].

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda lokal mikrodalgaya maruz kalan organizmalardaki periferik reseptörlerin ve bazı sinir iletiminin tepki oluşturduğu tespit edilmiştir. 53- 78 GHz aralığında değişen frekanslarda mikrodalgaya maruz bırakılan anestezi altındaki farelerin doğal kalp atışı hızının belirgin bir şekilde değiştiği belirlenmiştir. Mikrodalganın teratonejik etkileri *Drosophila* sinekleri üzerinde çalışılmış ve mikrodalganın ontojenetik programın gerçekleşmesini belirleyen DNA-protein etkileşimini bozduğu öne sürülmüştür.

İnsan bedeni, frekansı yaklaşık 15 MHz'i aşan elektromanyetik radyasyonu önemli derecede absorbe etmeye başlar. Absorbsiyon miktarı bedenin bölümlerine göre değişir. TV ve radyo yayın frekanslarıyla çakışan 70-100 MHz frekans değerindeki ışını güçlü bir şekilde absorbe edebilen vücut etkili bir radyasyon anteni olarak hareket etmeye başlar [21].

Genetik etkilerinin araştırıldığı bir çok çalışma, mikrodalganın kromozom yapısını, hücre fonksiyonlarını, standart mutajenlere ve lezyon onarımına karşı hücre toleransını etkilediğini göstermiştir. Düşük güçte mikrodalga radyasyonunun memeli hücrelerinde ve böceklerde mutasyonlar meydana gelebileceği gösterilmiştir. 1960'lar ve 1970' lerdeki araştırmacılar, protein, DNA ve RNA' nın absorbe ettiğini 65-75 GHz'lik mikrodalgaların tamir mekanizmalarına müdahale edebildiğini ve hatta bakteride gen mutasyonuna neden olabildiğini gösterdiler.

Mikrodalgaların tedavi amaçlı kullanımları da mevcuttur. Hayvan ve insanlarda lokal mikrodalga uygulamalarının doku onarımı ve rejenerasyonu uyardığı, stres reaksiyonlarını baskıladığı ve çeşitli hastalıklarda iyileşmeyi kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Mikrodalga ayrıca hem hücreSEL hem organizma seviyesinde X-ışınlarının etkisini azaltmıştır. Gastrik, duodenal ülser, kardiyovasküler hastalıklar, solunumla ilgili hastalıklar, tüberküloz, deri hastalıkları vb. mikrodalgayla başarılı bir şekilde tedavi edildiği rapor edilen hastalıklar arasındadır [3,21].

V. DEĞERLENDİRME

Hayatımızı birçok açıdan kolaylaştıran bazı teknolojik cihazları kullanırken avantajlarından faydalanmanın yanı sıra uzun vadede oluşturabilecekleri zararlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Cep telefonları gibi onlarla yaklaşık aynı frekansta çalışan mikrodalga cihazlar da besin hazırlama, kimyasal madde sentezi, pastörizasyon, sterilizasyon gibi biyolojik işlemler, farmakolojik ve biyoteknolojik çalışmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada mikrodalga ışımının özellikleri, madde ile etkileşimi, organik sentezlerde sağladığı avantajlar ve termal olmayan-özel mikrodalga etki hakkında derleme yapılmıştır. Ayrıca mikrodalgaların hücreden hayvana ve insana kadar tüm biyolojik seviyelerde, alan kuvvetine, frekansa, dalga

şekline ve maruz kalma süresine bağlı olarak oluşturdukları olumlu ve olumsuz sayılabilecek etkileri detaylı olarak anlatılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Taylor, M., Atri, B.S., Minhas, S., “Developments in Microwave Chemistry,” *Evalueserve.*, 2005.
- [2] Lindström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J., “Microwave assisted organic synthesis- a review,” *Tetrahedron.*, vol. 57, pp. 9225-9283, 2001.
- [3] Banik, S., Bandyopadhyay, S., Ganguly, S., “Bioeffects of microwave- a brief review,” *Bioresource technology.*, vol. 87, pp. 155-159, 2003.
- [4] Kuznetsov, D.V., Raev, V.A., Kuranov, K.I., Arapov, O.R., Kostikov, R.R., “Microwave Activation in Organic Synthesis,” *Russian Journal of Organic Chemistry.*, vol. 41, pp. 1719-1749, 2005.
- [5] Kappe, C.O., “Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, pp. 6250-6284, 2004.
- [6] Perreux, L., Loupy, A., “A Tentative Rationalization of Microwave Effect in Organic Synthesis According to the Reaction Medium and Mechanistic Considerations,” *Tetrahedron.*, vol. 57, pp. 9199-9223, 2001.
- [7] The Milestonesci website. [Online]. Available: <http://www.milestonesci.com>, erişim tarihi: 15/12/2005.
- [8] Varma, R.S., “Solvent-free Accelerated Organic Syntheses using Microwaves,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 73, pp. 193-198, 2001.
- [9] Kappe, C.O., “High-speed Combinatorial Synthesis Utilizing Microwave Irradiation,” *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 6(3), pp. 314-320, 2002.
- [10] Hoz, A., Ortis, A.D., Moreno, A., Langa, F., “Cycloadditions under Microwave Irradiation Conditions: Methods and Applications,” *Eur. J. Org. Chem.-Microreview.*, pp. 3659-3673, 2000.
- [11] Tellez, H.M., Alquisira, J.P., Alonso, C.R., López Cortés, J.G., Toledano, C.A., “Comparative Kinetic Study and Microwaves Non-Thermal Effects on the Formation of Poly(amic acid) 4,4' – (Hexafluoroisopropylidene)diphthalic Anhydride (6FDA) and 4,4' –(Hexafluoroisopropylidene)bis(p-phenyleneoxy)dianiline (BAPHF). Reaction Activated by Microwave, Ultrasound and Conventional Heating,” *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 12, pp. 6703-6721, 2011.
- [12] Ferguson, D., “The Basics of Microwave Heating For Organic Synthesis,” *R&D Magazine.*, vol. 42(10), pp. 69, 2000.
- [13] Lewis, D.A. Summers, J.D., Waard, T.C., Mcgrath, J.E., “Accelerated Imidization Reactions using Microwave Radiation,” *Journal of Polymer Science: Part A Polymer Chemistry.*, vol. 30, pp. 1647-1653, 1992.
- [14] Eren, B., “Bazı süstitüe benzimidazol ve bisbenzimidazol türevlerinin mikrodalga yardımıyla sentezi” Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2009, Samsun.
- [15] Eren, B., Bekdemir, Y., “Simple, mild and highly efficient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bisbenzimidazoles,” *Quim.Nova.*, vol. 37(4), pp. 643-647, 2014.
- [16] Eren, B., Yılmaz, Ö., Çetin, G., Darcan, C., “Microwave Assisted Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel 1,3-Dialkyl-2-arylbenzimidazolium Salts,” *Letters in Drug Design & Discovery.*, vol. 15, 2018. (DOI:10.2174/1570180814666170823162419)

- [17] Yavuz, K., Küçükbay, H., “Efficient and green catalytic system incorporating new benzimidazolium salts for the Sonogashira cross- coupling reaction,” *Appl. Organometal Chem.*, vol. 32(1), e3897, pp. 1-8, 2018.
- [18] Yılmaz, U., Küçükbay, H., Deniz, S., Sireci, N., “Synthesis, Characterization and Microwave-Promoted Catalytic Activity of Novel N-phenylbenzimidazolium Salts in Heck-Mizoroki and Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions under Mild Conditions,” *Molecules*, vol. 18, pp. 2501-2517, 2013.
- [19] Lu, S.T., Lebda, N.A., Lu, S.J., Pettit, S., Michaelson, S.M., “Effects of microwave on three different strains of rats.” *Radiat Res.*, Vol. 110, pp. 173-191, 1981.
- [20] Lai, H., “Research on the neurological effects of nonionizing radiation at the University of Washington,” *Bioelectromagnetics.*, vol. 13, pp. 513-526, 1992.
- [21] Pakhomov, A.G., Akyel, Y., Pakhomova, O.N., Stuck, B.E., Murphy, M.R., Current State and implications of research on biological effects of millimeter, 2001.

Derleme Makale/ReviewArticle

Yeni Nesil Dizileme Teknolojisine Genel Bakış Overview of Next Generation Sequencing Technology

Cihan DARCAN^{1*}, Osman TÜRKYILMAZ²

Gönderme Tarihi: 02.12.2017

Düzeltilme Tarihi: 27.12.2017

Kabul Tarihi: 27.12.2017

Öz- DNA, RNA ve metilasyon dizilemesi için kullanılan yeni nesil dizileme teknolojileri bir çok bilim dalı üzerinde büyük etkiler oluşturarak bilimsel çalışmalara yeni bakış açıları kazandırmıştır. Yeni nesil dizileme büyük ölçekli dizileme kapasitesi ile Sanger dizilemesine kıyasla çok daha düşük maliyetlere sahiptir. Yeni nesil dizilemenin maliyet ve hız avantajları daha önceden neredeyse imkansız olarak düşünülen çalışmaların yapılabilir hale gelmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler yapısal ve işlevsel genomik anlayışımızı, temel genomikten entegre sistomiğe kadar değişen bir çok omik kavramı ile genişletmiştir. Bu derlemede genel olarak dizileme teknolojilerinden ve yeni nesil dizileme teknolojisinin kullanıldığı omik alanlardan bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler- Yeni Nesil Dizileme, Yüksek Çıktılı Dizileme, Omik Bilimler

Abstract -Next-generation sequencing technologies for using DNA, RNA and methylation sequencing has made a great impact on many scientific disciplines and has given new perspectives to scientific studies. The next-generation sequencing has much lower cost than the Sanger sequencing with its large-scale sequencing capability. The cost and speed advantages of the next generation sequencing have made it possible to make work previously considered impossible studies. These developments have expanded our structural and functional genomics understanding with many omics area, ranging from basic genomics to integrated systems. This review mainly discusses the sequencing technology and the application areas of the new generation sequencing technology.

Keywords- Next Generation Sequencing, High-Throughput Sequencing, Omics Sciences

I. GİRİŞ

Nükleik asit dizilemesi belirli bir DNA veya RNA molekülünde bulunan nükleotidlerin kesin sırasını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Polinükleotid zincirlerindeki nükleik asitlerin dizilimleri canlıların kalıtsal özelliklerine ilişkin bilgileri içermektedir. Dolayısıyla bu dizileri belirlemek biyolojik araştırmalar için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yıllar boyunca araştırmacılar DNA dizilerini belirlemek için bir çok çalışma yapmıştır. İlk dizileme çabaları tek iplikli RNA bakteriyofajlarının genomları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu genomların tamamlayıcı bir ipliğe sahip olmaması ve ökaryotik genomlara göre çok daha kısa olmaları nedeniyle dizilemek için oldukça elverişli olduğu düşünülmüştür [1]. 1976 yılında tek iplikli bir RNA virüsü olan bakteriyofaj MS2'nin tüm genomu dizilenmiştir [2]. 1977 yılında dizileme yöntemleri ile moleküler biyoloji biliminde dönüm noktası oluşturan iki makale yayımlanmıştır. Bunlardan birincisi Maxam-Gilbert yöntemi olarak bilinen DNA dizilerinin çeşitli kimyasal reaksiyonlar ile bölünmesi ve reaksiyon ürünlerinin jel elektroforezi ile ayrıldığı bir yöntemdir [3]. Diğer yöntem ise Sanger yöntemi olarak bilinen DNA dizisinin baz spesifik bir şekilde sonlandırılmasına neden olan dideoksinükleotidlerin kullanıldığı bir yöntemdir [4]. DNA dizilemesine atılan ilk büyük adım 2003 yılında tamamen biten ve 13 yıl süren İnsan Genom Projesi olmuştur. İnsan Genom Projesi Sanger dizilemesi olarak bilinen birinci nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

İnsan Genom Projesinden sonra dizileme maliyetinin düşürülmesi ve dizileme süresinin kısaltılması amacıyla ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yeni dizileme teknolojilerinin geliştirilmesi teşvik edilmeye

^{1*}Sorumlu yazar iletişim: cihan.darcan@bilecik.edu.tr

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye

²İletişim: osmanturkyilmazz@gmail.com

²Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye

başlanmıştır. Bu çabalar sonuç vererek nanopor teknolojisine kadar giden yolun önü açılmıştır. Geliştirilen yeni nesil dizileme teknolojisi ile birlikte aynı anda milyonlarca dizileme işlemi paralel olarak çok düşük maliyetlerle yapılabilir hale gelmiştir. Paralel olarak dizileme yapabilme avantajı insan genomunun bir günden daha kısa bir sürede dizilenebilmesine olanak sağlamıştır. Yeni nesil dizilemedeki bu gelişmelere eş zamanlı olarak biyoinformatik araçların geliştirilmesi hem küçük hem de büyük araştırma gruplarının ilgilendikleri organizma için genom dizilerini, transkriptom bilgilerini ya da metilasyon bölgeleri gibi bir çok bilgiyi elde etmesini sağlamıştır [5].

Son on yılda düşük maliyetli ve yüksek çıktılı dizileme yapabilen bir çok yeni nesil dizileme platformu geliştirilmiştir [6]. Gelişen teknolojilerin birbirine benzerlik ve farklılıkları nedeniyle yeni nesil dizileme teknolojileri ikinci ve üçüncü nesil dizileme teknolojileri olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu makalede temel olarak dizileme teknolojilerinden ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanıldığı omik alanlardan bahsedilmektedir.

II. DİZİLEME TEKNOLOJİLERİ

A. Birinci Nesil Dizileme

Watson ve Crick'in DNA'nın çift sarmal yapısını yayımlamasından on iki yıl sonra ilk polinükleotid dizisi belirlenmiştir. Bu nükleotid dizisi 77 baz uzunluğunda olan maya alanin tRNA'sıdır. Fakat kullanılan yöntemin zaman alması ve zahmetli olması nedeniyle dizinin belirlenmesi yıllar almıştır [7]. 1976 yılında benzer bir yöntem kullanılarak genomu 3569 nükleotid uzunluğunda olan bakteriyofaj MS2 dizilenmiştir [2]. 1977 yılında DNA dizileme için iki yöntem ortaya çıkmıştır: Maxam-Gilbert yöntemi ve Sanger yöntemi [3,4].

Maxam-Gilbert yöntemi, kimyasallar kullanılarak farklı boyutlarda DNA parçalarını oluşturulması esasına dayanmaktadır. Dört farklı tüp içerisinde DNA'nın belli bazlardan kırılmasını sağlayan kimyasallar kullanılarak DNA parçaları elde edilir. Elde edilen DNA parçaları jelde yürütülür ve büyüklüklerine göre DNA dizisi belirlenir [3]. Fakat tehlikeli kimyasallar kullanılması ve Sanger'e göre daha yavaş bir yöntem olması nedeniyle Sanger yöntemi bilim adamları tarafından daha çok tercih edilir bir hale gelmiştir.

Sanger yöntemi, DNA dizileme teknolojisi için çığır açan bir buluştur. Zincir sonlandırma tekniği DNA iplikçiklerinin monomeri olan deoksiribonükleotidlerin (dNTP'ler) kimyasal analoglarının kullanılması ile gerçekleştirilmektedir [4]. Dideksinükleotidler (ddNTP'ler) DNA zincirinin uzatılması için gerekli olan 3' hidroksil grubundan yoksun oldukları için bir sonraki dNTP'nin 5' fosfatı ile bir bağ oluşturmazlar [8]. ddNTP'ler standart dNTP'ler ile belli bir konsantrasyonda karıştırılarak DNA uzatma reaksiyonunda kullanılırsa, rastgele zincir sonlanmaları olur ve mümkün olan bütün kombinasyonlarda DNA zinciri oluşturulur. Her bir ddNTP çeşidi için dört paralel reaksiyon gerçekleştirilerek jelde yürütme işlemi yapılır. Jel üzerinde daha küçük olan parçanın daha uzun mesafe alacağı göz önünde bulundurularak nükleotid dizisi belirlenir. Sanger yönteminin otomatize edilmesi ile beraber yaklaşık 30 yıl boyunca piyasaya hakim olmuştur ve altın standart olarak kullanılmıştır [9].

Birinci nesil DNA dizileme cihazları 1 kilobazdan (kb) biraz daha kısa okumalar yapabilmektedir. Daha uzun bölgelerin dizilenmesi için ise "shotgun dizileme" yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem ile önce dizilenmek istenen bölge parçalara ayrılmakta ve dizileme sonrasında tekrar birleştirilmektedir [10]. İnsan genom projesi shotgun dizileme yöntemi kullanılarak 3 yıllık bir sürede bitirilmiştir [11].

B. İkinci Nesil Dizileme

Son on yılda geliştirilen yeni dizileme teknolojileri hızlı bir şekilde çalışmalarda kullanılır hale gelmiştir. İnsan genomunun ilk kez dizilenmesi birinci nesil dizileme teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir [11]. Fakat sonraki dizileme teknolojileri geliştirilerek çok sayıda paralel dizileme tekniği ile yüksek hızlı ve düşük maliyetli hale getirildi. İlk ortaya çıkan ikinci nesil dizileme teknolojisi DNA sentezi sırasında DNA zincirine nükleotid eklenmesiyle ortama salınan pirofosfat'ın bir çeşit enzimatik reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkardığı ışık şiddetine göre nükleotidin belirlenmesini sağlamaktadır. Pirodizileme adı verilen bu yöntem DNA polimerazın doğrudan etkisini gerektirdiği için sentez yoluyla dizileme (sequencing by synthesis) prensibine dayanmaktadır [12]. Bu teknoloji dizileme reaksiyonlarının paralel bir hale getirilmesi ile aynı anda dizilenen DNA miktarını büyük ölçüde arttırdıkları için dizileme teknolojisinin tarihinde bir dönüm noktası olmuştur [13].

Bu başarıdan sonra birçok paralel dizileme tekniği ortaya çıkmıştır. Her bir teknoloji avantajları ve dezavantajları nedeniyle piyasa üzerinde farklı etkiler göstermiştir. İkinci nesil dizileme teknolojileri pirodizileme teknolojisini kullanan 454 makinesi ile başlamış ve daha sonrasında Illumina tarafından satın alınan Solexa ile devam etmiştir. Solexa'da 454 teknolojisi gibi sentez yoluyla dizileme teknolojisi prensibine

dayanmaktadır. Katı yüzeye bağlanmış olan DNA iplikçiklerinin sentezi sırasında ortamda bulunan florasan işaretli dNTP'ler bir ışına gerçekleştirir ve bu ışınlar yüksek çözünürlüklü kameralar ile kayıt altına alınarak dizi belirlenir [14]. İlk zamanlarında çok kısa okumalar (35 baz) yapılabilirken zamanla okuma büyüklükleri artırılarak daha uzun okumalar (300 baz) yapılabilir hale getirilmiştir. [15]

Bu iki dizileme teknolojisinden sonra üçüncü seçenek olarak Applied Biosystem tarafından SOLiD adı verilen bir teknoloji geliştirildi. Bu teknoloji sentez yoluyla dizileme değil ligasyon yoluyla dizileme prensibine dayanmaktadır. DNA polimeraz yerine DNA ligaz enzimi kullanılır ve florasan işaretli oligonükleotidlerin ligasyonuna bakılır. Ligasyon sonrasında ise problemlerin işaretli olan ucu kesilerek döngü devam ettirilir [16]. Bu teknoloji Illumina makinelerinin elde ettiği okuma uzunluğu ve kapsam (coverage) değerlerini elde edemiyor olsa da baz başına düşen maliyet bakımından hala rekabet edebilmektedir [17]. Son göze çarpan ikinci nesil dizileme platformu ise Ion Torrent platformudur. Ion Torrent teknolojisi, florasan ya da lüminesans kullanmaması nedeniyle diğer yöntemlerden ayrılmaktadır. Bu teknoloji DNA sentezi sırasında hidrojen iyonlarının serbest bırakılmasından kaynaklanan pH'daki değişimi hesaplayarak dizileme yapmaktadır [18]. Ion Torrent teknolojisi her ne kadar homopolimer bölgelerinde hatalı okumalar yapıyor olsa da diğer yöntemlere göre çok hızlı dizilemeler yapabilmektedir [19].

DNA dizileme teknolojilerinde yapılan bu değişim DNA dizilemedeki zorlukları kaldırarak maliyeti düşürdüğü için genomik devrim olarak adlandırılabilir. Son yıllarda Illumina dizileme platformu piyasanın büyük bir kısmına hakim olarak ikinci nesil dizileme sistemleri içerisinde en başarılı sistem olarak adlandırılmaktadır [20].

C. Üçüncü Nesil Dizileme

Dizileme teknolojilerinin kuşaklara ayrılması konusunda büyük tartışmalar bulunmaktadır. Tek molekül dizileme (Single Molecule Sequencing) ve gerçek zamanlı dizileme üçüncü nesil dizileme sistemlerini daha önceki nesillerden ayıran basit farklardır. Üçüncü nesil dizileme ayrıca daha önceki teknolojilerden farklı olarak DNA amplifikasyonuna ihtiyaç duymamaktadır [21].

Üçüncü nesil dizileme teknolojilerinden biri olan tek molekül dizileme tekniği ilk olarak Helicos BioSciences tarafından geliştirilmiştir [22]. Bu teknolojinin Illumina teknolojisinden tek farkı köprü amplifikasyonuna ihtiyaç duymaksızın tek molekül üzerinden dizileme yapabmesidir. Bunun dışında Illumina teknolojisine benzer bir şekilde florasan işaretli dNTP'lerin, DNA polimeraz aktivitesi sırasında eklenmesi sonucunda ortaya çıkan ışına miktarına göre dizileme yapılmaktadır [23]. Nispeten yavaş ve pahalı bir teknoloji olmasına rağmen amplifiye edilmemiş DNA'yı dizilemeye olanak sağlayan bir teknolojidir [24].

Popüler olan üçüncü nesil dizileme teknolojilerinden birisi de Pacific Biosciences'in PacBio makinelerinde bulunan gerçek zamanlı tek molekül dizileme (Single Molecule Real Time) teknolojisidir [25]. Gerçek zamanlı tek molekül dizileme teknolojisinde Zero-mode waveguide (ZMW) adı verilen nano yapıdaki boşluklar içerisinde DNA polimerazın aktivitesi gerçek zamanlı olarak izlenmektedir. Bu teknoloji ile dizileme işlemi DNA polimeraz hızı ile paralel olduğu için çok hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. PacBio makineleri, 10 kb'yi aşan okumalar yapabildiği için *de novo* genom dizilemeleri konusunda büyük önem taşımaktadır [21].

Üçüncü nesil dizileme teknolojileri içerisinde geleceği en parlak görünen teknoloji nanopor dizilemedir [26]. Nanopor teknolojisi, membran üzerine sabitlenmiş olan nano boyuttaki porlar içerisinde moleküllerin geçişi sırasında iyonik akımın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Değişen iyonik akımın ölçülmesi ile birlikte pordan geçen molekülün tanımlanması yapılabilmektedir. Pordan geçiş sırasında geçiş yapan molekül iyonik akımın azalmasına neden olmaktadır. Her molekülün iyon akımı üzerindeki etkisinin farklı olması nedeniyle tanımlama yapılabilmektedir [27]. Uygun boyutta porlar kullanıldığında her bir nükleotid iyonik akım üzerinde farklı değişimlere neden olduğu için değişim ölçülerek dizileme yapılabilmektedir. Oxford Nanopore şirketi MinION, PromethION ve SmidgION platformlarında bu teknolojiyi kullanmaktadır [26]. Nanopor teknolojisinin her ne kadar hatalı okuma oranı yüksek olsa da DNA dizilemesi konusunda ezber bozan bir teknolojiyi temsil etmeleri, uzun okumalar yapmaları, daha önceki teknolojilere göre çok daha ucuz ve hızlı olmaları nedeniyle oldukça önemlidir [28].

D. İkinci ve Üçüncü Nesil Dizileme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

İkinci nesil dizileme teknolojilerinin aksine üçüncü nesil dizileme teknolojileri DNA amplifikasyonuna ihtiyaç duymamaktadır. Üçüncü nesil dizileme teknolojilerinde ikinci nesil dizileme teknolojilerine kıyasla az miktarda başlangıç meteryali yeterlidir [21]. Üçüncü nesil dizileme yöntemleri, DNA polimerazın katalitik aktivitesi ve yüksek hızı sayesinde daha uzun ve hızlı okumalar yapabilmektedir. Bu iki dizileme sistemi

arasındaki diğer bir farklılık ise ikinci nesil dizileme yöntemlerinde RNA dizilemesi sadece cDNA dizilemesi ile gerçekleştirilebiliyorken bazı üçüncü nesil dizileme yöntemlerinde RNA doğrudan dizilenebilmektedir [29].

Ortaya çıkan veri bakımından karşılaştırıldığında her iki nesilde de büyük veri hacmi nedeniyle karmaşıklık vardır. İkinci nesil dizileme teknolojilerinde elde edilen verilerin analizinde temel sıkıntılar okuma uzunluklarından kaynaklanırken üçüncü nesil dizilemelerde genellikle okuma hatalarından kaynaklanmaktadır. Üçüncü nesil dizileme okumalarının ikinci nesil dizileme yöntemlerine kıyasla uzun olması nedeniyle *de novo* montaj sırasında birleştirilebilen okuma sayısı daha fazladır. Aynı zamanda üçüncü nesil dizileme okumaları ikinci nesil dizileme okumalarının hizalanması sırasında referans olarak kullanılabilir.

III. YENİ NESİL DİZİLEME ÇALIŞMA ALANLARI

A. Genom Dizileme

Dizileme teknolojilerindeki ilerlemeler genom dizilemenin daha kolay, daha ucuza ve daha hızlı bir şekilde yapılabilir hale gelmesine olanak sağlamıştır. Yeni nesil dizileme mikroorganizmalardan insanlara kadar bir çok genomu dizilemek için kullanılmıştır. Genom dizileme temel olarak üç basamaktan oluşmaktadır. İlk olarak genom çeşitli yollarla dizileme yapılacak olan platforma göre parçalara ayrılır. Bunun için çeşitli enzimler ya da sonikatör kullanılabilir. İkinci basamak ise elde edilen DNA parçalarının tek yönlü ya da çift yönlü olarak dizilenme işlemidir. Tek yönlü okumada dizileme cihazı her bir parçayı sadece bir ucundan dizilerken çift yönlü okumada ise her bir parçanın iki ucundan da dizileme işlemi yapılır. Genom dizilemenin üçüncü basamağı ise elde edilen verilerin analizidir [30]. Daha önce dizilenmemiş genomların dizilenmesinde okuma uzunlukları büyük önem taşımaktadır. Referans genom bulunmadığı durumlarda okumalar uç uca birleştirilerek genom elde edilmeye çalışılır. Bu yöntem *de novo* montaj olarak adlandırılmaktadır [31]. Fakat bu yöntem ile okumaların birleştirilmesi sırasında, özellikle tekrar bölgelerinde büyük sıkıntılar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle okumaların uzun olması özellikle referans genomu bulunmayan örneklerde *de novo* montajı kolaylaştırmaktadır. Referans genomu olan örneklerde ise analiz aşaması daha kolaydır. Bütün okumalar referans bir genoma hizalanarak birleştirilmektedir. Böylece genom dizilimi elde edilebilir [32].

Her ne kadar yeni nesil dizileme yöntemleri ile genom dizileme maliyetleri düşmüş olsa da bu yöntem rutin olarak kullanılmak için halen pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle genom dizilimine alternatif olarak ekzom dizileme ve hedeflenmiş dizileme gibi alternatif yöntemler bulunmaktadır.

B. Ekzom Dizileme

Ekzom dizileme 2009 yılında genomun tüm protein kodlama bölgelerini (ekzonları) dizilemek amacıyla geliştirilen bir tekniktir [33]. Ekzom, genom içerisinde %2'den daha küçük bir alan kaplamasına rağmen, hastalıklara neden olan varyasyonların %85'lik kısmını taşımaktadır [34]. Ekzom dizileme genellikle hazır hibridizasyona dayalı zenginleştirme kitleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Her ne kadar hazır kitlerin tamamı ekzom dizileme için kullanılıyor olsa da tasarımları ve performanslarıyla birbirlerinden farklılıklar göstermektedir. Bazı kitler yalnızca protein kodlama bölgelerini içeriyorken diğer kitler kodlanmamış RNA'lar (mikro RNA'lar dahil), 5' ve 3' kodlanmayan bölgeleri de içermektedir [35].

Hastalığın hangi lokustan kaynaklandığı bilinmediği zamanlarda ekzom dizileme cazip bir seçenektir. Şimdiye kadar ekzom dizilme, 150'den fazla hastalığın geninin belirlenmesini sağlamıştır. Ancak ekzom dizileme ile elde edilen verilerin büyük bir kısmı, bir hastalıkla ilişkili olmadığı için verilerin yorumlanmasında zorluklar bulunmaktadır [36].

C. Hedeflenmiş Dizileme

Genom dizileme, özellikle tıbbi analizlerde yaygın olarak kullanılmak için halen pahalıdır. Bu nedenle sadece hedef bölgelerin dizilenmesi genom dizilemeye göre iyi bir alternatif oluşturmaktadır [37]. Hedeflenen bölge bir ekzondan genomun büyük bir bölümüne kadar değişebilmektedir. Küçük hedefler için genellikle PCR kullanılırken büyük hedefler için ise genellikle oligonükleotid problemler ile hibridizasyon yöntemi kullanılmaktadır [38, 39]. PCR tabanlı yöntem doğrudan DNA ile başlarken, hibridizasyon temelli yöntemlerde kullanılacak olan cihaza (platform) uygun kütüphanenin hazırlanması gerekmektedir.

Hedefe yönelik dizileme için PCR primerleri ya da problemler tasarlanarak kullanılabilir [38, 39]. Fakat tasarım yapmanın zorlukları nedeniyle farklı amaçlara yönelik ticari olarak üretilen bir çok hazır kit bulunmaktadır. Hazır kitler genellikle iyi performans gösterirken özel olarak tasarlanan paneller çoğu zaman optimizasyon gerektirmektedir. Hibridizasyon temelli yöntemler için tipik optimizasyon adımları, okuma uzunluklarının boyutunun ayarlanması ve diğer gerekli ise problemlerin yeniden tasarlanmasını içermektedir [40].

PCR temelli hedefe yönelik dizileme işlemlerinde, optimizasyon çalışmaları hibridizasyon temelli yöntemlere göre biraz daha zordur. İlk olarak primer tasarımı sırasında PCR ürünlerinin boyutunu kullanılacak platform göz önünde bulundurularak belirlemek gereklidir. Hedef bölgenin büyüklüğüne göre primer sayısı değişkenlik göstermektedir. Primer sayısı fazla olduğu durumlarda genellikle multipleks PCR tercih edilmektedir. Bu nedenle primerler arasındaki etkileşimlerin iyi bir şekilde hesaplanması gerekmektedir. Gerekli olan durumlarda reaksiyon sayısı artırılabilir ya da primerler yeniden tasarlanabilir.

Hedefe yönelik hazır kitleler için in vitro diagnostik (IVD) sertifikası o ürünün geçerliliği için resmi bir sertifikadır. Her ne kadar hazır kitlelere yoğun bir talep olsa da IVD sertifikası almak için gerekli ön testlerin maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle bu sertifikaya sahip olan ürün sayısı çok azdır.

Hedefe yönelik dizileme yöntemlerinde diğer bir önemli nokta ise arzu edilen kapsam değerlerinin elde edilmesidir. PCR ile hedefe yönelik dizileme sırasında elde edilen kapsam değerleri amplikasyon miktarı ile doğru orantılıdır. Küçük hedef bölgeler için amplikasyon miktarı yüksek olurken primer sayısının arttığı büyük hedef bölgelerinde amplikasyon miktarı azaldığı için istenilen kapsam değerlerine ulaşmakta zorluk çekilmektedir. Bu nedenle optimizasyon aşamaları istenilen kapsam değerine ulaşmak için büyük önem arz etmektedir.

D. Transkriptomik ve RNA Dizileme

RNA dizileme (RNA-seq) bir organizmanın yaşam döngüsünün herhangi bir anında hücrelerindeki gen ekspresyon miktarını belirleyen yeni nesil dizileme yöntemidir [41]. Hücrelerde belirli koşullar altında bulunan transkript çeşitlerinin tamamına transkriptom adı verilmektedir. Sadece genom verileri genlerin fonksiyonlarının anlaşılması için yeterli değildir. Bu nedenle transkriptom verilerine ihtiyaç duyulmaktadır. RNA dizileme ile genom üzerinde ifade edilen bölgeler yüksek güvenilirlik ve duyarlılıkla nicel olarak belirlenebilmekte ve bu bölgelerin haritaları çıkarılabilmektedir .

İkinci nesil dizileme yöntemleri gerçekleştirilen ile transkriptomik çalışmalar, genomik dizileme yöntemlerine ek bir aşama eklenmesi ile gerçekleştirilmektedir. İlk olarak dizilenmek istenen RNA'lar ters transkripsiyon ile cDNA'ya dönüştürülmektedir ve daha sonra dizileme yapılacak platforma uygun büyüklüklerde parçalanarak dizilmektedir [42].

RNA dizileme daha yeni bir teknoloji olmasına rağmen kendisinden önce bulunan teknolojilere göre bir çok avantaj sunmaktadır. İlk olarak RNA-seq için canlıların genomik bilgilerine gerek yoktur. Yani daha önce genomik çalışması yapılmamış olan canlıların transkriptomik çalışmaları yeni nesil dizileme ile yapılabilmektedir. RNA-seq'in diğer bir avantajı ise tek bazda olan değişimin bile ayırt edilebilmesidir. Bu sayede RNA izoformlarının belirlenmesinde diğer yöntemlere göre çok daha büyük kabiliyete sahiptir. Aynı zamanda elde edilen RNA-seq verileri diğer yöntemlere göre çok daha hassas ve doğru bir şekilde elde edilmektedir [43].

E. Metagenomik ve Mikrobiomlar

Metagenomik, mikrobiyal bir topluluğun toplam genom içeriğinin incelenmesine verilen isimdir. Metagenomik çalışmalarda, toplam DNA/ RNA mikrobiyal popülasyondan kültürü yapılmadan izole edilerek dizilmektedir. Daha sonra bilinen türlerin belirlenmesi ve daha önce bilinmeyen türlerin keşfedilmesi için önceden bilinen dizilerle karşılaştırılmaktadır [44]. Mikrobiyal toplulukların izole edildiği ortamlardan bazılarında gıda, su, atıklar, çeşitli insan ve hayvan yerleşim alanları örnek olarak verilebilir. Bunların dışında hastaneler, yaygın olarak mikroorganizmaları içeren ve çok çalışılan ortamlardandır [45]. Yapılan ilk mikrobiyolojik çalışmalarda 16s rRNA genleri hedef alınmış, Roche ve Illumina platformları kullanılarak maden alanları, körfezler, denizler ve okyanusların yüzey sularını hedef alan yeni nesil dizileme mikrobiyal çalışmalarından farklı türler tanımlanmıştır [46].

İnsan vücudunda bulunan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyom adı verilmektedir. Mikrobiyomdaki genlerin sayısının insan genomundaki genlerden 100 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [45]. Aynı zamanda bireyler arasındaki mikrobiyomların %80-90 oranında farklı olduğu tahmin edilmektedir. Bu bulgular kişiselleştirilmiş tıpta hastanın kişisel genomunu hedef alan yaklaşımların yerine mikrobiyomu hedef alan çalışmaların daha verimli olabileceğini göstermektedir. Mikrobiyomlar bağırsak, deri, vajina ve oral mukozayı da içine alan çeşitli anatomik habitatları içermektedir [47]. Yeni nesil dizilemedeki ilerlemeler ve analiz yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte mikrobiyomların insan sağlığına etkilerini anlamak amacıyla yapılan çalışma sayısı gittikçe artmaktadır

F. Metilomik ve Epigenomik

DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, DNA üzerinde meydana gelen modifikasyonlarla gen ekspresyonunun düzenlenmesi epigenetik olarak adlandırılmaktadır. Epigenomik, bir hücredeki genetik materyalin üzerinde gerçekleşen epigenetik modifikasyonlarının tamamının çalışıldığı omik dalıdır [48]. Metilomik ise genom üzerindeki DNA metilasyonlarının analizleri ve bunların gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini inceleyen omik dalıdır [49]. DNA dizilerindeki metilasyonların kanser gibi bir çok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir [50].

Bakterilerin yaşadığı çevre şartları oldukça dinamiktir. Gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi, bakterilerin değişen çevre şartları ile mücadele etmelerine yardımcı olur. Bakteriler, gen ekspresyonunu düzenleyerek sıcaklık, pH ve ozmolarite gibi çevresel değişimlere cevap verirler [51]. Çevresel uyarılara göre düzenlenen gen ifadesi hayatta kalmak için oldukça önemlidir. Prokaryotlarda DNA'nın modifikasyonu özellikle DNA metilasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Prokaryotlarda DNA metilasyonu, transkripsiyon, DNA onarımı ve replikasyon başlatma dahil olmak üzere bir çok fizyolojik işlem üzerinde etkilidir. Metilasyon dizileme çalışmaları prokaryotlarda bu mekanizmaların keşfedilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda epigenetik değişikliklerin kanser oluşumu ve ilerlemesinde önemli etkenler olarak kabulü hızla artmıştır [50]. Genom bisülfid dizileme (WGBS) normal hücrelerdeki ve kanser hücrelerindeki metilasyon modellerinin belirlenmesini sağlamıştır. Genom metilasyon haritalaması, hemen hemen tüm kanser türlerinde yüzlerce gende anormal metilasyon bölgeleri olduğunu göstermiştir. CpG hipermetilasyonunun DNA tamir genlerini susturduğu ve tümör baskılayıcı genlerin regülasyonunu azalttığı yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir [52]. Hedefi bilinmeyen metilasyon çalışmalarında genom metilasyon dizilemesi araştırmacılara oldukça yararlı bilgi sağlamaktadır.

Otizm, diyabet ve müsküler distrofi gibi hastalıklar, genom üzerinde hastalıkla ilişkili onlarca bölgeye sahip olan multigenik bozukluklardır. Bu karmaşıklığa ek olarak çevre, beslenme ve egzersiz gibi dış etkenlerin de hastalıklar üzerinde etkileri bulunmaktadır. Epigenetik mekanizmaların, Otizm ve Rett sendromu gibi nörogelişimsel bozukluklarda da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [53]. Metabolik bozukluklar, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden de etkilenir. Örneğin obezite ve tip2 diyabetle güçlü bir şekilde ilişkili olan bir karaciğer hastalığının (NAFLD) kalori alımı ve genetik yatkınlıklardan etkilenebileceği bilinmektedir. Hedeflenmiş metilasyon dizileme, bu gibi karmaşık hastalık araştırmalarında düşük maliyetli bir seçenek sunmaktadır.

IV. SONUÇLAR

Biyolojik çalışmalarda DNA dizileme büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yaklaşık yarım yüzyıl boyunca bir çok bilim adamı DNA dizileme teknolojileri geliştirmek için bir çok çalışma yapmıştır. Dizileme işlemleri ilk olarak basit RNA hedeflerinin dizilenmesi ile başlamış olsa da sonrasında DNA dizileme yapılmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar ve girişimler sayesinde zor ve zahmetli olan dizileme teknolojilerinin yerine daha kolay uygulanabilir, daha hızlı ve maliyeti düşük olan teknolojiler ortaya çıkmıştır. Çok sayıda yeni teknoloji günümüzde orta ölçekli laboratuvarlar için ulaşılabilir hale gelmiştir. DNA dizileme teknolojisindeki ve elde edilen verilerin analiz edilebilir hale gelmesindeki gelişmeler genomik, transkriptomik, metagenomik ve epigenomik gibi bir çok çalışma alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Her platformun farklı avantajları ve kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu nedenle araştırmacıların çalışmalarında maliyet, çalışma konusu, okuma uzunluğu, hata oranı ve kapsam değeri gibi bir çok değişkeni göz önünde bulundurarak bir dizileme platformu seçmeleri gerekmektedir. Aynı zamanda elde edilen verilerin analizi için de çalışma konusu ve dizileme platformunun uyumu büyük önem taşımaktadır. Bu konulara dikkat etmeden yapılan dizilemelerin analizi yanlış sonuçların elde edilmesine neden olabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Heather, J.M., Chain, B. "The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA", *Genomics*, vol. 107, pp. 1–8, 2016.
- [2] Fiers, W., Contreras, R., Duerinck, F., Haegeman, G., Iserentant, D., et al., "Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene", *Nature*, vol. 260, pp. 500–507, 1976.

- [3] Maxam, A.M., Gilbert, W., “A new method for sequencing DNA”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 74, pp. 560 – 564, 1977.
- [4] Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A.R., “DNA sequencing with chain-terminating inhibitors”, *Proc Natl Acad Sci*, vol. 74, pp. 5463–5467, 1977.
- [5] Mardis, E.R., “The impact of next-generation sequencing technology on genetics”, *Trends in Genetics*, vol. 24, pp. 133-141, 2008.
- [6] Metzker, M., “Sequencing technologies — the next generation”, *Nature Rev. Genet.*, vol. 11, pp. 31–46, 2010.
- [7] Holley, R.W., “Structure of a ribonucleic acid”, *Science*, vol. 147, pp. 1462–1465, 1965.
- [8] Chidgeavadze, Z., Beabealashvili, R.S., “2', 3'-Dideoxy-3'-aminonucleoside 5'-triphosphates are the terminators of DNA synthesis catalyzed by DNA polymerases”, *Nucleic Acids Res*, vol. 12, pp. 1671–1686, 1984.
- [9] Artuso, R., Fallerini, C., Dosa, L., Scionti, F., Clementi, M., et al, “Advances in Alport syndrome diagnosis using next-generation sequencing”, *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 20, pp. 50-57, 2012.
- [10] Anderson, S., “Shotgun DNA sequencing using cloned DNase I-generated fragments”, *Nucleic Acids Res*, vol. 9, pp. 3015–3027, 1981.
- [11] Venter, J. C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J., et al, “The sequence of the human genome”, *Science*, vol. 291, pp. 1304–1351, 2001.
- [12] Nyrén, P.I., Lundin, A., “Enzymatic method for continuous monitoring of inorganic pyrophosphate synthesis”, *Anal. Biochem*, vol. 509, pp. 504–509, 1985.
- [13] Margulies, M., Egholm, M., Altman, W., Attiya, S., “Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors”, *Nature*, vol. 437, pp. 376–380, 2005.
- [14] Voelkerding, K.V., Dames, S.A., Durtschi, J.D., “Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics”, *Clin. Chem*, vol. 55, pp. 641–658, 2009.
- [15] Heather, J.M., Chain, B., “The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA”, *Genomics*, vol. 107, pp. 1-8, 2016.
- [16] Schuster, S.C., “Next-generation sequencing transforms today's biology”, *Nat. Methods*, vol. 5, pp. 16-18, 2008.
- [17] Glenn, T.C., “Field guide to next-generation DNA sequencers”, *Mol. Ecol. Resour.*, vol. 11, pp. 759–769, 2011.
- [18] Rothberg, J.M., “An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing”, *Nature*, vol. 475, pp. 348–352, 2011.
- [19] Loman, N.J., “Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms”, *Nat. Biotechnol.*, vol. 30:pp. 434–439, 2012.
- [20] Greenleaf, W.J., Sidow, A., “The future of sequencing: convergence of intelligent design and market Darwinism”, *Genome Biol.*, vol. 15, pp. 303, 2014.
- [21] Schadt, E.E., Turner, S., Kasarskis, A., “A window into third-generation sequencing”, *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, pp. 227–240, 2010.

- [22] Thompson, J.F., Steinmann, K.E., “Single molecule sequencing with a HeliScope genetic analysis system”, *Curr Protoc Mol Biol.*, vol. 7, pp. 1-16, 2010.
- [23] Bowers, J., “Virtual terminator nucleotides for next-generation DNA sequencing” *Nat. Methods.*, vol. 6, pp. 593–595, 2009.
- [24] Pareek, C.S., Smoczynski, R., “Tretyn A. Sequencing technologies and genome sequencing”, *J. Appl. Genet.*, vol. 52, pp. 413–435, 2011.
- [25] Rhoads, A., Au K.F., “PacBio sequencing and its applications”, *Genomics Proteomics Bioinformatics*, vol. 13, pp. 278-289, 2015.
- [26] Laver, T., Harrison, J., O’Neill, P.A., Moore, K., Farbos, A., et al., “Assessing the performance of the Oxford Nanopore Technologies MinION” *Biomol Detect Quantif*, vol. 3, pp. 1-8, 2015.
- [27] Kasianowicz, J.J., Brandin, E., Branton, D., Deamer, D.W., “Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 93:pp. 13770–13773, 1996.
- [28] Mikheyev, A.S., Tin, M.M., “A first look at the Oxford Nanopore MinION sequencer”, *Mol. Ecol. Resour.*, vol. 14, pp. 1097–1102, 2014.
- [29] Pareek, C.S., Smoczynski, R., Tretyn, A., “Sequencing technologies and genome sequencing”, *J Appl Genet*, vol. 52, pp. 413–435, 2011.
- [30] Grada, A., Weinbrecht K., “Next-generation sequencing: methodology and application”, *J. Invest. Dermatol.*, vol. 133, pp. e11, 2013.
- [31] Li, R., Wei, F., Tian, G., Zhu, G., He, L., et al. “The sequence and de novo assembly of the giant panda genome”, *Nature* vol. 463, pp. 311–317, 2010.
- [32] Pop, M., “Genome assembly reborn: recent computational challenges”, *Brief. Bioinform.*, vol. 10, pp. 354-366, 2009.
- [33] Ng, S.B., Turner, E.H., Robertson, P.D., Flygare, S.D., Bigham, A.W., et al. “Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes”, *Nature*, vol. 461, pp. 272–276, 2009.
- [34] van Dijk, E.L., Auger, H., Jaszczyszyn, Y., Thermes, C., “Ten years of next-generation sequencing technology”, *Trends Genet*, vol. 30, pp. 418-426, 2014.
- [35] Chilamakuri, C.S.R., Lorenz, S., Madoui, M.A., Vodak, D., Sun, J.C., et al., “Performance comparison of four exome capture systems for deep sequencing”, *BMC Genomics*, vol. 15, pp. 449, 2014.
- [36] Rabbani, B., Tekin, M., Mahdieh, N., “The promise of whole-exome sequencing in medical genetics” *J Hum Genet.*, vol. 59, pp. 5–15, 2014.
- [37] Rehm, H.L., “Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic” *Nat. Rev. Genet*, vol. 14, pp. 295-300, 2013.
- [38] Zheng, Z., Liebers, M., Zhelyazkova, B., Cao, Y., Panditi, D., et al. “Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing”, *Nat. Med*, vol. 20, pp. 1479–1484, 2014.
- [39] Mamanova, L., Coffey, A.J., Scott, C.E., Kozarewa, I., Turner, E.H., et al., “Target-enrichment strategies for next-generation sequencing”, *Nat Methods*, vol. 7, pp. 111–118, 2010.
- [40] Stoddard, J.L., Niemela, J.E., Fleisher T.A., Rosenzweig S.D., “Targeted NGS: A cost-effective approach to molecular diagnosis of PIDs”, *Front. Immunol.*, vol. 5, pp.531, 2014.

- [41] Oszolak, F., Milos, P.M., “RNA sequencing: Advances, challenges and opportunities” *Nat Rev Genet.*, vol. 12, pp. 87–98, 2011.
- [42] Wang, Z., Gerstein, M., Snyder, M., “RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics”, *Nature Rev. Genet.*, vol 10, pp. 57–63, 2009.
- [43] Bybjerg-Grauholm, J., Hagen, C.M., Khoo, S.K., Johannesen, M.L., Hansen, C.S., et al., “RNA sequencing of archived neonatal dried blood spots”, *Mol Genet Metab Rep*, vol 10, pp. 33–37, 2017.
- [44] Gilbert, J.A., Dupont, C.L., Microbial metagenomics: Beyond the genome” *Annu Rev Mar Sci.*, vol. 3, pp. 347–371, 2011.
- [45] Weinstock, G.M., “Genomic approaches to studying the human microbiota”, *Nature.*, vol. 489, pp. 250–256, 2012.
- [46] Wylie, K.M., Weinstock, G.M., Storch, G.A., “Virome genomics: A tool for defining the human virome” *Curr Opin Microbiol.*, vol. 16, pp. 479–484, 2013.
- [47] Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W., Knight, R., “Defining the human microbiome”, *Nutr Rev.*, vol. 70, pp. 38–44, 2012
- [48] Peter, A.J., Stephen, B.B., “The Epigenomics of Cancer”, *Cell.*, vol. 128, pp. 683-692, 2007.
- [49] Hirst, M., “Epigenomics: Sequencing the methylome”, *Methods Mol Biol.*, vol. 973, pp. 39– 54, 2013.
- [50] Esteller, M., “Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps”, *Nat Rev Genet.*, vol. 8, pp. 286-298, 2007.
- [51] Wion, D., Casadesus, J., “N6-methyl-adenine: an epigenetic signal for DNA-protein interactions” *Nature Rev. Microbiol.*, vol. 4, pp. 183–192, 2006.
- [52] Merlo, A., Herman, J.G., Mao, L., Lee, D.J., Gabrielson, E., et al., “5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers” *Nature Med.*, vol. 1, pp. 686–692, 1995.
- [53] Vijayakumar, N.T., Judy, M.V., “Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment”, *J Neurol Sci.* vol. 364, pp. 167-176, 2016.